



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ/ÖNEMİ BELİRSİZ  
FOLİKÜLER LEZYON TANISI  
ALAN TİROİD NODÜLLERİNİN MALİGNİTE  
ÖNGÖRÜSÜ İÇİN YAPISAL  
EŞİTLİK MODELİ İLE KARAR DESTEK  
SİSTEMİ**

Zeliha AYDIN KASAP

DOKTORA TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Burçin KURT

TRABZON-2023

## BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Zeliha AYDIN KASAP



## İÇİNDEKİLER

|                                            | Sayfa       |
|--------------------------------------------|-------------|
| <b>ONAY</b>                                |             |
| <b>BEYAN</b>                               |             |
| <b>İthaf</b>                               |             |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                            |             |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                         | <b>vi</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>                     | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>                     | <b>x</b>    |
| <b>ÖZET</b>                                | <b>xii</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>                            | <b>xiii</b> |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                    | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                   | <b>3</b>    |
| 2.1. Tiroid Nodülleri                      | 3           |
| 2.2. Bethesda Raporlama Sistemi            | 4           |
| 2.3. Literatür Özeti                       | 8           |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                  | <b>11</b>   |
| 3.1. Veri Seti                             | 12          |
| 3.2. Veri Önışleme                         | 13          |
| 3.3. Biyoistatistiksel Analiz              | 16          |
| 3.4. Özellik Seçimi                        | 17          |
| 3.4.1. Açıklayıcı Faktör Analizi           | 17          |
| 3.4.2. Doğrulayıcı Faktör Analizi          | 18          |
| 3.4.3. Yapısal Eşitlik Modellemesi Yöntemi | 19          |
| 3.4.4. Lojistik Regresyon Analizi          | 26          |
| 3.5. Makine Öğrenmesi Algoritmaları        | 28          |
| 3.5.1. Naive Bayes Yöntemi                 | 29          |
| 3.5.2. Destek Vektör Makineleri            | 30          |
| 3.5.3. Karar Ağaçları                      | 34          |
| <b>4. BULGULAR</b>                         | <b>37</b>   |
| 4.1. Veri Setine ait Bulgular              | 37          |
| 4.2. İstatistiksel Analize ait Bulgular    | 45          |
| 4.3. Özellik Seçimine ait Bulgular         | 58          |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.1. Senaryo 1: Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları                    | 59         |
| 4.3.2. Senaryo 1: Doğrulamalı Faktör Analizi Sonuçları                   | 62         |
| 4.3.3. Senaryo 1: YEM Analizi Sonuçları                                  | 65         |
| 4.3.4. Senaryo 2: Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları                    | 69         |
| 4.3.5. Senaryo 2: Doğrulamalı Faktör Analizi Sonuçları                   | 71         |
| 4.3.6. Senaryo 2: YEM analizi sonuçları                                  | 74         |
| 4.4. Makine Öğrenmesi Algoritmalarına ait Bulgular                       | 78         |
| 4.5. Lojistik Regresyon Analizine ait Bulgular                           | 79         |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>                                              | <b>86</b>  |
| <b>6. KAYNAKLAR</b>                                                      | <b>91</b>  |
| <b>EKLER</b>                                                             | <b>99</b>  |
| Ek 1. Etik Kurul İzni                                                    | 100        |
| Ek 2. Hipotez Testleri Sonucunda Anlamlı Çıkan Değişkenlerin Korelasyonu | 101        |
| Ek 3. Morfometrik Değişkenlerin Korelasyonu                              | 102        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                          | <b>103</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| Tablo No                                                                                           | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 1.</b> Bethesda sistemi sınıfları                                                         | 1     |
| <b>Tablo 2.</b> Bethesda sınıflaması ve malignite riski                                            | 7     |
| <b>Tablo 3.</b> Veri setinde kullanılan hastalara ait değişkenler                                  | 15    |
| <b>Tablo 4.</b> Veri setinde kullanılan nodüllere ait değişkenler                                  | 15    |
| <b>Tablo 5.</b> YEM’de kullanılan temel kavramlar ve semboller                                     | 21    |
| <b>Tablo 6.</b> Hastalara ait demografik ve klinik değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri      | 37    |
| <b>Tablo 7.</b> Veri setindeki hastaların klinik ve USG değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri | 38    |
| <b>Tablo 8.</b> Nodüllere ait sitopatolojik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.              | 39    |
| <b>Tablo 9.</b> Hastaların tanı sınıflarına göre klinik ve USG değişkenlerinin karşılaştırılması   | 45    |
| <b>Tablo 10.</b> Tanı sınıflarına göre sitopatoloji değişkenlerinin karşılaştırılması              | 47    |
| <b>Tablo 11.</b> Nodüllere ait morfometrik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri                | 54    |
| <b>Tablo 12.</b> Nodüllerin tanı sınıflarına göre morfometrik değişkenlerinin karşılaştırılması    | 55    |
| <b>Tablo 13.</b> Nodüllerin tanı sınıflarına göre morfometrik değişkenlerin karşılaştırılması      | 56    |
| <b>Tablo 14.</b> Hipotez testleri sonucunda istatistik olarak anlamlı çıkan değişkenler            | 56    |
| <b>Tablo 15.</b> Faktör analizinde kullanılacak değişkenler                                        | 58    |
| <b>Tablo 16.</b> Senaryo 1’e ait rotasyon matrisi                                                  | 61    |
| <b>Tablo 17.</b> Senaryo 1: AFA sonucu faktörler altında toplanan değişkenler                      | 62    |
| <b>Tablo 18.</b> Senaryo 1: DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenler                            | 64    |
| <b>Tablo 19.</b> Senaryo 1: Yeniden oluşturulan DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenler        | 64    |
| <b>Tablo 20.</b> Senaryo 1: DFA modeline göre standardize edilmiş regresyon katsayıları            | 65    |
| <b>Tablo 21.</b> Senaryo 1: YEM’e göre anlamlı çıkan değişkenler                                   | 67    |
| <b>Tablo 22.</b> Senaryo 1: YEM’e göre standardize edilmiş regresyon katsayıları                   | 67    |

|                  |                                                                                                                                                          |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 23.</b> | Senaryo 1'e göre YEM sonucu anlamlı çıkan değişkenler                                                                                                    | 68 |
| <b>Tablo 24.</b> | Senaryo 2'ye ait rotasyon matrisi                                                                                                                        | 70 |
| <b>Tablo.25.</b> | Senaryo 2: AFA sonucu faktörler ve altında toplanan değişkenler                                                                                          | 70 |
| <b>Tablo 26.</b> | Senaryo 2: DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenler                                                                                                   | 72 |
| <b>Tablo 27.</b> | Senaryo 2: DFA modeline göre standardize edilmiş regresyon katsayıları                                                                                   | 72 |
| <b>Tablo 28.</b> | Senaryo 2: YEM'e göre anlamlı çıkan değişkenler                                                                                                          | 75 |
| <b>Tablo 29.</b> | Senaryo 2: YEM'e göre standardize edilmiş regresyon katsayıları                                                                                          | 75 |
| <b>Tablo 30.</b> | Senaryo 2'ye göre YEM sonucu anlamlı çıkan değişkenler                                                                                                   | 77 |
| <b>Tablo 31.</b> | Senaryolara göre YEM sonucunda anlamlı çıkan değişkenler                                                                                                 | 77 |
| <b>Tablo 32.</b> | Özellik seçimi yöntemlerine göre karar destek modelleri ve performansları                                                                                | 79 |
| <b>Tablo 33.</b> | AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (klinik değişkenler)                   | 80 |
| <b>Tablo 34.</b> | AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (patolojik değişkenler)                | 81 |
| <b>Tablo 35.</b> | AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (klinik+patolojik (tüm*) değişkenler)  | 82 |
| <b>Tablo 36.</b> | AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (klinik+patolojik (tüm**) değişkenler) | 83 |
| <b>Tablo 37.</b> | LR analizi ile karar destek modelleri ve performansları                                                                                                  | 84 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No                                            | Sayfa |
|-----------------------------------------------------|-------|
| Şekil 1. Geliştirilen sisteme ait genel şema        | 11    |
| Şekil 2. YEM uygulama aşamaları                     | 20    |
| Şekil 3. Destek vektör makinelerinde sınıflama      | 31    |
| Şekil 4. Karar ağacı örneği                         | 34    |
| Şekil 5. Senaryo 1'e ait yamaç grafiği              | 660   |
| Şekil 6. Senaryo 1'e ait DFA modeli                 | 6363  |
| Şekil 7. Senaryo 1'e ait YEM                        | 6666  |
| Şekil 8. Senaryo 1'e ait revize edilen YEM          | 68    |
| Şekil 9. Senaryo 2'ye ait yamaç grafiği             | 69    |
| Şekil 10. Senaryo 2'ye ait DFA modeli               | 71    |
| Şekil 11. Senaryo 2'ye ait revize edilen DFA modeli | 7373  |
| Şekil 12. Senaryo 2'ye ait YEM                      | 74    |
| Şekil 13. Senaryo 2'ye ait revize edilen YEM        | 7676  |

## KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

### Kısaltmalar

|          |                                                      |
|----------|------------------------------------------------------|
| ATA      | Amerikan Tiroid Birliği                              |
| AUS/FLUS | Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon |
| CART     | Sınıflandırma ve regresyon ağaçları                  |
| C.R.     | Kritik oran                                          |
| DVM      | Destek vektör makineleri                             |
| KKDS     | Klinik karar destek sistemleri                       |
| NB       | Naive Bayes                                          |
| NA       | Eksik veri                                           |
| NCI      | Ulusal Kanser Enstitüsü                              |
| RMSEA    | Yaklaşık hataların ortalama karekökü                 |
| S.E.     | Standart hata                                        |
| TSH      | Tiroid uyarıcı hormon                                |
| USG      | Ultrasonografi                                       |

### Simgeler

|         |                     |
|---------|---------------------|
| $\beta$ | Regresyon katsayısı |
| p       | Olasılık değeri     |

## ÖZET

### Önemi Belirsiz Atipi/Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon Tanısı Alan Tiroid

### Nodüllerinin Malignite Öngörüsü İçin Yapısal Eşitlik Modeli İle

### Karar Destek Sistemi

Tiroid kanserlerinde karar vermenin en karmaşık olduğu hasta grubu Bethesda sisteminin 3. kategorisindeki AUS/FLUS tanısı alan hastalardır. Malignite riski %10-30 aralığında değişen bu tür hastalara belirli sıklıklarla ince iğne aspirasyonu biyopsisi (İİAB) önerilmekte, bazen de hastanın isteği doğrultusunda cerrahi müdahale ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmada, tiroid kanseri şüphesi ile bir kliniğe başvuran ve İİAB sonucu AUS/FLUS tipi sitopatolojide tanımlanan nodüllü hastaların; klinik bilgileri, ultrasonografi ve sitopatolojik bulguları kullanılarak yapay zekâ ve makine öğrenmesi yöntemleri ile ameliyat öncesi nodüllerin benign/malign durumunun belirlenmesinde hekime yardımcı olacak en başarılı modele dayalı bir klinik karar destek sistemi önerilmiştir. Söz konusu veri setinde, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek ve istatistik olarak anlamlı kestirimler yapabilmek amacıyla yapısal eşitlik modellemesi yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle belirlenen anlamlı değişkenler üzerinde, makine öğrenmesi/yapay zeka yaklaşımlarından olan destek vektör makineleri (DVM), bağımsız varsayımlarla Bayes teoremini temel alan olasılıklı bir sınıflayıcı olan Naive Bayes ve karar ağacı yöntemleri kullanılarak karar destek sistemi oluşturmak için modelleri kurulmuştur. Çalışmanın sonucunda, YEM analizi kullanılarak elde edilen değişkenler ile geliştirilen en başarılı modelin duyarlılığı %70, seçiciliği %93 ve doğruluğu %82 olarak elde edilmiştir. Bunun dışında, farklı senaryolar için birçok model oluşturulmuş ve ilgili sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; önerilen en başarılı DVM modelinin benign nodülleri tahmin etmede en yüksek doğruluk değerine sahip olduğu saptanmıştır. Böylece ameliyat öncesi ikinci bir klinik seçenek sunularak hekimlerin karar verme süreci desteklenebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Klinik karar destek sistemi, Makine öğrenmesi, Tiroid nodülü, Yapay zekâ, Yapısal eşitlik modeli

## **ABSTRACT**

### **Decision Support System with The Structural Equation Modeling for Prediction of Malignancy on Thyroid Nodes That Are Diagnosed As Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance**

The patient group in which decision-making in thyroid cancers is the most complex is the patients diagnosed with AUS/FLUS in the 3rd category of the Bethesda System. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is frequently recommended for such patients, whose malignancy risk ranges from 10-30%, and sometimes results in surgical intervention upon the patient's request. In the study, patients with nodules who applied to a clinic with the suspicion of thyroid cancer and defined in AUS/FLUS type cytopathology as a result of FNAB; A clinical decision support system based on the most successful model has been proposed to assist the physician in determining the benign/malignant status of preoperative nodules using artificial intelligence and machine learning methods using clinical information, ultrasonography and cytopathological findings. In the aforementioned data set, the structural equation modeling method was used in order to determine the relationships between the variables and to make statistically significant estimations. On the meaningful variables determined by this method, support vector machines (SVM), which is one of the machine learning / artificial intelligence approaches, Naive Bayes, a probabilistic classifier based on Bayes' theorem with independent assumptions, and decision tree methods are used to create a decision support system. As a result of the study, the sensitivity of the most successful model developed with the variables obtained using the SEM analysis was obtained as 70%, the selectivity as 93% and the accuracy as 82%. Apart from that, many models were created for different scenarios and the relevant results were compared. In conclusion; It was determined that the most successful proposed SVM model had the highest accuracy in predicting benign nodules. Thus, the decision-making process of physicians can be supported by offering a second clinical option before surgery.

**Keywords:** Artificial intelligence, Clinical decision support systems, Machine learning, Structural equation modeling, Thyroid nodule

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde tiroid nodülleri, toplumda yaklaşık %50-60 oranında görülebilen lezyonlar olup takip kriterleri, genelde hastanın öyküsü, tiroid hormon düzeyleri, görüntüleme özellikleri ve biyopsi sonuçlarına dayanır (1). Tiroid nodüllerine ince iğne aspirasyonu biyopsisi (İİAB) uygulaması, tiroid kanserinin tanısında ve lezyonların ilk değerlendirmesinde altın standart araç olarak kabul edilmektedir (2).

Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 2009 yılında, İİAB sonuçları kullanılarak tiroid sitopatolojisini rapor eden Bethesda sistemi tanımlanmıştır (3). Bu sistemin amacı tanı sınıflarını standartlaştırmak ve teşhiste patolog ile klinisyen arasındaki uyumu arttırmaktır. Bethesda sistemi, iletişimin daha açık ve anlaşılır olması için, her tiroid İİAB raporunun bir tanı kategorisi ile başlamasını önerir. İlk kez 2009 yılında yayınlanan bu raporlama sistemi, 2010 yılında yenilenmiştir. Bethesda sisteminin altı sınıfı mevcuttur ve sınıflar Tablo 1 ile belirtilmiştir.

**Tablo 1.** Bethesda sistemi sınıfları (Cibas'dan, 3).

| Sınıf No | Sınıf Adı                                                        |
|----------|------------------------------------------------------------------|
| 1        | Tanısal olmayan/yetersiz                                         |
| 2        | Benign                                                           |
| 3        | AUS/FLUS (Önemi Belirsiz Atipi /Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon) |
| 4        | Foliküler Neoplazi/Foliküler Neoplazi Şüphesi                    |
| 5        | Malignite Şüphesi                                                |
| 6        | Malign                                                           |

Tiroid kanserlerinde karar vermenin en karmaşık olduğu hasta grubu Bethesda sisteminin üçüncü kategorisindeki AUS/FLUS hastalarıdır. ATA (American Thyroid Association) kılavuzları AUS/FLUS sitolojisindeki nodüllerde, malignite riskinin değerlendirilmesi için İİAB tekrarını ya da moleküler test uygulamalarının yapılmasını da önermektedir (5). Sonuç alınamadığında ise, klinik değişkenler, USG (ultrasonografi) özellikleri ve takip ya da tanı amaçlı (hasta tercihine bağlı olarak) ameliyat olabileceği belirtilmektedir (5). Kanıt düzeylerinin düşük olması beraberinde gereksiz ameliyatlara da

getirmektedir. Bu durum, gerek hastanın tiroid bezini kaybedip yaşam kalitesinin düşmesine gerekse hastane zaman ve maliyetini olumsuz yönde etkilemesine neden olabilmektedir.

Son yıllarda yapay zeka/makine öğrenimi, klinik araştırmalarda genomik, proteomik, metabolomik, radyomik, vb. teknolojilerinden elde edilen çeşitli büyük veri setlerinin modellenerek en iyi başarıma sahip algoritmalara/yaklaşımlara dayalı klinik karar destek yazılımlarının/sistemlerinin tasarımında oldukça önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, tiroid kanseri şüphesi ile bir kliniğe başvuran ve ince iğne aspirasyonu biyopsisi sonucu, Bethesda sisteminin üçüncü kategorisi olan AUS/FLUS tipi sitopatolojide tanılanan nodüllü hastaların; klinik bilgileri, ultrasonografi bulguları ile laboratuvar bulguları ve preparatları kullanılarak ameliyat öncesi nodüllerin malignite olasılığını belirlemede hekime yardımcı bir klinik karar destek sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır. Veri setinde Yapısal Eşitlik Modellemesi (YEM) ve regresyon analizleri ile belirlenen anlamlı değişkenler üzerinde destek vektör makineleri, Naive Bayes ve karar ağacı yöntemleri kullanılarak karar destek modelleri geliştirilmiştir. Böylece bu sistem yardımıyla ameliyat sonucu (benign- malign) bilinen hastaların geçmişe yönelik değişkenleri dikkate alınarak ileride yapılacak gereksiz ameliyatlara önlenmesi hedeflenmiştir.

Yapılan çalışmanın amaçlarından biri de elde edilecek sonuçların, tiroid nodüllerinde endemik bir bölge olan Doğu Karadeniz bölgesi hastaları üzerinde gerçekleştirildiğinden, bu bölgedeki komplike hasta grubu için literatüre katkı sağlaması öngörülmektedir. Bu araştırma kapsamında veri seti olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından AUS/FLUS tanısı alan hastaların dosyaları, preparatları ve raporları ile Genel Cerrahi Anabilim Dalında tiroidektomi olan hastaların klinik bilgileri, ultrasonografi (USG) bulguları ve ameliyat sonuçlarındaki kayıtlar eşleştirilerek kullanılmıştır. Ayrıca, yapılan çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TAY-2020-8501 kodu ile BAP04 Alt Yapı Projesi kapsamında desteklenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Nodülleri

Tiroid bezi endokrin bezler içerisinde konumu gereği rahat muayene edilebilen ve kolay biyopsi alınabilen bir endokrin organdır (1). Tiroid biyopsisinde tecrübeli olan girişimsel radyoloji uzmanları, USG eşliğinde, küçük bir iğne kullanarak nodül içerisinde örnekler alır ve bu örnekler mikroskopta incelenerek nodülün patolojik tanısı koyulur. Bir tümör benign (tehlikeli değil) ya da malign (tehlikeli) sınıfında olabilir. Benign tümörler iyi huylu olup kanser olarak değerlendirilemezler. Görünüşleri normale benzerdir ve büyümeleri yavaştır. Ayrıca, yakınlarındaki dokulara saldırmazlar ya da diğer bölgelere yayılmazlar. Malign tümörler ise kanser hücreleri gibi kötü huyludur. Vücut içerisinde lenf kanalları ve kan damarları yoluyla yayılabilirler.

Malign tümörlerin oluşun nedeni genellikle belirlenmemektedir. Ancak, hücre kromozomundaki değişiklikler aynı zamanda kanseri oluşturmaktadır. Bu değişiklikler aileden kalıtsal olarak aktarılabilirdiği gibi yaşanan bölgeden gelen maruziyet, enfeksiyon, ilaç, sigara ve başka sebeplerden de olabilir (2).

Tiroid nodülleri, toplumda sık karşılaşılan klinik bir sorundur. Tıbbi şikayetleri teşhis etmek için görüntüleme araçlarının yaygın şekilde kullanılmasından sonra, tiroid nodülleri sık karşılaşılan bir hastalık haline geldi. Tiroid nodülleri için takip kriterleri temel olarak hastanın klinik bilgileri, laboratuvar bulguları, ultrasonografi bulguları ve patoloji sonuçlarına dayanır (3). Tanı koymak için öncelikle USG yapılmalı ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerleri incelenmelidir. Nodül varlığı saptanırsa, bu nodülün özellikleri değerlendirilmelidir. Nodül benign karakterde ise hasta USG ile takibe alınmalıdır (1). USG’inde hipoekoik patern, vasküler lekelenme mevcut ise İİAB yapılmalıdır. Yine USG’inde mikrokalsifikasyon, düzensiz sınırlı nodüller ve patolojik lenf nodu özellikleri var ise İİAB yapılmalıdır. Bunun yanında, benign görünümlü bile olsa, büyümesi hızlı seyreden veya bazı semptomlara neden olan nodül gözlenmiş ise İİAB yapılmalıdır (5).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde tiroid nodüllerinin karakteri genellikle benign olmasına rağmen, vakaların %35’ine tekabül eden ve bireysel özellikler veya yaş, cinsiyet, radyasyona maruziyet, ailede tiroid kanseri varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir (6). Yine yapılan çalışmalarda kadınlardaki görülme oranı erkeklerden belirgin olarak daha fazladır (6-8). Tiroid kanserlerinin genellikle yavaş ilerlemesi ve

tedavilerinde sağkalım sürelerinin uzun olması sebebiyle tanılarının erken konulması oldukça önemlidir.

Türkiye endemik guatr bölgelerine sahiptir. Özellikle Karadeniz kıyıları bu bölgelere örnektir. Tiroid nodülleri, bu bölgelerde toplumun %25'inden fazlasında, diğer bölgelerde ise toplumun %4-7'sinde görülür (9). Tiroid nodüllerinde hastanın öyküsü, fiziksel muayenesi, tiroid hormon ve antikorları ile radyolojik tetkikler ameliyat öncesinde nodüllerin sınıflandırılması için tek başlarına yetersizdir. Nodüllerin değerlendirilmesinde hastanın klinik bilgilerinin olması sitopatolojideki tanısı için yardımcı olan bir faktördür (6).

## **2.2. Bethesda Raporlama Sistemi**

Tiroid nodüllerine İİAB uygulaması, tiroid kanserinin tanısında önemli bir iyileşme sağlamıştır ve İİAB, tiroid lezyonlarının ilk değerlendirmesinde altın standart araç olarak kabul edilmektedir. Sitopatolog ve klinisyenler arasındaki iletişimi geliştirmek için, 2009 yılında, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından tiroid sitopatolojisini rapor eden Bethesda sistemi yayınlanmıştır (4). Bethesda sistemi tiroid nodüllerine daha ayrıntılı bir bakış açısı getirmiştir. Bu sistemle nodüllerin teşhis ve sınıflarının malignite oranları durumları belirtilmiştir. Sisteme göre tiroid nodülleri altı sınıfta incelenmektedir ve sınıflar Tablo 1'de sunulmuştur. Bu tanı kategorilerine ait sitomorfolojik özellikler ise aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (9).

### **Tanısal olmayan/yetersiz**

Bir tiroid İİAB, bir preparatta, en az onar hücre içeren ve açık olarak gözlenebilen en az altı foliküler hücre grubu varsa yeterli, bu kriterlerin biri mevcut değilse tanısal olmayan veya yetersiz sınıfında değerlendirilir. Bu durumun istisnaları mevcuttur. Örneğin, örnekler bol ve kalın kolloid içeriyorsa değerlendirme için yeterli ve benign kabul edilerek raporlanır (9). Sadece çok sayıda inflamatuvar hücre içeren folikül hücreleri için minimum sayı maddesi uygulanmamaktadır. Bu tür lezyonlar benign olarak rapor edilir (9).

### **Benign**

Belirgin kolloid ve benign gözüken foliküler hücrelerin gözlendiği sitolojik numuneler bu sınıfta değerlendirilir. Benign sınıfı, foliküler nodül ve tiroiditleri içerir (9).

## **AUS/FLUS**

“Önemi Belirsiz Atipi” (AUS) kategorisi, içerisinde yapısal ve nükleer atipi olan ancak folliküler neoplazi açısından şüpheli, malignite açısından şüpheli ya da malign olarak kategorize edilemeyen örnekler için kullanılır. Buradaki atipi, basit bir değişim/oluşum olarak değerlendirilemeyecek seviyede dikkat çeker. AUS kategorisinde belirsizliğe neden olan bir faktörde, hücreden fakir yayma veya kan ya da çok fazla pıhtı ile örtülü yaymalarda olduğu gibi, sıklıkla yayma kalitesi ile ilgilidir. Atipinin folliküler kökenli olduğu çoğu durumda “Önemi belirsiz Folliküler Lezyon”(FLUS) terimi de aynı kabul edilebilir. Genelde AUS/FLUS tanısı alan nodüllere, klinikte, belli bir süre sonra aspirasyon tekrarı istenir. Ancak, bazı özel durumlarda diğer klinik yaklaşımlar da uygun olabilir.

Tiroid İİAB’lerinin %3-18’inde AUS/FLUS tanısı verilmektedir. Bu sınıfların kullanımında patologlar arası farklılıklar görülebilir ve AUS/FLUS’un tekrarlanabilirliği en iyi olasılıkla ortalama düzeylerde kalabilir. Bu nedenle pratik bir öngörüselle hedef olarak AUS/FLUS tanısı tüm tiroid İİAB bulgularının yaklaşık %7’si civarında olmalıdır (10).

AUS/FLUS yaymalarında kesin kategorizasyon yapmaya engel bir durum söz konusudur ve bunun nedeni sıklıkla düşük sellülaritedir. Bu durum sıklıkla mikrofolliküler ya da kalabalık follikül hücrelerinden oluşan ancak sellülaritesi az olan yaymalarda görülür (9). Orta derecede ya da belirgin sellüler bir yaymada bariz kalabalık mikrofolliküler ya da trabeküller gruplar yapan folliküler hücrelerin varlığı ise “Folliküler Neoplazi/ Folliküler Neoplazi Şüphesi” tanısını gerektirir (9). Lezyonun iyi örneklenmemiş olabileceği endişesiyle sitologlar genel olarak az hücreli yaymalara bu tanıyı vermekten kaçınırlar.

AUS/FLUS tanılarının bazılarının sebebi ise preparasyonuna bağlı artefaktlardır. Alkol fikse, Papanicolaou boyalı yaymaların yanlışlıkla havada kuruması follikül epitel hücre nükleuslarının irileşmesine, soluk ancak hafif çamurumsu gözüken kromatin ile nükleer sınırlarının düzensizleşmesine sebep olur. Bu değişiklikler papiller karsinom şüphesi doğurabilir. Hücrelerin pıhtılı görünmesi genellikle yapısal bir yoğunlaşma varmış gibi hissettirebilir. Bu yanlış sezgi, fibrin iplikçiklerin nükleer yarıkları gibi yorumlanabilir. Ancak yukarıda tanımlanan artefaktların fokal artefakt oldukları anlaşılabilir ve diğer alanlarda benign görülüyor ise, bu örnekler benign olarak tanılanmalıdır. Ancak artefaktlar iyi korunmuş follikül hücreleri için tanımlanan yeterlilik kriterlerinin karşılanmasını engelleyecek kadar yaygınlsa, bu yaymalar değerlendirme için yetersiz kabul edilmelidir.

Bazı olgularda sitolojik değişikliklerin hepsinin artefaktlardan kaynaklandığını söylemek güçtür. Bu olgularda en uygun tanı AUS'tur (9).

AUS/FLUS kategorisi oldukça karmaşıktır ve bu sınıfa ait tanının uygun olacağı en sık durumlardan bazıları şöyledir (11)

- Genel olarak benign görünümlü, ancak papiller karsinomu düşündüren fokal nükleer atipi barındıran örnekler,
- Hücreden veya kolloidden fakir ve yoğun şekilde Hürthle hücresi içeren örneklerin olması,
- Hücresel atipinin artefaktlar nedeni ile değerlendirilememesi,
- Klinik bulguların ön planda lenfositik tiroidit veya multinodüler guatrı düşündüğü, sadece Hürthle hücrelerinden oluşan hücresel örnekler,
- Hücresi ve kolloidi fakir olan yaymada mikrofoliküllerin belirgin şekilde fazla olması veya hücresel yaymalarda mikrofolikülün çok oluşu, ancak mikrofolikül oranının FN/FNK (Bethesda 4. Kategori) tanısı için yeterli olmaması,
- Kist döşeyici atipik epitel hücreleri içeren, ancak benign gözükten olgular,
- Atipik lenfoid hücreleri içeren, ancak atipi düzeyi malignite kuşkusunu sınıfı için yeterli görülmeyen örnekler,
- Folikül hücrelerinin küçük bir kısmının nükleer irileşme göstermesi ve örneklerin belirgin nükleol içermesi,
- Kategorize edilemeyen örnekler (12-16).

Öncelikle AUS olarak tanılanan olgular için önerilen yaklaşım genellikle bir süre ardından kliniğin yanında İİAB işleminin tekrar edilmesidir. İİAB'nin tekrarı sıklıkla daha kesin bir sonuç vermektedir; nodüllerin yaklaşık sadece %20-25'i tekrar AUS tanısı almaktadır (16, 17). Bir AUS nodülünde malignite riskini belirlemek çok zordur çünkü bu kategorideki olguların ancak bir bölümünün cerrahi izlemi vardır. Rezeksiyon olan olgular, tekrarlayan AUS tanısı almış ya da klinik veya ultrasonografi bulguları şüpheli olan hasta popülasyonudur. Bu popülasyonda AUS olgularının %20-25'inde cerrahi sonrasında kanser tespit edilmiştir. Ancak bu işlem tüm AUS nodülleri için yüksek bir orandır. AUS nodülleri için tahmini malignite riski % 5-15 dolayındadır (18).

### **Foliküler Neoplazi veya Foliküler Neoplazi Şüphesi**

Bu tanı sınıfında hücresel kalabalıklaşmalar, mikrofolikül oluşumları ve dağınık izole hücreler gözlemlenir. Ayrıca papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşımayan folikül hücrelerinden ibaret olan ve kolloiddan fakir sellüler yaymalar bu sınıfta tanınır.

Folikül hücreleri normalden daha iri görünebilir. Ancak çoğunlukla tekildir ve nükleusları hafif hiperkromatiktir. Hürthle hücrelerinden oluşan sellüler yaymalar da “Foliküler neoplazi/Hürthle hücreli tip” veya “Foliküler neoplazi kuşkusu /Hürthle hücreli tip” tanısı altında bu sınıfta değerlendirilir (12-16).

### **Malignite Şüphesi**

Bir örnekte birtakım morfolojik özellikler yüksek olasılıkla maligniteyi hissettiriyor ancak bulgularda kesin sonuç için yeteri kadar veri mevcut değil ise örnek bu sınıfta değerlendirilir. Düşünülen malignitenin özellikleri detaylıca belirtilmelidir (12-16).

### **Malign**

Herhangi bir malign hücre tipine ait karakteristik özellikler gösteren örnekler bu sınıfta değerlendirilir.

Tiroid kanserlerinde karar vermenin en karmaşık olduğu hasta grubu Bethesda sisteminde 3. kategorisindeki AUS/FLUS hastalardır. Bu nedenle bu çalışmanın hedefi AUS/FLUS tanısı alıp modelin validasyonu için gerekli olan ameliyat olmuş hasta grubudur.

Malignite riski %10 ile %30 arasında değişen bu tür tanıda tiroid kanseri olan hastalara belirli sıklıklarla İİAB önerilmekte, bazen de hastanın isteği doğrultusunda cerrahi müdahale ile sonuçlanmaktadır.

**Tablo 2.** Bethesda sınıflaması ve malignite riski (Gharip’ ten, 5).

| Bethesda sınıfı | Tanı sınıfı                   | Malignite riski |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| 1.              | Tanısal olmayan veya yetersiz | %5- 10          |
| 2.              | Benign                        | %0- 3           |
| 3.              | AUS/FLUS                      | %10- 30         |
| 4.              | Foliküler Neoplazi            | %25- 40         |
| 5.              | Malignite şüpheli             | %50- 75         |
| 6.              | Malignite                     | %97- 99         |

AUS/FLUS: Önemi Belirsiz Atipi/ Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon

ATA kılavuzları AUS/FLUS tanımlı nodüller için, klinik ve USG değişkenlerinin incelenmesinden sonra, tanı ya da takip amaçlı ameliyat ile devam etmek yerine malign tipi kanser risk değerlendirmesini desteklemek için İİAB tekrarı veya moleküler test yapılmasını tavsiye etmektedir (5). Tekrarlayan İİAB ya da moleküler testler istenen neticeyi vermezse, klinik değişkenlere, USG özelliklerine ve hastanın kendi tercihine bağlı olarak ameliyat yapılabileceği belirtilmektedir. Kanıt düzeyleri, beraberinde gereksiz ameliyatlara da getirmektedir. Böylece, gerek hastanın tiroid bezini kaybedip yaşam kalitesinin düşmesi gerekse hastane zaman ve maliyetini olumsuz yönde etkilemesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, malignite olasılığının ameliyat öncesi belirlenebilmesi oldukça önemlidir.

### 2.3. Literatür Özeti

Literatürde, tiroid bezi hastalıkları üzerinde yapılan ilk çalışma Sharpe ve ark.(19) yapay sinir ağları ile tiroid hastalıklarının sınıflandırılması ile ilgilidir. Bu çalışmada 392 hastaya ait 19 değişken (klinik ve laboratuvar bilgileri) incelenerek üç farklı tiroid hastalığı (143:eğitim, 249:test) %98.4 doğruluk oranı ile sınıflandırılmıştır (19). Liu Yueyi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, radyologlara rehberlik etmek için görüntü ve hasta demografik özelliklerini içeren bir model Bayesian yöntemi kullanılarak geliştirilmiş ve şüpheli görünen tiroid nodüllerinde malignite olasılığı değerlendirilmiştir (20). Bu çalışmada, 41 tiroid nodülüne (21 Benign, 20 Malign) ait USG ve demografik bulgular kullanılarak bir tiroid nodülünün benign veya malign olduğunu tahmin etmek için bir Bayesian sınıflandırıcı oluşturulmuştur. Oldukça kısıtlı bir verisetinde geliştirilen modelin başarı performans ölçütleri ise, AUC: 0.851, duyarlılık: %80, seçicilik: %76 şeklindedir (20).

Fu-sheng Ouyang ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, patolojik raporları ve İİAB kayıtları ile önceden cerrahi bir işlem yapılmamış, 501'i benign, 678'i malign olmak üzere 1036 hastaya ait toplam 1179 tiroid nodülü (eğitim için n=700; validasyon için n=479 olmak üzere) değerlendirilmiştir (21). Tiroid nodüllerinin sınıflandırılmasında lineer ve lineer olmayan makine öğrenme algoritmaları karşılaştırılmıştır. Her bir nodüle ait ultrasonda boyut (maksimum çap), kenar boşlukları, şekil, en boy oranı, kapsül, hipoekoik halo, bileşim, ekojenite, kalsifikasyon, vaskülerite ve servikal lenf nodu durumu değişkenleri ölçülmüştür. Tüm bu değişkenlere rastgele orman (RF) ve destek vektör makinesi (DVM) algoritmaları kullanılmıştır.

Çek Cumhuriyeti'nde, yine 2019 yılında yapılan, başka bir çalışmada, USG görüntülerindeki özellikler yardımıyla, 20'si kötü huylu 40'ı iyi huylu olmak üzere 60 tiroid nodülünün görüntüleri kullanılarak ikili sınıflandırma yapılmıştır. Tiroid nodüllerinin benign/malign olarak sınıflandırılmasında RF ve DVM yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmada USG görüntülerinden elde edilen küçük yamalar analiz edilerek tiroid dokusu analizine yeni bir bakış açısı getirilmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak %95 duyarlılık ve doğruluk ile 0.97 AUC değerli başarılı bir sistem geliştirilmiştir ancak çalışmanın kısıtı sınırlı sayıda veri kullanılmasıdır (22).

Girardi ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptığı çalışmada ise, iyi ve kötü huylu tiroid nodüllerinin sınıflandırılması için yaş, cinsiyet ve USG özellikleri kullanılarak istatistik bir tahmin modeli geliştirilmiştir (23). Yapılan çok değişkenli analizde, malignite (bağımlı değişken) ile ilişkili USG özelliklerini tanımlamak için lojistik regresyon kullanılmış ve 192 hastaya ait toplam 261 nodüle ait düzensiz şekil, halo yokluğu, düşük ortalama yaş, homojen eko-dokular, mikrokalsifikasyonlar ve katı içerik değişkenleri kanser ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bağımlı değişkenin sınıfları malign (papiller karsinom, foliküler karsinom, anaplastik karsinom, kötü farklılaştırılmış ve medüller karsinom) veya benign (nodüler hiperplazi, kolloidal guatr, nodüler lenfotik veya haşimato ve hiyoptotik tiroitiktik foliküler adenoma) şeklinde belirlenmiştir. Modelin doğruluk oranı %92.5 olarak verilmiştir (23).

Çin'de, 2016 yılında yapılan çalışmada, iyi huylu/ kötü huylu tiroid nodülleri üzerinde üç gen (DPP4, SCG5 ve CA12) ekspresyonunu ölçen yeni bir tanı testi, tiroid karsinomu değerlendirmesinde umut verdiğini göstermiştir. Bu çalışmada, tiroid nodülleri üzerinde 25 parametre (demografik, klinik ve USG verileri) ve üç gen (DPP4, SCG5 ve CA12) ekspresyonu kullanılarak tanı sistemi geliştirilmiştir. İki farklı hastaneden elde edilen 913 hasta verisi üzerinde, RF yöntemi ile yapılan özellik seçiminde yedi parametre (yaş, fizik muayenede sert nodüller, düzensiz nodul morfolojisi, hipoekojenik nodül, kalsifikasyon veya mikrokalsifikasyonlu nodül, kist lezyon oluşumu, nodülün belirsiz sınırları) istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Gen ekspresyonları ve bu değişkenler kullanılarak DVM yöntemi ile her biri %80'in üzerinde bir başarı gösteren, üç farklı karar destek modeli geliştirilmiştir. RF, DVM ve Naive Bayes modelleri karşılaştırılarak tiroid nodüllerinin sınıflandırılmasında başarılı bir model geliştirmiştir (24).

Brezilya'da 2017 yılında, Bethesda sistemi yardımı ile tiroid nodüllerinde malignite oranları belirleme üzerine yapılan çalışmada ise, 582 hastaya ait, 478' i AUS/FLUS ve 137'si

Foliküler Neoplazi olmak üzere 615 tiroid nodülüne ait olan özellikler retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmada cerrahi müdahale yapılan hastaların İİAB sonuçları ile histopatolojik analizleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda AUS/FLUS olarak sınıflandırılan nodüllerde %16, Foliküler Neoplazi olarak sınıflandırılan nodüllerde ise %17 oranında malignite gözlemlendi belirtildi.

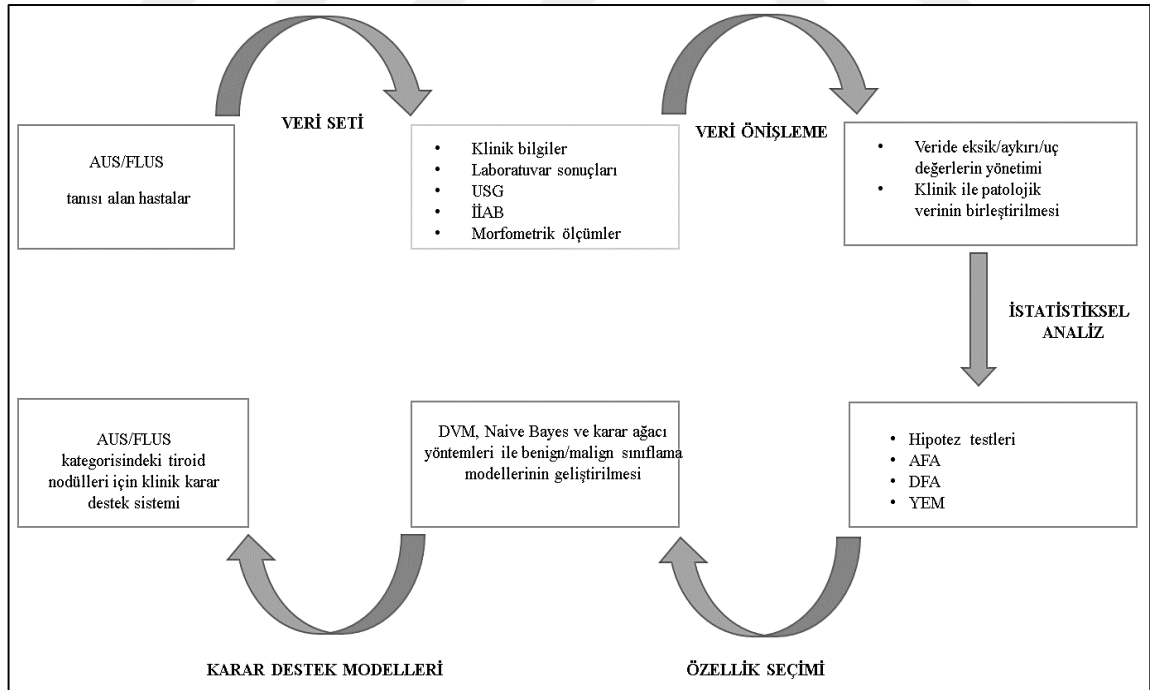
Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde tiroid nodüllerinin karakteri genellikle iyi huylu olmasına rağmen, vakaların %35'ine tekabül eden ve bireysel özellikler veya yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma, ailede tiroid kanseri varlığı gibi çeşitli etmenlere bağlı olarak değişmektedir (25-30). Bunun yanında makine öğrenmesi yöntemleri ile USG kayıtlarının, tiroid nodülleri risk sınıflandırmasında etkili bir teknik yöntem olduğu bildirilmiştir (31).

Literatürdeki çalışmalarda, tiroid kanseri araştırılırken kullanılan değişkenler genellikle yaş, cinsiyet, boyut (maksimum çap), kenar boşlukları, şekil, en boy oranı, kapsül, hipoekoik halo, bileşim, ekojenite, kalsifikasyon, vaskülarite ve servikal lenf nodu durumu şeklindedir. Yapılan tez çalışmasında, bu değişkenlerin yanı sıra CA, TSH, CRP, HGB ve ALB kan değerleri, USG değişkenlerinden komponent, sınır değerleri ve her bir hastaya ait preperatlardan sitopatolojik ve morfometrik değişkenlere ait ölçümler de kullanılmıştır. Bununla birlikte, yapılan tez çalışmasında önceki çalışmalarda hiç rastlanmayan YEM analizi yöntemi de kullanılmıştır. Bu şekilde daha başarılı bir model geliştirilmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın tasarımı kısmında, KTÜ Farabi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, 2011-2019 yılları arasında, AUS/FLUS tipi sitopatolojide tanılanan ve tiroidektomi olan hastaların, klinik bilgileri, USG bulguları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak elde edilmiştir. Yine, aynı hastaların Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden preparatları yardımıyla elde edilen nodüllerine ait sitopatolojik ve morfometrik ölçümleri gözleme dayalı olarak yeniden incelenmiştir.

Anabilim dallarından elde edilen veriler, hasta dosya numaralarına göre birleştirildikten sonra veri önışleme adımları gerçekleştirilmiştir. Veri setindeki anlamlı çıkan parametreler, biyoistatistiksel analizler ile belirlenerek, makine öğrenmesi yöntemlerinden olan DVM, Naive Bayes ve karar ağacı algoritmaları ile klinik karar destek modelleri geliştirilmiştir. Böylece, bu sistem yardımıyla ameliyat sonucu (malign-benign) bilinen hastaların geçmişe yönelik parametreleri dikkate alınarak koruyucu ve önleyici bir sistem geliştirilmesi ve ileride yapılacak gereksiz ameliyatlara önlenmesi hedeflenmiştir. Tez çalışması kapsamında geliştirilen sisteme ait genel şema Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Geliştirilen sisteme ait genel şema.

### 3.1. Veri Seti

Yapılan çalışmada, 2011-2019 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde, AUS/FLUS tanısı alıp, Genel Cerrahi bölümünde tiroidektomi olan ve Tıbbi Patoloji bölümünde sitopatolojik ve morfometrik bilgileri bulunan hastalara ait nodüllerden oluşmaktadır. Çalışmanın verileri için KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 24237853-189 Sayılı ve 2019/34 protokol numaralı yazı ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek 1).

Veri seti için öncelikle, Karadeniz Teknik Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvurup ameliyat edilen ve AUS/FLUS tanısı alan hastalara ait klinik bilgiler kaydedilmiştir. Buradan elde edilen hastaların dosya numaraları ile Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na başvurulmuş ve hasta sitoloji numaraları eşleştirilerek hastalara ait preparatlar, Tıbbi Patoloji laboratuvarında yeniden incelenmek üzere, arşivden indirilmiştir.

Tiroid hastalarının AUS/FLUS tanısı için İİAB ve sitopatolojik bulguları burada, Zeiss axiocam ERc 5s modelinde kamera ve Olympus BX51 mikroskop yardımıyla görüntülenmiştir. BAP04 Alt Yapı projesi kaynağı ile elde edilen görüntü analiz programı ortamında elde edilen veriler, Microsoft Excel programı ortamında kaydedilmiştir.

Klinikte, İİAB sonucu AUS/FLUS tanısı alan bazı hastalardan, durumuna göre, yaklaşık altı ay arayla örnek tekrarı istendiğinden bu hastaların ikişer veya üçer tane örneği bulunabilmektedir. Bu hastalar veri setinde klinik özellikleri aynı, sitopatolojik özellikler farklı olan yeni bir nodül örneği olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle veri setinde 183 hastaya ait 204 nodül bulunmaktadır.

Sitopatoloji değişkenlerinin sınıfları kaydedilirken alt gruplar sıfır ile üç aralığında kodlanmış olup;

- 0: Değişkenin preparatta görülme oranının %0 ile %25 aralığında olduğunu,
  - 1: Değişkenin preparatta görülme oranının %25 ile %50 aralığında olduğunu,
  - 2: Değişkenin preparatta görülme oranının %50 ile %75 aralığında olduğunu,
  - 3: Değişkenin preparatta görülme oranının %75 ile %100 aralığında olduğunu
- ifade etmektedir.

Her bir hastanın iki ile altı arasında değişen preparatı olup, her bir preparata üç veya hücre durumuna göre dört fotoğraf çekilmiştir. Ayrıca BAP04 Alt Yapı projesi kaynağı ile

elde edilen görüntü analiz programı ortamında yaklaşık 1000 fotoğraf çekilerek veriler değerlendirilmiştir.

Çekilen fotoğraflardaki görüntülerde, bir hastanın tiroid nodülündeki 30 tiroisit hücresine ait alan, yarıçap, çap, çevre ölçümleri hesaplanmıştır. Her bir nodüle ait 30 tiroisit hücresinin, veri setindeki temsili 30 hücreye ait değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri olarak ortalama, standart sapma, ranj, medyan değerleri hesaplanmış ve her bir nodül için temsili değişkenler olarak kaydedilmiştir.

Sonuç olarak, toplamda 183 hastanın 104'ü benign 100'ü malign olmak üzere 204 nodülüne ilişkin klinik, USG, sitopatolojik ve morfometrik değişkenlerine ait verileri elde edilmiştir. Bu değişkenler; hastalara ait yaş, cinsiyet, USG değişkenleri, kan değerleri sonuçları ve hastaların nodüllerine ait sitopatolojik değişkenlerden sulu kolloid, koyu kolloid, zeminde lenfosit, hemosiderin yüklü histiosit, ezilme artefaktı gösteren lenfosit varlığı, köpüksü histiosit, epitelioid histiosit, kanla dejenerasyon, havada kuruma, dev hücre, kist döşeyici epitel hücresi, fibroblast benzeri iğsi hücre, skuamöz hücre, adipöz doku, melanin pigment varlığı, kaba kalsifikasyon, psammom, amorfamiloid, hyalen materyal, izole tiroisit, papiller yapı, tek tabakalı tiroisit (balpeteği), girdap dizilim, vasküler yapı etrafında dizilim, araba tekerleği tarzında dizilim, mikrofolikül, makrofolikül, plazmositoid hücre, soluk kromatin, tuz biber kromatin, periferik nükleol, sitoplazmik kırmızı granüller, mitoz, nükleer boyut, oluk, çentik, dörtte birden küçük inklüzyon, dörtte birden büyük inklüzyon, ovalleşme, üst üste binme, nükleol belirginliği, onkosit, onkositte nükleol, onkositte kontür düzensizliği, onkositte nükleer irileşme, onkositte inklüzyon, poikilositoz ile morfometrik değişkenlerden çap, yarıçap, çevre ve alan değişkenleri ele alınmıştır.

### **3.2. Veri Ön işleme**

Veri seti için öncelikle, KTÜ Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvurup ameliyat edilen ve tiroid nodüllerinden İİAB yardımıyla alınan numuneleri AUS/FLUS tanısı alan hastalara ait klinik bilgiler kaydedilmiştir. Çalışmadan 18 yaş altındaki hastalar çıkarılmıştır. Genel Cerrahi verilerinde, uzman hekim görüşü doğrultusunda hastalardan 21 tanesi tiroidektomi geçirdiği için bu hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Bunun dışında ise dört hastanın radyasyon öyküsü bulunduğu saptanmış ve o hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece tez çalışmasında kullanılacak klinik veri kısmı oluşturulmuştur.

Tez çalışmasının patolojik veri kısmında ise arşivden indirilen preperatların sitopatolojik ve morfometrik bilgilerinden oluşmaktadır. BAP04 Alt Yapı projesi kaynağı

ile elde edilen görüntü analiz programı ortamında yaklaşık 1000 fotoğraf çekilerek veriler değerlendirilmiştir. Bazı hastaların preperatlarının arşivde olmaması veya bazı hastalara ait preperatların üzerinden yıllar geçmesinden kaynaklı görüntünün bozulması nedeniyle bu örnekler çalışmaya uygun olmadığından değerlendirmeye alınamamıştır. Böylece çalışmanın patolojik veri kısmı oluşturulmuştur.

Tiroid kanserlerinde karar vermenin en karmaşık olduğu hasta grubu Bethesda sisteminde üçüncü kategorisindeki AUS/FLUS tanımlı hastalardır. Bu nedenle çalışmanın hedef veri setinde, AUS/FLUS tanısı alıp modelin validasyonu için gerekli olan ameliyat olmuş hasta grubu seçilmiştir.

Veri seti incelendiğinde, eksik verilerin bilgisayar veya insandan kaynaklı olup kontrol dışı olduğu ve eksiklerin, kayıp veri mekanizmalarından MCAR (tamamen rastlantısal kayıp) veya MAR (rastgele olup diğer değişkenlerce tahmin edilebilen) tipinde olduğu gözlenmiştir. Veri setinde eksik verilerin tamamlanmasında, sürekli ve kategorik değişkenler için serinin ortalaması ve medyanı hesaplanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Kategorik verilerde en yansız sonuçları serinin medyanının verdiği görülmüştür. Bu nedenle, imputasyon işlemi kategorik değişkenlerde medyan, sürekli değişkenlerde ise ortalama ile gerçekleştirilmiştir. Literatürde eksik verilerin hangi oranda doldurulmasının uygun olduğuna dair yapılan çalışmalar incelendiğinde çeşitli rehberlerin mevcut olduğu görülmektedir. Kılavuzlar, eşik değer olarak veri setindeki değişkenlerden %5'inin eksik olması durumunda bu verilerin ihmal edilebileceğini göstermektedir (34-37). Bunun yanında, verilerde %10'dan fazla eksiklik mevcut ise analizlerin önyargı ile değerlendirilebilmesinin muhtemel olduğu, önemli değişkenlerde %40 ve üzerinde eksik veri olmasında ise sonuçların yalnızca hipotez olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (36,39). Yine literatürde, örneklemdaki eksik verinin artması ile etki tahminlerindeki artan değişkenliği gösteren çalışmalar en fazla %50 eksik veri ile yapılmıştır (40). Bu nedenle çalışmada, nodüllere ait değişkenlerin eksik veri oranları incelenmiş ve değişkene ait alt gruplardaki dağılım göz önüne alınarak eksik verisi %50 ile üzerinde olan değişkenler faktör analizine dahil edilmemiştir. Ayrıca veri toplama sürecinde tüm nodüller için raporlanan sitopatolojik değişkenlerden psammom, nodül adipöz doku, skuamöz hücre, amorfamiloid, kaba kalsifikasyon, melanin pigment varlığı, tuzbiber kromatin ve mitoz değişkenlerine, preperatlarda görülme oranları %0-25 aralığında olduklarından bu

değişkenler analizin dışında bırakılmıştır. Veri önışleme sonrasında analize uygun olarak elde edilen veriler Tablo 3 ve Tablo 4 ile belirtilmiştir.

**Tablo 3.** Veri setinde kullanılan hastalara ait değişkenler ( n=183 hasta) .

| <b>Klinik Değişkenler</b>        |                                |                             |                         |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Dosya No                         | Yaş                            | Cinsiyet                    | Tanı<br>(Benign/malign) |
| <b>Laboratuvar Bulguları</b>     |                                |                             |                         |
| FT3 (Serbest T3)                 | FT4 (Serbest T4)               | TSH (Tiroid uyarıcı hormon) | CA (Kalsiyum)           |
| ALB (Albumin)                    | HGB (Hemoglobin)               | CRP (C Reaktif Protein)     |                         |
| <b>USG Değişkenleri</b>          |                                |                             |                         |
| Nodül Boyutu (size)              | Bilaterallik                   |                             | Ekojenite               |
| Tekli/Çoklu Nodül (multiplicity) | Nodül Sınırları (Border)       |                             | Halo                    |
| Kalsifikasyon                    | Komponent (Solid/Kistik/Mikst) |                             |                         |

**Tablo 4.** Veri setinde kullanılan nodüllere ait değişkenler (n= 204 nodül).

| <b>Sitopatolojik ve Morfometrik Değişkenler</b> |                                                     |                               |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
| Sulu Kolloid                                    | Selülarite                                          | Plazmasitoid Hücre            |
| Koyu Kolloid                                    | Zeminde Lenfosit                                    | Periferal Nükleol             |
| Ezilme Artefaktı Gösteren Lenfosit              | Köpüksü Histiosit                                   | Soluk kromatin                |
| Hemosiderin Yüklü Histiosit                     | Epitelioid Histiosit                                | Sitoplazmik Kırmızı Granüller |
| Kanla Dejenerasyon                              | Havada Kuruma                                       | Nükleer Boyut                 |
| Dev Hücre                                       | Kist Döşeyici Epitel Hücresi                        | Oluk                          |
| Fibroblast Benzeri İğsi Hücre                   | Hyalen materyal                                     | Çentik                        |
| İzole Tiroisit                                  | Papiller yapı                                       | Dörtte Birden Küçük İnküzyon  |
| Girdap Dizilim                                  | Tek tabakalı tiroisit                               | Dörtte Birden Büyük İnküzyon  |
| Vasküler yapı etrafında dizilim                 | Araba tekerleği tarzında dizilim                    | Ovalleşme                     |
| Mikrofolikül                                    | Üst Üste Binme                                      | Nükleol Belirginlik           |
| Makrofolikül                                    | Onkosit                                             | Onkositte Kontür Düzensizliği |
| Onkositte Nükleol                               | Onkositte Nükleer İrileşme                          | Onkositte İnküzyon            |
| Poikilositoz                                    | Morfometrik Ölçümler<br>(Alan,Çap,Yarıçap ve Çevre) |                               |

### 3.3. Biyoistatistiksel Analiz

Çalışmada gerçekleşen gücü hesaplamak için deneysel (post-hoc; geri yönelik/retrospektif; posteriori) güç analizi yapılmıştır.  $\alpha = 0.05$  anlamlılık düzeyi,  $d = 0.5$  etki büyüklüğü ile çalışmanın gücü  $(1-\beta)$  0.94 olarak hesaplanmıştır. Örneklemenin gücü G\*Power 3.0.10 programı ortamında hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmada veriler öncelikle MS Excel ortamına işlenmiştir. Burada KTÜ Genel Cerrahi ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dallarından alınan kayıtlar hasta dosya numaraları kullanılarak nodül bazında birleştirilmiştir.

Değerlendirme sonrasında veriler, biyoistatistiksel analizleri için MS Excel programı ortamına alınarak burada veri önışlemesi tamamlanmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve Royston'ın Çok Değişkenli Normallik Testi ile belirlenmiştir.

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri minimum, maksimum ve ortalama±standart sapma ile, kategorik değişkenlerin dağılımları ise sayı ve yüzdelerle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin görülme sıklıkları kontenjans tabloları ile sunulmuştur. Değişkenlerin sıklıklarına ilişkin hipotez testlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ailesi (Fisher Exact, Yates, Pearson) kullanılmıştır. IBM SPSS 22 ve açık kaynaklı R Studio programı ortamında yapılan biyoistatistiksel analizler sonucunda elde edilen p değerleri,  $\alpha = 0.05$  anlamlılık düzeyinde ve %95 güven aralığında değerlendirilmiştir. p değerleri 0.05 değerinin altında bulunduğu karşılaştırmalar istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. YEM analizinde ve diğer analizlerde kullanılan IBM SPSS Statistics 22 ve IBM SPSS Amos 22 yazılımları, KTÜ kurumsal lisansı ile kullanılmıştır. Verilerin tanı sınıflarına göre kurulan hipotez testleri sonrasında anlamlı çıkan değişkenler YEM kuruldu. YEM basamakları olan açıklayıcı faktör analizi (AFA) ve sonrasında doğrulayıcı faktör analizi (DFA) yöntemleri uygulanmıştır. AFA sırasında faktör çıkarımlarında temel bileşenler analizi yöntemi kullanılmıştır. Gözlenen değişkenler ile faktörler arasındaki korelasyon matrisi oluşturulurken dik döndürme yöntemlerinden Varimax yöntemi seçilmiştir. Çalışmanın bu kısmında YEM analizi için aynı veri setine hem AFA hem de DFA yöntemi uygulanamayacağından literatürdeki uygulamalar göz önüne alınarak optimum sonucun elde edilmesine yönelik veri seti; model ve validasyon seti olmak üzere iki parçaya ayrılmıştır ve bu ayırma oranına ilişkin iki farklı senaryo oluşturulmuştur. Ayrıca, bu ayırma işleminde bening/malign örneklerinin dengeli dağılımı da göz önünde tutulmuştur. Senaryo 1 için veri

seti %50 ile %50, senaryo 2 için ise %40 ile %60 oranlarında model ve validasyon seti olarak bölünmüş ve YEM modelleri oluşturulmuştur. YEM analizi sonucu elde edilen modellerin uyum iyiliği değerlerinden Ki-Kare Uyum İyiliği İndeksi olan ve  $\chi^2$  değerinin serbestlik derecesine bölümünden elde edilen  $\chi^2/df$  (CMIN/DF), yaklaşık hataların ortalama karekökü (Root Mean Square Error of Approximation, RMSEA), karşılaştırmalı uyum indeksi olan (Comparative Fit Index, CFI) uyum ölçütleri ile değerlendirilmiştir.

### 3.4. Özellik Seçimi

#### 3.4.1. Açıklayıcı Faktör Analizi

Yapısal eşitlik modellemesi (YEM) süreci, açıklayıcı faktör analizi (AFA), doğrulayıcı faktör analizi (DFA), yol analizi (path analizi) ve yapısal eşitlik modelleri şeklinde sıralanabilir (36). Faktör analizinde, yüksek korelasyonlu değişkenler grubu bir araya gelerek faktör adı verilen daha genel değişkenler oluşturulur. Bunun sebebi, değişken sayısını azaltmak ve değişkenleri, aralarındaki ilişki yapılarını ortaya çıkararak, ortak bir boyut altında toplamaktır.

Veri setinin faktör analizi için uygunluğunun değerlendirilmesi ve gerekli önkoşullar ile kısıtlayıcıların sağlanıp sağlanmadığının belirlenmesi üç yöntemle olur (41). Bunlar; korelasyon matrisinin oluşturulması, Kaiser Meyer Olkin (KMO) örneklem yeterliliği kriteri ve Barlett'in küresellik testidir. Yapılan çalışmalarda örneklem büyüklüğü oldukça önemlidir. Kline ve arkadaşları, örneklem büyüklüğü hesabı yaparken örneklem sayısını, ele alınacak değişken sayısının 10 katı oranında ele alınmasını önermektedir (34,35). Klasik istatistikçiler ise değişken sayısının en az beş katı kadar örneklem sayısına ulaşılması, verilerin faktör analizine uygunluğu için yeterli olduğu görüşündedir (36,40).

Veri sayısı arttıkça, verilerin dağılımının normal dağılıma yaklaşacağı varsayılmaktadır. Bir veri setindeki aykırı değerler, hata varyans değerini arttıracğından testlerin güçleri üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Aykırı değerlerin, veri setinde var olup olmadığına çalışmanın en başında bakılması gerekir. Bununla birlikte, açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi yöntemleri aynı veri setlerine uygulanmamalı, oluşacak kovaryans matrislerinin çözümlenmesinde kolaylık sağlayacağı için doğrulayıcı faktör analizinde kullanılacak veri setinin açıklayıcı faktör analizine eşit veya ondan daha az sayıda örnek içermesi önerilmektedir (36).

Faktör analizi, birbiri ile ilişkili olan çok sayıdaki değişkeni, teorik olarak veri ile en iyi uyumu gösterecek şekilde faktörler altında toplayarak daha az sayıda değişken ile ifade etmeyi amaçlayan çok değişkenli istatistiksel yöntemlerinden biridir (43).

Faktör analizi, AFA ve DFA olmak üzere iki kısımdan oluşur (44). Kısıtı olmayan faktör analizi olarak da adlandırılan AFA, faktör analizinin açıklayıcı aşamasıdır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin, oldukça küçük sayıdaki faktörler tarafından açıklanabilme durumlarını ve tüm verinin kaç faktör ile en iyi şekilde özetlenebileceğini incelemektedir. AFA, boyut azaltma ve oluşan faktörleri isimlendirme ile analizle elde edilen faktörlerin teorik yapıyla uyumunu ortaya koymaktadır (45). Doğrulayıcı faktör analizi ise, eldeki verilerin teorideki yapılar üzerinde doğrulanıp doğrulanmadığının test edilmesidir.

### **3.4.2. Doğrulayıcı Faktör Analizi**

AFA, değişkenlerin hangi faktörle yüksek ilişkili olduğunu test ederken, değişkenlerin faktörlerce temsil edilmesinin incelenmesinde DFA'dan yararlanılır (46). YEM'in amacı, önceden belirlenen ilişkilerin veri ile doğrulanıp doğrulanmadığını göstermektir. Araştırmacı, değişkenler arasındaki ilişkiyi çalışmanın başında incelemelidir (47).

Ölçüm modellerinde, gözlenen ve örtük değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerini test etmek ve ölçüm hatalarının hesaba katıldığı uygun bir model geliştirmek önemlidir. YEM, gözlenen ve örtük değişkenler arasındaki ilişkileri test etmek ve örtük değişkenler arasındaki yapıyı incelemede kullanılan bir analizler ailesidir. Böylece YEM, daha çok doğrulayıcı bir yöntemdir ve değişkenler arasındaki nedenselliği yapısal olarak tahmin ve test eder.

DFA değişkenler ile faktörler arasında ilişki varsayımına dayanır ve önceden belirlenen ilişkilerin veri tarafından doğrulanmasını ortaya koymayı amaçlar. Böylece, kavramsal bilgi, deneysel araştırma ya da her ikisi de kullanılarak önsel bilgi ışığında verilerin doğrulanıp doğrulanmadığı istatistik olarak test edilir. Hayme (2015) tarafından yapılan çalışmada YEM yöntemi ve DFA ile ilgili teorik bilgiye detaylı olarak yer verilmiştir (48).

YEM tanımlanırken, gözlem verileri ile elde edilecek veri matrisindeki oluşacak yapının özgün değerlerden oluşup oluşmadığının incelenmesi gerekir. Verilerden elde edilen matristeki değerler ve ölçülecek parametre sayısı belli ve bu değerler tek ise model

tanımlaması tamamlanmış demektir (54). Bu tanımlama, belirlenen model ve seçilen parametrelere göre değişebilir. Parametreler belirlenirken yeterli bilgi kullanıldıysa bu modele tam tanımlanmış (justidentified) model denir. Bir parametreyi tahmin etmek için birden fazla yol ve gereğinden fazla bilgi kullanıldıysa bu modele aşırı tanımlanmış (overidentified) denir. Yine bir veya daha fazla parametre, bilgi eksikliğinden dolayı belirlenemiyorsa bu model eksik tanımlanmış (underidentified) model anlamına gelmektedir (53).

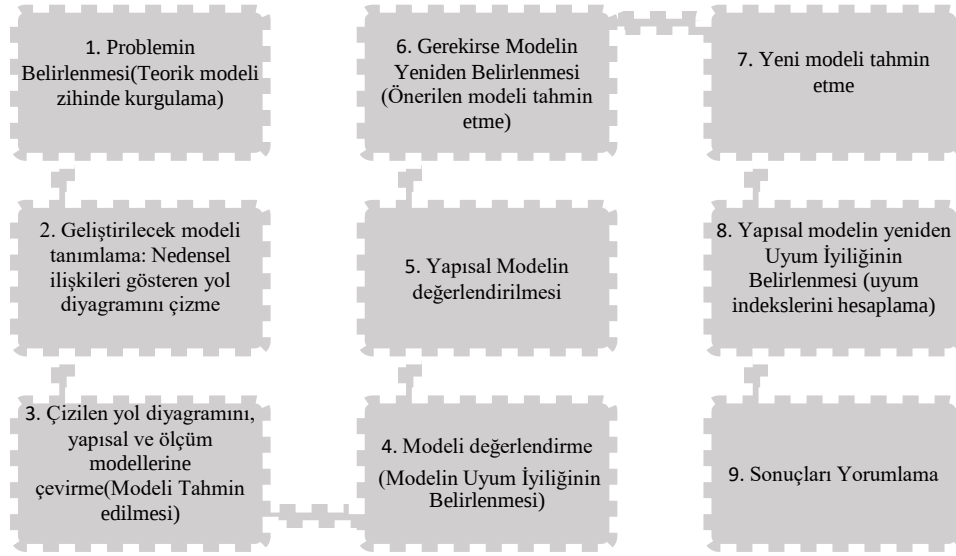
Bir modelde tahmin parametrelerinin sayısı, modeldeki varyans ve kovaryans sayısından daha fazla ise model eksik tanımlanmış modeldir. Böyle durumlarda, negatif serbestlik derecesi olduğundan parametre tahminlerine güvenilmemektedir. Aşırı tanımlanan modellerde ise, tahmin parametrelerinin sayısı modeldeki varyans ve kovaryans sayısından daha azdır. Sonuçta, pozitif serbestlik derecesi oluşur (54). Böyle durumlarda kovaryans matrisini çözümlenememekte ve güvenilir olmayan sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle model tanımlanırken örneklem ve değişken sayısına dikkat edilmelidir. Modeldeki gözlem sayısı  $p$  olmak üzere,  $p * (p+1) / 2$  formülüyle yapılan hesaplama en sık kullanılan yöntemlerdendir (53).

### **3.4.3. Yapısal Eşitlik Modellemesi Yöntemi**

Yapısal Eşitlik Modellemesi (YEM), bir teori çerçevesinde gözlenebilen ve gözlenemeyen değişkenlerin aynı modelde tanımlandığı çok değişkenli istatistiksel bir yöntemdir (49). YEM yönteminin günümüzde popüler olarak kullanılmasının en önemli nedeni, aynı model üzerinde gözlenebilen ve gözlenemeyen değişkenler arasındaki doğrudan/dolaylı etkilerin eş zamanlı test edilebilmesi, sonucun eldeki verilerle ne derece uyumlu olduğunu ortaya koyması ve bunu yaparken araştırmacıya modeli görselleştirerek kolaylık sağlamasıdır. Aslında bu yöntem, aynı anda yapılan birden fazla regresyon analizinin toplu olarak görüldüğü bir modelleme olarak da değerlendirilebilir.

Yapısal eşitlik modeli yöntemi kullanmak isteyen bir araştırmacı veri toplamaya başlamadan önce, çalışma ile ilgili teorik bir taslağı zihninde oluşturması gerekmektedir. Böylece YEM ile önceden zihinde belirlenen bu ilişkilerin veri tarafından doğrulanıp doğrulanmadığı ortaya konulacaktır. Gizil (örtük) değişkenler doğrudan gözlenemediğinden, direkt olarak da ölçülemez. Bu nedenle, araştırmacının incelemek istediği örtük değişkeni ve temsil ettiğini düşündüğü değişkenleri tanımlaması gerekir. Yapısal eşitlik modellemesi yapılırken gerçekleştirilen uygulama basamaklarına literatürde

birçok çalışmada yer verilmiştir (47, 50, 51). Şekil 2 ile YEM uygulama basamakları özet şekli ile ifade edilmiştir.



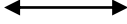
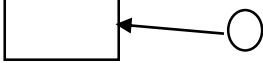
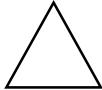
Şekil 2. YEM uygulama aşamaları.

Bir YEM oluşturulurken teorik modelin zihinde kurgulanması ile problem belirlenir. Geliştirilecek modelde ele alınacak değişkenlerin sınırı çizilir. Bu değişkenler arası tüm ilişkiler çıkarılır ve değişkenler arası yol diyagramları çizilir. Daha sonra çizilen diyagram ile model tahmin edilir. Model tahmini, uyum iyiliği ölçütleri ile değerlendirilir. Yapısal modelin değerlendirilmesinde modifikasyon gerekirse model yeniden düzenlenir ve uyum indeksleri yeniden hesaplanır. Geliştirilen modelin son olarak sonuçları yorumlanır ve rapor edilir.

YEM, örtük değişkenler kullanarak ölçüm hatalarını dikkate alan karmaşık analizler yapılmasına izin verir. Ayrıca, hipotetik olarak tasarlanmış model veya modelleri test ederek gözlemsel ve örtük değişkenler aracılığıyla karmaşık değişkenler arasındaki nedensellik yönünü ve gücünü analiz etme olanağı sağlar (50).

YEM analizinde ve modellerin görselleştirilmesinde kullanılan terimlerin adları, YEM modellerinde sıkça görülen simgeler ve bu simgelerin anlamları Tablo 5’de belirtilmiştir.

**Tablo 5.** YEM’de kullanılan temel kavramlar ve semboller (Kaya’dan, 47).

| Terim Adı            | Şekil                                                                               | Anlamı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gizil/Örtük Değişken |    | Doğrudan ölçülemeyen, gözlenen değişkenlerdeki ortak varyansı veya ilişkiler aracılığıyla tanımlanabileceği varsayılan yapı ya da değişkenlerdir. Elips şeklinde gösterilir. Örtük değişkenleri simgeler. Gizil değişken de denir.                                                                                            |
| Gözlenen Değişken    |    | Araştırmacının doğrudan ölçtüğü değişkenlerdir. Genelde dikdörtgen şeklinde gösterilir. Gözlenen değişkenleri gösterir.                                                                                                                                                                                                       |
| Direkt Etki          |    | Bir değişkenin diğer değişken üzerindeki etkisini gösterir.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Varyans/Dolaylı etki |    | İki değişkenin arasındaki ilişkiyi veya kovaryans/varyansı ifade eder. İki yönlü eğik ok ile gösterilir.                                                                                                                                                                                                                      |
| Ölçüm Hatası         |  | Gözlenen bir değişkenle ilgili ölçüm hatası: Gözlenen değişkenin modeli açıklayamadığı bir özelliğinin bulunduğunu gösterir. Bir ölçme yöntemi kullanılırken oluşan faktör yüklerinin yüksek olması istenir. Bunun yanında hata varyanslarının düşük olması arzu edilir. Gözlenen değişkene olan tek yönlü ok ile gösterilir. |
| Artık Terim          |  | Gizil bir faktörün tahminindeki artık hata                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Referans Değişken    |  | YEM çalışmalarında model test edilirken her bir örtük değişken kendisi en iyi açıkladığı kabul edilen bir gözlenen değişkenlerden birisinin faktör yükü bire (1) sabitlenebilmektedir.                                                                                                                                        |

## **YEM'in Aşamaları**

### ***Problemin Belirlenmesi (Teorik modeli zihinde kurgulama)***

YEM, bazı özellikleri yönünden klasik çok değişkenli istatistiksel yöntemlerden farklılaşmaktadır (49). YEM'in amacı, çoğu istatistiksel yöntem gibi veri setindeki ilişkileri keşfetmeye çalışmasından ziyade, teorik olarak var olan ilişkilerin veri ile uyumunu doğrulamaktır. Yapısal eşitlik modeli yöntemi kullanmak isteyen bir araştırmacı veri toplamaya başlamadan önce, çalışma ile ilgili teorik bir taslağı zihninde oluşturması gerekmektedir. Böylece YEM ile önceden zihinde belirlenen bu ilişkilerin veri tarafından doğrulanıp doğrulanmadığı ortaya konulacaktır.

Temelinde kovaryans olan YEM yönteminde örneklem büyüklüğü hesabı oldukça önemlidir. Örneklem sayısı küçük olan çalışmalar güvenilir ve geçerli neticeler vermemektedir. Bu durum tahmin ve uyum istatistiklerinde modellerin tekrarlanabilirliğini yok etmektedir (52). YEM çalışmaları için farklı örneklem sayılarından söz edilmektedir (53). Örneklem büyüklüğünün değişken sayısının 10 katı veya 15 katı olması gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (45, 54). Ancak örneklem sayısı hesabı, test edilen modelin karmaşıklığı ile ilişkili olarak belirlenmektedir. Örneğin dolaylı etkilerin fazla olduğu modellerde daha büyük örneklem sayısı istenmektedir. YEM uygulamalarında modelin tahmin yöntemine ve değişkenlerin yapısına bağlı olarak örneklem sayısı değişkenlik gösterebilir (55).

Bir YEM çalışmasının başında araştırmacı, değişkenler arasındaki ilişkiler hakkında teoriye, geçmişte elde edilen dayanaklara ve alanda uzman bilgisine dayanan hipotezler geliştirir. Bu ilişkiler, doğrudan veya dolaylı olabilir, bu nedenle araya giren değişkenler, bir değişkenin diğeri üzerindeki etkisine aracılık etmesi söz konusu olabilir. Araştırmacı ayrıca önceki araştırmaları ve teorik öngörülerini bir rehber olarak kullanarak ilişkilerin tek yönlü veya çift yönlü olup olmadığını belirlemelidir. Ölçülen ve örtük değişkenlerin sayısını ve ilişkilerini belirleyerek modelin ana hatlarını çizer. İncelenen yapıların geçerli ve güvenilir bir göstergesini sağlayan değişkenlerin kullanılmasına özen gösterilmelidir. Örtük değişkenlerin kullanımı, zayıf ölçülen değişkenlerin yerini tutmaz. Yapısal ve ölçüm modellerini tasvir eden bir yol diyagramı, modeli belirlerken araştırmacıya rehberlik edecektir (50).

### ***Geliştirilecek modeli tanımlama: Nedensel ilişkileri gösteren yol diyagramını çizme***

YEM uygulamalarında bağımlı ve bağımsız değişken ifadelerinin yerine dışsal (exogenous) ve içsel (endogenous) değişken ifadeleri görülebilir. Bunun nedeni, YEM uygulamalarında bir değişkenin eş zamanlı olarak hem bağımlı hem de bağımsız değişken olarak bir modelde görülebilmesidir (56).

Kurulan modeldeki ölçüm hataları, aynı model içerisinde gözlenebilen veya gözlenemeyen tüm değişken tipleri ile doğrudan veya dolaylı etkilerini aynı anda göz önüne alarak hesaplanmaktadır.

Yapısal modellerdeki belki de en temel özellik, dışsal değişkenler ile içsel değişkenler arasındaki ayrımdır. Dışsal değişkenlerin varsayılan nedenleri yapısal modellerde temsil edilmemiştir. Bunun yerine, dışsal değişkenlerin nedenleri ölçülmez (veya model söz konusu olduğunda bilinmez) ve dışsal değişkenler hem değişkenlik göstermesi hem de değişmesi için serbest kabul edilir. Genellikle model diyagramlarında, her bir dışsal değişken çiftini birbirine bağlayan iki ucunda ok bulunan eğri bir çizgi ile temsil edilir. Buna karşılık, modelde açıkça temsil edilen içsel (endojen) değişkenler değerlendirilirken serbestçe değişme veya ortaklaşa hareket etmedikleri görülür (57).

YEM içerisindeki tek yönlü oklar, tek taraflı lineer ilişkiyi gösterir, yani her bir ok, bir yordayan ile yordanan değişken arasındaki ilişki manasına gelir. Her bir ok bir hipotez anlamına gelmektedir. Bu okların her biri yol (path) olarak dikkate alınır ve analizde, yol katsayılarının anlamlılığı, yani gizil değişkenin kendi gözlenen değişkenlerini anlamlı bir şekilde yordayıp yordamadığı test edilir. Aslında bu katsayı, faktör analizindeki faktör yükleri ile ifade edilen katsayıya karşılık gelir. Başka bir deyişle, bu oklar, her bir değişkenin kendi faktörünü ne kadar iyi temsil ettiğine ilişkin bilgi verir (58).

YEM, ölçüm hatalarını açıklama, örtük değişkenler ile modelleri birleştirebilme ve zor modelleri karşılaştırabilme yeteneğine de sahiptir (59). Ölçme modelinde, her bir gözlenen değişken, gizil değişkence açıklanamayan varyansı ya da hatası (error) ile verilir. Böylece gözlenen değişkenlerde, ölçme modeli ile açıklanamayan bir özelliğin varlığı belirtilir. YEM çalışmalarının en önemli avantajlarından biri de ölçmeye çalışılan hatanın azaltılmasına imkân sağlamasıdır. Ölçme modellerindeki yapılarıdaki hatalar elimine edildiği için, daha yansız neticeler elde edilir. Yani değişkenler arası yol (path) katsayıları, hatadan arınık bir şekilde hesaplanmış olur. Böylece yansız ve güvenilir sonuçlar elde edilir (60).

Ölçme modelindeki bir diğer öge, hatadan gözlenen değişkene doğru giden tek yönlü oklardır. Burada, gözlenen değişkenlerin hatasıyla da ilişkili olması beklenir. Yine örtük değişkenler arasındaki ilişki eğik ve iki yönlü oklar ile gösterilmektedir. Bu oklar, değişkenler arasında bir neden-sonuç ilişkisini göstermediğinden tek yönlü oklardan farklıdır. Yani ilişkinin yönü belli değildir.

Örtük değişkenler belirli bir ölçme birimine sahip değildir. Bunun sebebi ölçme modelleri test edilirken her birisini en iyi şekilde temsil ettiği düşünülen bir değişkene sabitlenirler. Buna referans değişkeni (reference) adı verilir. Bu durum, ileride bahsedilecek AFA faktör yükü en yüksek olan değişkenin varlığına benzetilebilir. Bu nedenle, araştırma sürecinde DFA'dan önce AFA uygulanmışsa, her bir faktörde en yüksek faktör yüküne sahip olan değişken referans değişken olarak kullanılabilir. DFA modellerinde, değişkenlerin birbiri üzerindeki etkisi değil aralarındaki ilişki önemlidir. Bu nedenle örtük değişkenler arasında çift yönlü ok mevcuttur.

Her bir gözlenen değişkenin, ölçüm hatası ve örtük değişkenlerden birine bağlı olan artık terimi bulunmaktadır. Ölçüm hatası ile artık terim arasında fark önemlidir. Ölçüm hatası, gözlenen değişkendeki rastgele ölçüm hatası iken, artık terimin hatası örtük bir değişkenin dışsal bir faktör olarak, içsel değişken üzerindeki etkisinden meydana gelmektedir (60).

YEM içinde birçok entegre analitik teknik vardır. Bunlar, tipik olarak Anova ile ilişkilendirilen gruplar arası ve grup içi varyans karşılaştırmalarını içerir. Aynı zamanda, bir veya daha fazla değişkenin diğerleri üzerindeki etkisini temsil eden denklemlerin ilişkilerini tahmin etmek için yol analizini (regresyon analizi) içerir. Yol analizi, bu nedenle, test edilecek değişkenler arasındaki varsayılmış nedensel ilişkileri temsil eder. Faktör analizi, gözlemlenmeyen değişkenlerin (faktörler veya örtük değişkenler) ölçülen değişkenlerden hesaplandığı bir başka özel YEM durumudur. Bu veriler ayrıca deneysel, deneysel olmayan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilebilir (50).

YEM'de bir diğer önemli konu da modelleme konusudur (61). Yeni teorik modellerin geliştirilmesi ve test edilmesinde kullanılan YEM, karmaşık modelleri aynı anda test edebildiği, gerektiğinde incelenen modelde yeni modifikasyonlar önerdiği ve ölçüm hatalarını hesaba kattığı için birçok yöntemden üstün olarak değerlendirilmektedir (62).

### ***Çizilen yol diyagramını, yapısal ve ölçüm modeline çevirme (Model Tahmini)***

İstatistiksel yöntemlerin çoğunda kişiye yönelik gözlemler irdelenmekte ve tahmin modelleri geliştirilmektedir. Mesela, çoklu regresyon veya varyans analizi gibi yöntemlerde, regresyon katsayıları veya hata varyansı tahminleri, her bir gözlemin, gözlenen ve kestirilen değerleri arasındaki farkın kareler toplamının en küçüğünü belirleyerek hesaplanır. Ancak yol analizinde ve DFA’da gözlemlerden daha çok kovaryanslar değerlendirilir. Gözlenen ve beklenen değerleri en küçük yapan fonksiyonun yerine kovaryans matrisleri arasındaki fark en küçüklenir.

Korelasyon ise kovaryansın standardize edilmiş hali iken, kovaryans iki değişken arasındaki birlikte değişimi ifade etmektedir. Yol şemasındaki yol katsayıları ise standardize edilmiş regresyon katsayılarıdır. Yol analizinde model kurulurken dışsal değişkenlerin içsel değişkenlerle ilişkisinin yönü belirlenerek analiz yapılmaktadır (45).

Yol analizinde, bir değişkenin bazı değişkenlere göre bağımlı iken diğer değişkenlere göre bağımsız olduğu durumları incelemektedir. Yol şemaları, modele dâhil edilmeyen değişkenlerin önemine dayanarak, olası tanımlama hatalarını azaltmaktadır. Yol şemalarının grafiksel gösterimi modeldeki hipotezleri detaylıca gösterdiğinden anlaşılabilirliği arttırmaktadır (63). Bununla birlikte yol analizi, test edilecek değişkenler arasındaki varsayılmış nedensel ilişkileri temsil eder.

### ***Modelin Uyum İyiliğinin Belirlenmesi ve Sonuçları Yorumlama***

YEM’in avantajlarından biri de sürekli ve ikili verileri aynı anda yönetme yeteneğidir. YEM hem açıklayıcı hem de doğrulayıcı modeller için kullanılabilir. Açıklayıcı bir yaklaşım daha gelenekseldir, değişkenler arasındaki ilişkileri belirleyen ayrıntılı bir model hazırlanmaz. Tüm örtük değişkenler varsayılır, bu nedenle, tüm gözlenen değişkenleri etkilemek, böylece örtük değişkenlerin sayısı önceden belirlenmez ve ölçüm hatalarının birbiriyle ilişkili olmasına izin verilmez. Hem açıklayıcı hem de doğrulayıcı faktör analizleri, yalnızca ölçüm modelini içeren YEM’in bir alt kümesi olmasına rağmen, ikincisi varsayımsal yapıları test etmek için daha sık kullanılır (50). Bu nedenle, bu çalışma üzerinde öncelikle açıklayıcı faktör analizi kullanılmış ve böylece örtük değişkenler belirlenmiştir. Daha sonra bu örtük yapılar doğrulayıcı faktör analizi ile valide edilmiştir. Bunu yaparken aynı verilerin kullanılmamasına özen gösterilmiştir ve tüm aşamaları sırasıyla aşağıda ifade edilmiştir.

#### **3.4.4. Lojistik Regresyon Analizi**

Bu çalışmada ilgili değişkenler lojistik regresyon (LR) yöntemi ile de analiz edilmiştir. Lojistik regresyon analizi, veri bilimcilerin sıklıkla tercih ettiği regresyon analizlerinden biri olup sınıflandırma görevleri için kullanılmaktadır. Modelde koşullu olasılığı tahmin edilmek istenen bağımlı değişkene logit dönüşümü uygulanır. Böylece model, bir olayın log-olasılıklarının bağımsız değişkenlerin doğrusal bir kombinasyonu olarak elde edilir.

##### **LR'nin varsayımları**

Bir LR modeli oluştururken ilk önce, veri setindeki eksik/aykırı/uç değerlerin analizi yapılmış olmalıdır. Çünkü bu değer sonuçları bozabilir ve modelin güvenilirliğini etkiler (64). Ayrıca, değişkenler arasındaki bağlantının olup olmadığı kontrol edilmeli ve çoklu bağlantılılık olmadığından emin olunmalıdır. Bununla birlikte, hataların bağımsız olması varsayımı mevcuttur (65). LR'de gözlenen varyans, beklenen varyanstan büyük olursa aşırı yayılım meydana gelir. Bu da standart hataların küçülme eğilimine neden olur. Böylece modeldeki tahmin parametrelerinin güven aralıkları daralır. Burada, hataların bağımsızlığı varsayımı göz önüne alınarak aşırı yayılımın görülme durumu analiz edilmelidir (65).

##### **LR'de değişken ve yöntem seçimi**

Bir LR modeline dâhil edilecek değişkenlere karar vermek, modelin oluşturulmasında büyük önem taşımaktadır. Değişken sayısı arttıkça, geliştirilecek modellerin sayısı da fazlalaşacaktır. Bununla birlikte, LR'de öncelikle kullanılacak yöntemle karar verilmelidir. LR, standart (enter) ve adımsal (stepwise) olmak üzere iki temel metotla gerçekleştirilir. Adımsal metotlar, ileriye doğru (forward) ve geriye doğru (backward) eleme yöntemleri olmak üzere ikiye ayrılır (65). Bu çalışmada standart (enter) ve geriye doğru (backward) eleme yöntemleri kullanılmıştır. Standart yöntemde tek bir model kurulur ve tüm değişkenler aynı anda modele alınırken geriye doğru eleme yönteminde, ilk aşamada tüm değişkenler modele alınır. Sonraki her adımda, sapmada en küçük artışa neden olan değişken modelden çıkarılır. Bu işleme modelden çıkartıldığında sapmada en çok değişim gösteren değişken bulunana kadar devam edilir (66). Geriye doğru eleme yöntemi küçük örneklem olması durumunda daha sağlıklı sonuç verir (65).

### **LR sonuçlarının yorumlanması ve raporlama**

LR'ye ilişkin sonuçların rapor edilirken modelin değerlendirilmesi, tahminlerin istatistiksel testlere yorumu, uyum istatistikleri (Hosmer-Lemeshow, Pearson), olasılık veya odds oranına ilişkin yorumlar, model yeterlikleri ve açıklayıcılığına ilişkin temel bilgiler (sınıflandırma tabloları, artıklar, sözde  $R^2$  yorumu) ve ölçütler raporlanmalıdır (64). Odds, herhangi bir olayın görülme olasılığının; görülmeme olasılığına oranıdır. Odds oranı ise, iki odds'un birbirine oranıdır. Bu nedenle odds oranı iki değişken arasındaki ilişkinin özet bir ölçüsüdür. Çalışma sonucunda hesaplanan odds oranlarına, güven aralıkları ile yer verilmelidir (64,65). LR analizinde regresyon katsayılarının kestirimi genellikle en çok olabilirlik yöntemi kullanılarak hesaplanır. En çok olabilirlik yönteminde gözlenen veri setini elde etme olasılığını en büyük yapacak şekilde bilinmeyen değişkenler için değerler üretilir. Bu kısımda olabilirlik fonksiyonu olarak adlandırılan bir fonksiyon oluşturulmalıdır. Böylece, gözlenen verinin olasılığı bilinmeyen değişkenlerin bir fonksiyon ile belirtilir. Bu fonksiyonu en büyük yapan değerler bilinmeyen değişkenlerin en çok olabilirlik kestiricileridir. Yani bu yöntemde, bir olayın olma olasılığı maksimum yapılmaya çalışılır. Modeldeki değişkenlerin önemliliği olabilirlik oranı ile incelenebilir. Bağımsız değişkenlerin önemliliği olabilirlik oranı G istatistiği ile incelenir (66).

$$LR = G = -2 \ln \left( \frac{L(\text{değişken modelde olmadığında})}{L(\text{değişken modelde olduğunda})} \right) \quad (\text{Eşitlik 8})$$

Bir modelde yalnızca tek bağımsız değişken olması durumunda, sadece tek sabit değer teriminin olduğu model oluşturulur. Sonra sabit terimi ile bağımsız değişken modele alınır. Modellerden elde edilen iki değer arasındaki fark -2 ile çarpılarak olabilirlik oranı testi (-2LL) hesaplanır. Bu testte modelleri karşılaştırabilmek için tüm modellerin aynı veri seti ile geliştirilmesi gerekir (66).

### **Modelin yeterliği**

Model yeterliği; sınıflandırma tabloları, artıklar ve uzaklık değerleri ve açıklayıcılık katsayısı olan  $R^2$  değerleri ile değerlendirilebilir. Bunun yanında sınıflama tablosu ile hesaplanan duyarlılık, seçicilik ve doğruluk oranları yeterliğe ilişkin bilgi sunabilir. Bunların dışında sözde (pseudo)  $R^2$  istatistikleri incelenebilir. Cox-Snell  $R^2$  ve Nagelkerke  $R^2$  en sık kullanılan sözde  $R^2$  istatistikleridir. Cox-Snell  $R^2$  değeri sıfır ile bir arasında değişir.

Nagelkerke  $R^2$  değeri Cox-Snell  $R^2$  istatistiğinin en büyük değeri bir olabilmesi için yapılan düzeltme ile elde edilir (64). Bu sebeple Nagelkerke değerini yorumlamak daha kolaydır.

### **LR Modellerinin uyum iyiliğinin incelenmesi**

Modelin veriye uyumunun belirtilmesinde uyum iyiliği istatistikleri kullanılır. Bunlardan bazıları, Pearson Ki-kare testi, Hosmer-Lemeshow ve Sapma (deviance) istatistikleridir. Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği testi, değişkenlerin modele olan uyumunu değerlendirir. Özellikle değişkenlerin sürekli değişkenler olduğu durumda ya da küçük örneklemlemlerle çalışıldığında Ki-kare testinden çok daha güçlü performans gösterir (65). Bu teste ilişkin sonucun anlamlı olmaması ( $p>0.05$ ), model ile verinin yeterli düzeyde uyumlu olduğunu gösterir (65).

### **3.5. Makine öğrenmesi algoritmaları**

Sağlık kuruluşları günümüzde bilişim sistemlerinden pek çok konuda faydalanmaktadır. Hastalıkların teşhis edilmesi, hastayla ilgili verilecek tanı veya tedavi sürecindeki kararlarda hekimlerin desteklenmesi, sağlık çalışanlarına yapılacak işlerde rehberlik etmesi, sinyalleri yorumlama, görüntüleme teknikleri, laboratuvar hizmetleri ve hasta yönetimi bunlara örnektir. Sağlık alanında özellikle hastanelerde kullanılan sistemlerin başında ise makine öğrenmesi algoritmaları ile geliştirilen klinik karar destek sistemleri gelmektedir.

Klinik karar destek sistemleri (KKDS); hekimlere veya diğer sağlık personellerine klinik kararlarında makine öğrenmesi algoritmaları ile destek sağlayan bilgisayar programlarıdır (67). Hekimler, son yıllarda meydana gelen bilgi artışı sonucunda bu bilgilerin yönetilmesi ve uygun olana karar verirken desteğe ihtiyaç duymaktadır. Klinik konularda akıl yürütme özelliğine sahip karmaşık bilgisayar programları olan makine öğrenmesi algoritmaları bu durumlarda hızlı çözüm sunmaktadır. Bu sistemler hastalık tespiti, tanı ve tedavi seçenekleri ile uygun ilaç seçimi konularında nitelikli alan bilgisine sahiptirler. Bu akıllı araçlar, bilginin depolanması ve geri çağırılması amacı için gerekli olan alt yapıdan ve uzman sistemler alanlarından oluşur. Klinik hatırlatma ve uyarı sistemleri, sağlık çalışanlarına yanıt vermedeki gecikmelerin hayati olabileceği ciddi durumlar için geliştirilmeye devam etmektedir. Hasta verilerine dayalı tavsiye ve değerlendirmeler sunan bu sistemlerde temel olarak karar teorisine ya da maliyet–fayda yaklaşımına dayanan bir mantıkla hareket edilmektedir. Kısaca KKDS, en güncel teknik bilgiler ile hastaya özel

bilgileri de dikkate alarak, hekimlerin hastayı en iyi şekilde değerlendirmesine yardımcı olur (68).

Makine öğrenmesi yöntemleri ile ele alınan karar destek sistemleri, veriden öğrenebilen teknikler olup çıktıların sınıflanması veya kümelenmesini algoritmalar yardımı ile gerçekleştirir.

Makine öğrenmesi algoritmaları, danışmanlı öğrenme (Supervised learning) ve danışmansız öğrenme (Unsupervised learning) olmak üzere ikiye ayrılır (69). Verideki sonuç/çıktı değerleri biliniyorsa danışmanlı, bilinmiyorsa danışmansız öğrenme algoritmaları kullanılmaktadır (69). Danışmanlı öğrenmede amaç bir sınıflama modeli geliştirmektir. Geliştirilen modelin, aynı problemi çözmede, yeni veri ile de tahmin yapabilmesi hedeflenir. Bu öğrenmede elde edilecek sonuç, tahmini istenen çıktı değerinin bilinmesi durumudur. Bir başka ifade ile girdi değerleri bir danışman ile çıktı değerlerine etiketlenir. Böylece veri seti eğitilerek çıktı değerlerinin tahmin edildiği bir model oluşur ve tahmin edilen çıktı değerleri ile bilinen çıktı değerleri arasındaki fark en aza indirilir (70). Danışmansız öğrenmede ise örnekler, birbirlerine olan benzerliklerine göre kümelenmekte veya ilişkiler göz önüne alınarak model oluşturulmadan çözümler bulunmaktadır. Çıktı değerlerinin olmadığı bu öğrenme yönteminde sadece girdi değerlerinin gruplanması veya kümelenmesi söz konusudur.

### 3.5.1. Naive Bayes Yöntemi

Naive Bayes (NB) algoritması adını İngiliz matematikçi Thomas Bayes'ten alır. Naive Bayes sınıflandırıcısı, tahmin ediciler arasındaki bağımsızlık varsayımları ile Bayes teoremini kullanan olasılıklı bir sınıflama modelidir (71). NB modeli, karmaşık yinelemeli parametre tahmini olmadan kolayca oluşturulabilir, bu da onu özellikle çok büyük veri setleri için kullanışlı kılar.

Sade bir dizayna ve basitleştirilmiş varsayımlara rağmen NB, güncel problemlerde diğer sınıflama yöntemlerinden çok daha iyi performans göstermektedir. Bu nedenle NB, daha yaygın olarak tercih edilir. Bir NB sınıflandırıcı, her özneliğin birbirinden koşullu olarak bağımsız olduğu ve öğrenilmek istenen durumun tüm bu özneliklere koşullu olarak bağlı olduğu bir Bayes ağı olarak da düşünülebilir (72).

Bayes teoremi,  $P(c)$ ,  $P(x)$  ve  $P(x|c)$ 'den sonsal olasılığı,  $P(c|x)$  hesaplamasının bir yolunu sağlar. NB sınıflandırıcısı, bir tahmin edicinin  $(x)$  değerinin belirli bir sınıf  $(c)$

üzerindeki etkisinin diğer tahmin edicilerin değerlerinden bağımsız olduğunu varsayar. Bu varsayıma koşullu bağımsızlık denir (73).

Bayes teoremi bir rassal değişken için koşullu olasılıklar ile önsel olasılıklar arasındaki ilişkiyi gösterir.

$$P(c|x) = \frac{P(x|c) P(c)}{P(x)} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

- $P(c|x)$ : c sınıf değişkenin (hedefin) verilen tahmin edicinin (değişkenin) sonsal olasılığıdır. Yani x olayı gerçekleştiği durumda c olayının meydana gelme olasılığı
- $P(c)$ : Sınıf değişkenin önsel olasılığı
- $P(x|c)$ : Sınıfı verilen tahmin edicinin sınıfının bilinmesi durumunda olma olasılığıdır. Yani c olayı gerçekleştiği durumda x olayının meydana gelme olasılığı
- $P(A)$  ve  $P(B)$ : A ve B olaylarının önsel olasılıklarıdır.

Bir sınıflandırma problemi birçok özellikten ve bir sonuç (hedef) değişkeninden oluştuğu durumda aşağıdaki fonksiyon ile olasılık değeri hesaplanır.

$$p(C|F_1, \dots, F_n) = \frac{p(C)p(F_1, \dots, F_n|C)}{p(F_1, \dots, F_n)} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

C verilen hedef ve F özelliklerimiz temsil eder. NB sınıflandırıcı basitçe bütün koşullu olasılıkların çarpımıdır. Burada p olasılık (probability), P ise olabilirliği (likelihood) gösterir.

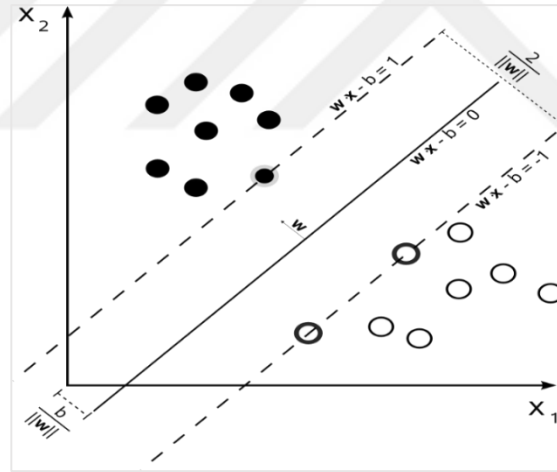
Sıklık tablolarını oluşturmada önce sayısal değişkenlerin kategorik karşılıklarına dönüştürülmesi gerekir. Elimizdeki diğer seçenek, frekansı iyi bir şekilde tahmin etmek için sayısal değişkenin dağılımını kullanmaktır. Örneğin, yaygın bir uygulama olarak, sayısal değişkenler için normal dağılımlar varsaymaktır. Bunun için de normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonunu tanımlamak için gerekli olan ortalama ve standart sapma parametrelerini hesaplamaktır (73).

### 3.5.2. Destek Vektör Makineleri

Vladimir Vapnik tarafından geliştirilen destek vektör makineleri (DVM) regresyon ve sınıflandırma için yaygın olarak kullanılan makine öğrenmesi yöntemlerinden biridir

(74). DVM'ler istatistiksel öğrenme teorisi ve yapısal risk minimizasyonu teknikleri üzerine kurulmuş olmasından dolayı teorik altyapısı güçlü olan örüntü sınıflama yöntemlerinden biridir. DVM'lerin temel amacı eğitim verilerini bilinen alt sınıflara ayırabilen çok boyutlu uzayda bir fonksiyonu ve veri seti içerisinde en uygun ayırıcı yani hiper düzlemi bulmaktır (75). Bunun için bir düzlem üzerine konumlandırılan noktaları bir doğru yardımı ile birbirinden ayırmayı amaçlar. Bu doğrunun, iki sınıfının noktalarının maksimum uzaklıkta olması istenir. DVM yöntemi, karmaşık ancak az ve orta büyüklükteki veri setleri için kullanımı uygundur. Temelde düşük boyutta doğrusal olarak ayıramayacak bir veri kümesini, çekirdek fonksiyonlar yardımı ile daha yüksek boyuta taşıyarak bir düzlem yardımıyla ayırmayı hedefler.

DVM'ler istatistiksel koşullar yerine marj tabanlı geometrik kriterler kullanılarak sınıflama stratejisi uygular. Bu nedenle sınıfların istatistik olarak dağılım tahminlerine ihtiyaçları yoktur. Sınıflamaları marj maksimizasyonuna göre tanımlarlar (76).



Şekil 3. Destek vektör makinelerinde sınıflama (Wikimedia'dan, 75).

DVM, iki sınıfı birbirinden ayırabilen en uygun karar fonksiyonun kestirilmesi yani sınıfları birbirinden en uygun şekilde ayırabilen hiper düzlemin tanımlanması mantığına göre çalışır (76).

Makine öğrenmesi yöntemlerinde, eğitim setinde daha fazla verinin olması, yakınsama oranının düşük olması, yerel minimuma takılma ve uyum problemleri (underfitting/overfitting) ile karşılaşmaktadır. DVM'ler olası riski minimize etme temeline

dayandığından bu durumların üstesinden gelmiştir. Ayrıca DVM yönteminin, az örneklem ile yapılan birçok çalışmada performansının da yüksek olduğu görülmüştür (77-79).

DVM’de doğrusal olarak ayrılabilen veriler, bir düzlem yardımı ile ait oldukları boyutta ayrılabilirler. Doğrusal olarak ayrılamayan verileri ise ait oldukları boyuttan daha yüksek boyutlu bir uzaya taşınarak burada bir hiper düzlem ile ayırmak mümkündür (80). Bu kısımda boyuta göre uygun çekirdek fonksiyonu tercih edilmedi. Sınıflandırmada sıklıkla  $\{-1, +1\}$  şeklinde kodlanan sınıflar kullanılır. Bu iki sınıfa ait örneklerin, bir karar fonksiyonu eşliğinde eğitim verisini en uygun şekilde ayırabilecek ve en yakın noktalar arasındaki uzaklığı maksimuma çıkarabilecek hiperdüzlemin bulunmasını amaçlanır. Sınırı maksimuma çıkararak en uygun ayrımı yapan hiperdüzleme optimum hiper düzlem ve sınır genişliğine sınırlandıran noktalara ise destek vektörleri denir (78).

DVM’lerin temel bileşenleri ise çekirdek (kernel) fonksiyonlarıdır. Girdi matrisini oluşturan tüm veriler DVM’ye çekirdek fonksiyonu ile girer ve çekirdek matrisinde sonlanır. DVM’lerin en önemli hiperparametreleri C ve gamma hiperparametreleridir.

Çekirdek fonksiyonlar, çoğunlukla girdi matrisindeki verileri daha yüksek boyutlu özellik matrisine taşımada, lineer olmsayan örnekleri ayrıştırılabilen örneklere dönüştürmek için kullanılır. DVM’ler matematiksel olarak “Eşitlik 3” şeklinde verilen bir çekirdek fonksiyonu yardımı ile doğrusal olmayan dönüşümler yapabilmektedir (69).

$$K(x_i, x_j) = \varphi(x_i) \cdot \varphi(x_j) \quad (\text{Eşitlik 3})$$

şeklinde verilen bir çekirdek fonksiyonu yardımı ile doğrusal olmayan dönüşümler yapabilmektedir (66).

Literatürde çekirdek fonksiyonu/işlevi olarak en sık kullanılan lineer, polinomial, radyal tabanlı fonksiyon ve sigmoid çekirdek fonksiyonudur. Bu fonksiyonlar karşılaştırıldığında polinom ve radial tabanlı çekirdek fonksiyonlar daha anlaşılabilir (78).

- *Lineer Çekirdek Fonksiyonu*; veriyi dönüştürmeyen veri setindeki özelliklerin çarpımları olarak ifade edilen fonksiyonlardır (78).

$$K(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = \vec{x}_i * \vec{x}_j \quad (\text{Eşitlik 4})$$

- *Polynomial Çekirdek Fonksiyonu*; verinin basitçe doğrusal olmayan dönüşümünü toplar (79) ve Eşitlik 5 ile hesaplanır (78). Bu yöntemde,  $d$  hiperparametresiyle modelin yüksek dereceli denklemlerden ne kadar etkileneceği ayarlanabilir.

$$K(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = (\gamma \vec{x}_i * \vec{x}_j + 1)^d \quad (\text{Eşitlik 5})$$

- *Radial Çekirdek Fonksiyonu*; Radial tabanlı yapay sinir ağı ile benzer olup farklı ölçüm tipindeki veri setlerinde daha iyi sonuçlar verebilir. Bu fonksiyon, her bir noktanın belirli bir noktaya ne kadar benzediğini normal dağılım ile hesaplar, ona göre sınıflandırma yapar. Burada dağılım, gamma ( $\gamma$ ) hiperparametresi ile kontrol edilir.  $\gamma$  küçüldükçe dağılım genişler. Model aşırı uyumlu olmuşsa  $\gamma$  değerinin düşürülmesi, beklenenin altında uyumlu olmuşsa  $\gamma$  değerinin yükseltilmesi gerekir (80).

$$K(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = e^{\frac{-\gamma \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|^2}{2\sigma^2}} \quad (\text{Eşitlik 6})$$

- *Sigmoid Çekirdek Fonksiyon*; yapay sinir ağına oldukça benzer bir sigmoid fonksiyon kullanarak modeli oluşturan çekirdek fonksiyondur. Kappa ve delta çekirdek parametreleri olarak kullanılır (80).

$$K(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = \tanh(\kappa \vec{x}_i * \vec{x}_j - \delta) \quad (\text{Eşitlik 7})$$

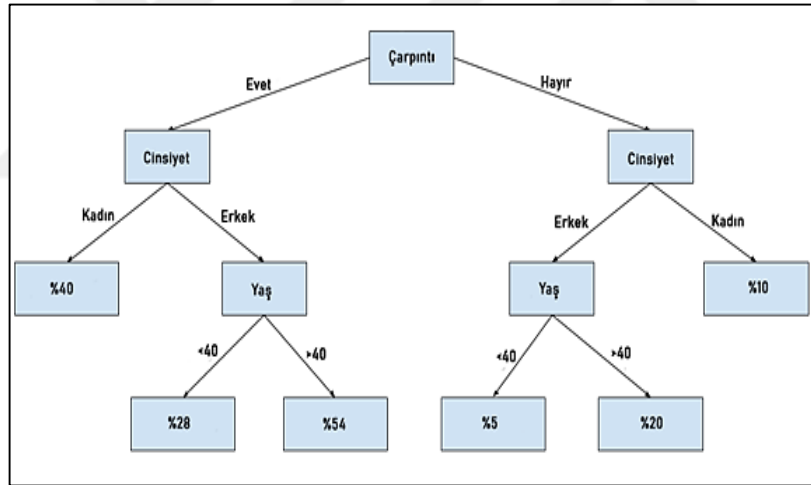
Son yıllarda veri madenciliğinde kullanılan en popüler yöntemlerden biri olan DVM'lerin avantajları, sayısal verilerde kullanılabilimleri, gürültülü verilerden çok etkilennemeleri, modellerdeki başarı performanslarının yüksek oluşu ve veri tabanı sistemleri ile kolay entegre olmaları şeklinde sıralanabilir. Dezavantajları ise, en iyi modeli bulmak için en uygun çekirdek fonksiyonuna karar verip değişkenler ile çeşitli kombinasyonlar yapmak gerekebilir. Ayrıca veri setinde çok fazla örnek ve değişken varsa modelin eğitilmesinde süreç yavaşlayabilir (81).

Bu çalışmada DVM'nin çeşitli çekirdek fonksiyonlarına yönelik hiperparametrelerin optimizasyonunda ızgara (grid) arama algoritması kullanılmıştır.

### 3.5.3. Karar Ağaçları

Karar Ağaçları (KA), veri tabanı sistemleri ile kolay entegre edilebilen ve yorumlanmalarının güvenilir olması nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilen veri madenciliği yöntemlerindendir. Ağaç yapısını kullanarak uygulanan algoritmalar yardımı ile sınıflama ve tahmin modelleri içerisinde en yaygın kullanıma sahip tekniktir (82).

Karar ağaçlarında kullanılan karar mekanizmasında ağaç biçimindeki akış şemalarına benzeyen bir yapı söz konusudur. Her bir özellik bir düğüm ile temsil edilip modelin yapısı kök, yaprak ve dallardan oluşur. KA'larda karar ve yaprak düğümleri bulunur. Sınıflandırma yapmak için karar düğümleri (decision nodes) kullanılır ve alt dallara (branch) ayrılabilirler. Yaprak düğümlerinde (leaf nodes) ise kararlar simgelenir. Ağacın başındaki düğüm, kök düğüm olarak adlandırılır ve karara ulaşabilmek için ağacın kökünden yaprak düğümlere kadar belirli bir yol izlenir (69).



Şekil 4. Karar ağacı örneği (Algı'dan, 82).

KA yöntemi ile veriler sınıflanırken öğrenme ve sınıflama aşamaları sırasıyla uygulanır. Veri eğitim ve test seti olarak dengeli olmak koşuluyla bölünür. Öğrenme aşamasında, önceden bilinen bir eğitim seti üzerinden sınıflama algoritması ile model oluşturulur. Daha sonra test verisi ile sınıflama kuralları ve ağacın doğruluğu belirlenebilir. Doğruluk değeri kabul edilebilir aralıkta ise kurallar yeni verilerin sınıflanmasında da kullanılabilir.

KA yönteminde kullanılan C4.5, C5.0, CART, CHAID gibi birçok algoritma vardır. Bu tez kapsamında, R programı ortamında “rpart” (recursive partitioning) fonksiyonu kullanılmıştır. Bu fonksiyon CART (Classification and Regression Tree) algoritmasını uygulamaktadır. CART algoritması sınıflandırma ve regresyon ağacı olarak, Leo Breiman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (83).

Bir düğümdeki verileri daha homojen sınıflara bölen en iyi kuralı belirlemek için hesaplamalı bir ölçü kullanır ve karar ağacının altındaki yaprak düğümleri ile verileri daha alt kümelerle böler. İşlemin hesaplanması basittir. R programı ortamında uygulamanın çıktısı, sınıflandırılmamış yeni veri ögelerine bir sınıf atamak için kullanılmaktadır (84).

CART algoritmasının avantajları; parametrik olmaması, gürültülü verilerle çalışabilme yeteneği ile hızlı ve esnek olmasıdır. En bilinen dezavantajı ise çıktı sınıfının ikili olması durumuna göre karar vermesidir (84).

#### **3.5.4. Modellerin Performans Değerlendirmesi**

Yapılan çalışmada, anlamlı çıkan değişkenler ile NB, DVM (tüm çekirdek fonksiyonları için) ve KA yöntemleri kullanılarak karar destek modelleri geliştirilmiştir. Bunların dışında, YEM analizi uygulamadan, sadece klinik değişkenler, sadece patolojik değişkenler ve veri setindeki tüm değişkenleri ile de NB, DVM ve KA yöntemleri kullanılarak karar destek modelleri geliştirilmiştir.

Modellerin performansları duyarlılık, seçicilik ve duyarlılık ölçütleri kullanılarak karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir. Modellerin geliştirilmesinde, açık kaynaklı R Studio programı ve üniversitemizce desteklenen IBM SPSS 22.0 ve IBM Amos Graphics programı kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan modellerin performansları, duyarlılık (sensitivity), seçicilik (specificity), doğruluk (accuracy) ölçütleri kullanılarak değerlendirilmiştir (85).

- Duyarlılık= $DP/(DP+YN)$
- Seçicilik= $DN/(DN+YP)$
- Doğruluk= $(DP+YN)/(DP+DN+YP+YN)$
- DP: Gerçekte malign olan hastaların, modelde malign olarak doğru sınıflandırılma oranı

- DN: Gerçekte benign olan hastaların modelde benign olarak doğru sınıflandırılma oranı
- YP: Gerçekte malign olan hastaların, modelde benign olarak yanlış sınıflandırılma oranı
- YN: Gerçekte benign olan hastaların modelde malign olarak yanlış sınıflandırılma oranı



## 4. BULGULAR

### 4.1. Veri Setine ait Bulgular

Çalışmada, AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodülü tipine sahip 183 hastanın 204 nodülüne ait toplamda 82 değişkeni incelenmiştir. Veri setindeki, klinik ve USG değişkenlerinden; sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 6 ile kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise Tablo 7 ve 8’de sunulmuştur.

**Tablo 6.** Hastalara ait demografik ve klinik değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

| Değişken          | n   | Minimum | Maksimum | Ortalama ± Standart Sapma |
|-------------------|-----|---------|----------|---------------------------|
| Yaş               | 183 | 20      | 78       | 50.04±11.26               |
| FT3               | 183 | 2.26    | 5.93     | 3.28±0.69                 |
| FT4               | 183 | 0.5     | 1.43     | 0.86±0.20                 |
| CRP               | 183 | 0.01    | 3.4      | 0.40±0.42                 |
| TSH               | 183 | 0.01    | 11.65    | 1.59 ±1.54                |
| CA                | 183 | 8.3     | 11       | 9.57±0.44                 |
| HGB               | 183 | 9.5     | 17.4     | 13.38±1.20                |
| ALB               | 183 | 3.6     | 5.2      | 4.29±0.26                 |
| Nodül Boyutu (mm) | 183 | 5       | 70       | 21.79±11.82               |

FT3: Serbest T3, FT4: Serbest T4, CRP: C-reaktif protein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, CA: Kalsiyum, HGB: Hemoglobin, ALB: Albumin

**Tablo 7.** Veri setindeki hastaların klinik ve USG değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

| Değişkenler       |              | Sayı | Yüzde (%) |
|-------------------|--------------|------|-----------|
| Tanı              | Benign       | 95   | 51.9      |
|                   | Malign       | 88   | 48.1      |
| Cinsiyet          | Kadın        | 149  | 81.4      |
|                   | Erkek        | 34   | 18.6      |
| Tekli/Çoklu Nodül | Tekli        | 44   | 24.0      |
|                   | Çoklu        | 139  | 76.0      |
| Bilaterallik      | Tek taraflı  | 62   | 33.9      |
|                   | Çift Taraflı | 121  | 66.1      |
| Ekojenite         | Hipoekojen   | 129  | 70.5      |
|                   | İzoekojen    | 44   | 24.0      |
|                   | NA           | 10   | 5.5       |
| Nodül sınırları * | Düzensiz     | 23   | 12.6      |
|                   | Düzenli      | 30   | 16.4      |
|                   | NA*          | 130  | 71.0      |
| Komponent         | Mikst        | 75   | 40.9      |
|                   | Solid        | 49   | 26.8      |
|                   | NA           | 59   | 32.2      |
| Halo*             | Negatif      | 2    | 1.1       |
|                   | Pozitif      | 45   | 24.6      |
|                   | NA*          | 136  | 74.3      |
| Kalsifikasyon*    | Makro        | 10   | 5.5       |
|                   | Mikro        | 48   | 26.2      |
|                   | Mikst        | 5    | 2.7       |
|                   | Negatif      | 6    | 3.3       |
|                   | NA*          | 114  | 62.3      |
| Toplam            |              | 183  | 100.00    |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50'nin üzerinde ulaşamayan veri (NA) bulunması nedeni ile analize dahil edilmeyecektir.

**Tablo 8.** Nodüllere ait sitopatolojik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.

| Değişkenler                           |   | Sayı       | Yüzde (%)    | Toplam (%)   |
|---------------------------------------|---|------------|--------------|--------------|
| <b>Sulu kolloid</b>                   | 0 | 33         | 16.2         | 16.2         |
|                                       | 1 | 54         | 26.5         | 42.6         |
|                                       | 2 | 73         | 35.8         | 78.4         |
|                                       | 3 | 44         | 21.6         | 100.0        |
| <b>Koyu kolloid</b>                   | 0 | 116        | 56.9         | 56.9         |
|                                       | 1 | 57         | 27.9         | 84.8         |
|                                       | 2 | 26         | 12.7         | 97.5         |
|                                       | 3 | 5          | 2.5          | 100.0        |
| <b>Selülarite</b>                     | 0 | 35         | 17.2         | 17.2         |
|                                       | 1 | 57         | 27.9         | 45.1         |
|                                       | 2 | 77         | 37.7         | 82.8         |
|                                       | 3 | 35         | 17.2         | 100.0        |
| <b>Sitoplazmik kırmızı granüller*</b> | 0 | 191        | 93.6         | 98.0         |
|                                       | 1 | 9          | 4.4          | 98.5         |
|                                       | 2 | 4          | 2.0          | 99.5         |
|                                       | 3 | 1          | .5           | 100.0        |
| <b>Nukleol belirginliği*</b>          | 0 | 157        | 77.0         | 77.0         |
|                                       | 1 | 20         | 9.8          | 86.8         |
|                                       | 2 | 22         | 10.8         | 97.5         |
|                                       | 3 | 5          | 2.5          | 100.0        |
| <b>Zeminde lenfosit*</b>              | 0 | 126        | 61.8         | 61.8         |
|                                       | 1 | 48         | 23.5         | 85.3         |
|                                       | 2 | 19         | 9.3          | 94.6         |
|                                       | 3 | 11         | 5.4          | 100.0        |
| <b>Toplam</b>                         |   | <b>204</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50 nin üzerinde 0 bulunmaktadır.

**Tablo 8. (Devam)**

| Değişkenler                                |   | Sayı       | Yüzde (%)    | Toplam (%)   |
|--------------------------------------------|---|------------|--------------|--------------|
| <b>Havada kuruma</b>                       | 0 | 55         | 27.0         | 27.0         |
|                                            | 1 | 59         | 28.9         | 55.9         |
|                                            | 2 | 73         | 35.8         | 91.7         |
|                                            | 3 | 17         | 8.3          | 100.0        |
| <b>Ezilme artefaktı gösteren lenfosit*</b> | 0 | 169        | 82.8         | 82.8         |
|                                            | 1 | 19         | 9.3          | 92.2         |
|                                            | 2 | 9          | 4.4          | 96.6         |
|                                            | 3 | 7          | 3.4          | 100.0        |
| <b>Köpüksü histiosit*</b>                  | 0 | 160        | 78.4         | 78.4         |
|                                            | 1 | 22         | 10.8         | 89.2         |
|                                            | 2 | 15         | 7.4          | 96.6         |
|                                            | 3 | 7          | 3.4          | 100.0        |
| <b>Tek tabakalı tiroisit</b>               | 0 | 93         | 45.6         | 45.6         |
|                                            | 1 | 39         | 19.1         | 64.7         |
|                                            | 2 | 38         | 18.6         | 83.3         |
|                                            | 3 | 34         | 16.7         | 100.0        |
| <b>Hemosiderin yüklü histiosit*</b>        | 0 | 182        | 89.2         | 89.2         |
|                                            | 1 | 9          | 4.4          | 93.6         |
|                                            | 2 | 10         | 4.9          | 98.5         |
|                                            | 3 | 3          | 1.5          | 100.0        |
| <b>Epitelioid histiosit*</b>               | 0 | 201        | 98.5         | 98.5         |
|                                            | 1 | 1          | .5           | 99.0         |
|                                            | 2 | 2          | 1.0          | 100.0        |
| <b>Kanla dejenerasyon</b>                  | 0 | 0          | 29           | 14.2         |
|                                            | 1 | 1          | 44           | 21.6         |
|                                            | 2 | 2          | 62           | 30.4         |
|                                            | 3 | 3          | 69           | 33.8         |
| <b>Toplam</b>                              |   | <b>204</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50 nin üzerinde 0 bulunmaktadır.

**Tablo 8. (Devam)**

| Değişkenler                              |   | Sayı       | Yüzde (%)    | Toplam (%)   |
|------------------------------------------|---|------------|--------------|--------------|
| <b>Dev hücre*</b>                        | 0 | 186        | 91.2         | 91.2         |
|                                          | 1 | 15         | 7.4          | 98.5         |
|                                          | 2 | 2          | 1.0          | 99.5         |
|                                          | 3 | 1          | 0.5          | 100.0        |
| <b>İzole tiroosit</b>                    | 0 | 80         | 39.2         | 39.2         |
|                                          | 1 | 74         | 36.3         | 75.5         |
|                                          | 2 | 42         | 20.6         | 96.1         |
|                                          | 3 | 8          | 3.9          | 100.0        |
| <b>Fibroblast benzeri işi hücre*</b>     | 0 | 171        | 83.8         | 83.8         |
|                                          | 1 | 26         | 12.7         | 96.6         |
|                                          | 2 | 7          | 3.4          | 100.0        |
| <b>Hyalen materyal*</b>                  | 0 | 175        | 85.8         | 85.8         |
|                                          | 1 | 18         | 8.8          | 94.6         |
|                                          | 2 | 11         | 5.4          | 100.0        |
| <b>Papiller yapı*</b>                    | 0 | 188        | 92.2         | 92.2         |
|                                          | 1 | 14         | 6.9          | 99.0         |
|                                          | 2 | 2          | 1.0          | 100.0        |
| <b>Girdap dizilim*</b>                   | 0 | 164        | 80.4         | 80.4         |
|                                          | 1 | 32         | 15.7         | 96.1         |
|                                          | 2 | 8          | 3.9          | 100.0        |
| <b>Vasküler yapı etrafında dizilim*</b>  | 0 | 184        | 90.2         | 90.2         |
|                                          | 1 | 14         | 6.9          | 97.1         |
|                                          | 2 | 6          | 2.9          | 100.0        |
| <b>Araba tekerleği tarzında dizilim*</b> | 0 | 178        | 87.3         | 87.3         |
|                                          | 1 | 19         | 9.3          | 96.6         |
|                                          | 2 | 7          | 3.4          | 100.0        |
| <b>. Toplam</b>                          |   | <b>204</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50' nin üzerinde 0 bulunmaktadır.

**Tablo 8. (Devam)**

| Değişkenler                |   | Sayı       | Yüzde (%)    | Toplam (%)   |
|----------------------------|---|------------|--------------|--------------|
| <b>Mikrofolikül*</b>       | 0 | 160        | 78.4         | 78.4         |
|                            | 1 | 32         | 15.7         | 94.1         |
|                            | 2 | 7          | 3.4          | 97.5         |
|                            | 3 | 5          | 2.5          | 100.0        |
| <b>Makrofolikül</b>        | 0 | 82         | 40.2         | 40.2         |
|                            | 1 | 47         | 23.0         | 63.2         |
|                            | 2 | 45         | 22.1         | 85.3         |
|                            | 3 | 30         | 14.7         | 100.0        |
| <b>Plazmositoid hücre*</b> | 0 | 189        | 92.6         | 92.6         |
|                            | 1 | 6          | 2.9          | 95.6         |
|                            | 2 | 9          | 4.4          | 100.0        |
| <b>Soluk kromatin*</b>     | 0 | 117        | 57.4         | 57.4         |
|                            | 1 | 33         | 16.2         | 73.5         |
|                            | 2 | 39         | 19.1         | 92.6         |
|                            | 3 | 15         | 7.4          | 100.0        |
| <b>Periferal nükleol*</b>  | 0 | 191        | 93.6         | 93.6         |
|                            | 1 | 9          | 4.4          | 98.0         |
|                            | 2 | 4          | 2.0          | 100.0        |
| <b>Nükleer boyut</b>       | 0 | 67         | 32.8         | 32.8         |
|                            | 1 | 70         | 34.3         | 67.2         |
|                            | 2 | 60         | 29.4         | 96.6         |
|                            | 3 | 7          | 3.4          | 100.0        |
| <b>Oluk</b>                | 0 | 105        | 51.5         | 51.5         |
|                            | 1 | 45         | 22.1         | 73.5         |
|                            | 2 | 44         | 21.6         | 95.1         |
|                            | 3 | 10         | 4.9          | 100.0        |
| <b>Toplam</b>              |   | <b>204</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50'nin üzerinde 0 bulunmaktadır.

**Tablo 8. (Devam)**

| Değişkenler                           |   | Sayı       | Yüzde (%)    | Toplam (%)   |
|---------------------------------------|---|------------|--------------|--------------|
| <b>Çentik</b>                         | 0 | 88         | 43.1         | 43.1         |
|                                       | 1 | 52         | 25.5         | 68.6         |
|                                       | 2 | 50         | 24.5         | 93.1         |
|                                       | 3 | 14         | 6.9          | 100.0        |
| <b>Dörtte birden küçük inkluzyon*</b> | 0 | 175        | 85.8         | 85.8         |
|                                       | 1 | 19         | 9.3          | 95.1         |
|                                       | 2 | 8          | 3.9          | 99.0         |
|                                       | 3 | 2          | 1.0          | 100.0        |
| <b>Dörtte birden büyük inkluzyon*</b> | 0 | 190        | 93.1         | 93.1         |
|                                       | 1 | 11         | 5.4          | 98.5         |
|                                       | 2 | 3          | 1.5          | 100.0        |
| <b>Ovalleşme</b>                      | 0 | 100        | 49.0         | 49.0         |
|                                       | 1 | 63         | 30.9         | 79.9         |
|                                       | 2 | 38         | 18.6         | 98.5         |
|                                       | 3 | 3          | 1.5          | 100.0        |
| <b>Üst üste binme</b>                 | 0 | 91         | 44.6         | 44.6         |
|                                       | 1 | 65         | 31.9         | 76.5         |
|                                       | 2 | 36         | 17.6         | 94.1         |
|                                       | 3 | 12         | 5.9          | 100.0        |
| <b>Onkosit*</b>                       | 0 | 149        | 73.0         | 73.0         |
|                                       | 1 | 20         | 9.8          | 82.8         |
|                                       | 2 | 10         | 4.9          | 87.7         |
|                                       | 3 | 25         | 12.3         | 100.0        |
| <b>Onkositte nukleol*</b>             | 0 | 176        | 86.3         | 86.3         |
|                                       | 1 | 9          | 4.4          | 90.7         |
|                                       | 2 | 13         | 6.4          | 97.1         |
|                                       | 3 | 6          | 2.9          | 100.0        |
| <b>Toplam</b>                         |   | <b>204</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50'nin üzerinde 0 bulunmaktadır.

**Tablo 8. (Devam)**

| Değişkenler                           |   | Sayı       | Yüzde (%)    | Toplam (%)   |
|---------------------------------------|---|------------|--------------|--------------|
| <b>Onkositte kontur düzensizliği*</b> | 0 | 164        | 80.4         | 80.4         |
|                                       | 1 | 14         | 6.9          | 87.3         |
|                                       | 2 | 14         | 6.9          | 94.1         |
|                                       | 3 | 12         | 5.9          | 100.0        |
| <b>Onkositte nükleer irileşme*</b>    | 0 | 171        | 83.8         | 83.8         |
|                                       | 1 | 12         | 5.9          | 89.7         |
|                                       | 2 | 13         | 6.4          | 96.1         |
|                                       | 3 | 8          | 3.9          | 100.0        |
| <b>Onkositte inkluzyon*</b>           | 0 | 195        | 95.6         | 95.6         |
|                                       | 1 | 5          | 2.5          | 98.0         |
|                                       | 2 | 3          | 1.5          | 99.5         |
|                                       | 3 | 1          | .5           | 100.0        |
| <b>Poikilositoz*</b>                  | 0 | 116        | 56.9         | 56.9         |
|                                       | 1 | 54         | 26.5         | 83.3         |
|                                       | 2 | 31         | 15.2         | 98.5         |
|                                       | 3 | 3          | 1.5          | 100.0        |
| <b>. Toplam</b>                       |   | <b>204</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> |

\*: Bu değişkenlerde yüzde %50'nin üzerinde 0 bulunmaktadır.

Tablo 8'de sunulan değişkenler içerisinde alt gruplarında %50'nin üzerinde sıfır (preperatta değişken %0-25 aralığında olup neredeyse görülmedi) alt grubunda olduğundan istatistik analizlerinde yanlılık oluşturmaması için bir sonraki basamaktaki analizlere dahil edilmemiştir.

## 4.2. İstatistiksel Analize ait Bulgular

**Tablo 9.** Hastaların tanı sınıflarına göre klinik ve USG değişkenlerinin karşılaştırılması.

| Değişken                 | Tanı               |                    | P        |
|--------------------------|--------------------|--------------------|----------|
|                          | Benign (n=95)      | Malign (n=88)      |          |
| Yaş                      | 52 (27-76)         | 50 (20-78)         | 0.360*   |
| <b>Cinsiyet</b>          |                    |                    |          |
| Kadın                    | 76 (%51.0)         | 73 (%49.0)         | 0.747**  |
| Erkek                    | 19 (%55.9)         | 15 (%44.1)         |          |
| HGB                      | 13.38 (9.5-15.9)   | 13.40 (10.6-17.40) | 0.890*   |
| FT3                      | 3.36 (0-5.93)      | 3.36 (0-4.35)      | 0.392*   |
| FT4                      | 0.87 (0-1.43)      | 0.85 (0 -1.40)     | 0.245*   |
| CRP                      | 0.42 (0-2.83)      | 0.42 (0-3.40)      | 0.625*   |
| TSH                      | 1.12 (0.02-9.59)   | 1.56 (0.01-11.56)  | 0.006*   |
| CA                       | 9.6 (8.50-11.70)   | 9.6 (8.30-10.50)   | 0.826*   |
| ALB                      | 4.28 (3.60-5.20)   | 4.27 (3.70-4.80)   | 0.336*   |
| Nodül Boyutu (mm)        | 18.00 (6.00-70.00) | 19.5 (5.00-68.00)  | 0.632*   |
| <b>Tekli/Çoklu Nodül</b> |                    |                    |          |
| Tekli                    | 27 (%61.4)         | 17 (%38.6)         | 0.205**  |
| Çoklu                    | 68 (%48.9)         | 71 (%51.1)         |          |
| <b>Bilaterallik</b>      |                    |                    |          |
| Tek taraflı              | 38 (%61.3)         | 24 (%38.7)         | 0.048*** |
| Çok taraflı              | 57 (%47.1)         | 64 (%52.9)         |          |
| <b>Ekojenite</b>         |                    |                    |          |
| Hipoekojen               | 65 (%50.4)         | 64(%49.6)          | 0.340*** |
| İzoekojen                | 27 (%61.4)         | 17(%38.6)          |          |
| NA                       | 3 (%30.0)          | 7 (%70.0)          |          |
| <b>Komponent</b>         |                    |                    |          |
| Solid                    | 18 (%34.6)         | 34 (%65.4)         | 0.018*** |
| Mikst                    | 45 (%54.9)         | 37 (%45.1)         |          |
| NA                       | 41(%59.4)          | 28 (%40.6)         |          |

HGB: Hemoglobin, FT3: Serbest T3, FT4: Serbest T4, CRP: C-reaktif protein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, CA: Kalsiyum, ALB: Albumin, NA: Ulaşılamayan, \*: Mann Whitney U, \*\*: Yates düzeltilmeli Ki-kare testi, \*\*\*: Kesin yaklaşımlı Pearson Ki-kare testi

Yapılan çalışmada, hastaların tanı sınıflarına göre klinik değişkenleri arasında sadece TSH değişkeninin yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre, malign sınıftaki nodüle sahip olan hastalarda daha yüksek olup, benign ve malign tanı alan nodüllerin aralarındaki farkın istatistik olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.006). Tanı sınıflarına göre diğer

klirik değişkenlerin analizleri sonucunda ise istatistik olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ve sonuçlar Tablo 9’da sunulmuştur.

Nodüllere ait sitopatolojik verileri kaydedebilmek amacı ile hastalara ait preperatlar, Tıbbi Patoloji laboratuvarından sitoloji numaraları yardımı ile indirilerek tek tek incelenmiştir. Bu kısımda preperatlara ait değişkenler kayıt edilirken preperattaki görülme durumları oransal olarak kaydedilmiştir.

Çalışmada, 0: değişkenin preperatta görülme oranının %0 ile %25 aralığında olduğunu, 1: değişkenin preperatta görülme oranının %25 ile %50 aralığında olduğunu, 2: değişkenin preperatta görülme oranının %50 ile %75 aralığında olduğunu, 3: değişkenin preperatta görülme oranının %75 ile %100 aralığında olduğunu ifade etmektedir.

Veri toplama sürecinde tüm nodüller için raporlanan sitopatolojik değişkenlerden psammom, nodül adipöz doku, skuamoz hücre, amorfamiloid, kaba kalsifikasyon, melanin pigment varlığı, tuz biber kromatin ve mitoz değişkenlerine preperatlarda rastlanmamıştır.

183 hastaya ait 204 nodülün tanı değişkeni incelendiğinde hastaların 88 (%48.1)’inin malign, 95 (%51.9)’inin ise benign sınıfında olduğu görülmüştür. Buradan, tanı sınıflarının veri setinde dengeli dağıldığını söyleyebiliriz. Nodüllere ait sitopatolojik değişkenlerin alt sınıflarına göre dağılımları Tablo 10’da verilmiştir.

**Tablo 10.** Tanı sınıflarına göre sitopatoloji değişkenlerinin karşılaştırılması.

| Değişken                       | Alt Gruplar | Tanı                 |                      |                      | p      |
|--------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                                |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |        |
| Sulu kolloid                   | 0           | 4 (%3.8)             | 29 (%29)             | 33 (%16.2)           | 0.001* |
|                                | 1           | 27 (%26)             | 27 (%27)             | 54 (%26.5)           |        |
|                                | 2           | 46 (%44.2)           | 27 (%27)             | 73 (%35.8)           |        |
|                                | 3           | 27 (%26)             | 17 (%17)             | 44 (%21.6)           |        |
| Koyu kolloid                   | 0           | 52 (%50)             | 64 (%64)             | 116 (%56.9)          | 0.086* |
|                                | 1           | 37 (%35.6)           | 20 (%20)             | 57 (%27.9)           |        |
|                                | 2           | 12 (%11.5)           | 14 (%14)             | 26 (%12.7)           |        |
|                                | 3           | 3 (%2.9)             | 2 (%2)               | 5 (%2.5)             |        |
| Selülarite                     | 0           | 15 (%14.4)           | 20 (%20)             | 35 (%17.2)           | 0.127* |
|                                | 1           | 34 (%32.7)           | 23 (%23)             | 57 (%27.9)           |        |
|                                | 2           | 42 (%40.4)           | 35 (%35.0)           | 77 (%37.7)           |        |
|                                | 3           | 13 (%12.5)           | 22 (%22)             | 35 (%17.2)           |        |
| Zeminde lenfosit               | 0           | 86 (%82.7)           | 83 (%83)             | 169 (%82.8)          | 0.091* |
|                                | 1           | 8 (%7.7)             | 11 (%11)             | 19 (%9.3)            |        |
|                                | 2           | 4 (%3.8)             | 5 (%5)               | 9 (%4.4)             |        |
|                                | 3           | 6 (%5.8)             | 1 (%1)               | 7 (%3.4)             |        |
| Hemosiderin yüklü<br>histiosit | 0           | 95 (%91.3)           | 87 (%87)             | 182 (%89.2)          | 0.058* |
|                                | 1           | 4 (%3.8)             | 5 (%5)               | 9 (%4.4)             |        |
|                                | 2           | 2 (%1.9)             | 8 (%8)               | 10 (%4.9)            |        |
|                                | 3           | 3 (%2.9)             | 0 (%0)               | 3 (%1.5)             |        |
| Kanla dejenerasyon             | 0           | 13 (%12.5)           | 16 (%16)             | 29 (%14.2)           | 0.883* |
|                                | 1           | 22 (%21.2)           | 22 (%22)             | 44 (%21.6)           |        |
|                                | 2           | 32 (%30.8)           | 30 (%30)             | 62 (%30.4)           |        |
|                                | 3           | 37 (%35.5)           | 32 (%32)             | 69 (%33.8)           |        |
| <b>Toplam</b>                  |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |        |

\*: Kesin Yaklaşımlı Pearson Ki-kare

**Tablo 10. (Devam)**

| Değişken                                 | Alt Gruplar | Tanı                 |                      |                      | p      |
|------------------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                                          |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |        |
| <b>Köpüksü histiosit</b>                 | 0           | 82 (%78.8)           | 78 (%78)             | 160 (%78.4)          | 0.684* |
|                                          | 1           | 9 (%8.7)             | 13 (%13)             | 22 (%10.8)           |        |
|                                          | 2           | 9 (%8.7)             | 6 (%6)               | 15 (%7.4)            |        |
|                                          | 3           | 4 (%3.8)             | 3 (%3)               | 7 (%3.4)             |        |
| <b>Epitelioid histiosit</b>              | 0           | 104 (%100)           | 97 (%97)             | 201 (%98.5)          | 0.120* |
|                                          | 1           | 0 (%0)               | 1 (%1)               | 1 (%0.5)             |        |
|                                          | 2           | 0 (%0)               | 2 (%2)               | 2 (%1)               |        |
| <b>Havada kuruma</b>                     | 0           | 26 (%25)             | 29 (%29)             | 55 (%27)             | 0.662* |
|                                          | 1           | 30 (%28.8)           | 29 (%29)             | 59 (%28.9)           |        |
|                                          | 2           | 37 (%35.6)           | 36 (%36.0)           | 73 (%35.8)           |        |
|                                          | 3           | 11 (%10.6)           | 6 (%6)               | 17 (%8.3)            |        |
| <b>Dev hücre</b>                         | 0           | 98 (%94.2)           | 88 (%88)             | 186 (%91.2)          | 0.211* |
|                                          | 1           | 6 (%5.8)             | 9 (%9)               | 15 (%7.4)            |        |
|                                          | 2           | 0 (%0)               | 2 (%2)               | 2 (%1)               |        |
|                                          | 3           | 0 (%0)               | 1 (%1)               | 1 (%0.5)             |        |
| <b>Kist döşeyici<br/>epitel hücre</b>    | 0           | 93 (%89.4)           | 95 (%95)             | 188 (%92.2)          | 0.203* |
|                                          | 1           | 8 (%7.7)             | 5 (%5)               | 13 (%6.4)            |        |
|                                          | 2           | 3 (%2.9)             | 0 (%0)               | 3 (%1.5)             |        |
| <b>Fibroblast<br/>benzeri işsi hücre</b> | 0           | 83 (%79.8)           | 88 (%88)             | 171 (%83.8)          | 0.253* |
|                                          | 1           | 16 (%15.4)           | 10 (%10)             | 26 (%12.7)           |        |
|                                          | 2           | 5 (%4.8)             | 2 (%2)               | 7 (%3.4)             |        |
| <b>Hyalenmateryal</b>                    | 0           | 92 (%88.5)           | 83 (%83)             | 175 (%85.8)          | 0.490* |
|                                          | 1           | 8 (%7.7)             | 10 (%10)             | 18 (%8.8)            |        |
|                                          | 2           | 4 (%3.8)             | 7 (%7)               | 11 (%5.4)            |        |
| <b>Toplam</b>                            |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |        |

\*: Kesin Yaklaşımlı Pearson Ki-kare

**Tablo 10. (Devam)**

| Değişken                        | Alt Gruplar | Tanı                 |                      |                      | p       |
|---------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
|                                 |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |         |
| İzole tirosit                   | 0           | 44 (%42.3)           | 36 (%36)             | 80 (%39.2)           | 0.168*  |
|                                 | 1           | 41 (%39.4)           | 33 (%33)             | 74 (%36.3)           |         |
|                                 | 2           | 17 (%16.3)           | 25 (%25)             | 42 (%20.6)           |         |
|                                 | 3           | 2 (%1.9)             | 6 (%6)               | 8 (%3.9)             |         |
|                                 | 4           | 1 (%1)               | 1 (%1)               | 2 (%1)               |         |
| Tek tabakalı tirosit            | 0           | 33 (%31.7)           | 60 (%60)             | 93 (%45.6)           | 0.001*  |
|                                 | 1           | 17 (%16.3)           | 22 (%22)             | 39 (%19.1)           |         |
|                                 | 2           | 26 (%25)             | 12 (%12)             | 38 (%18.6)           |         |
|                                 | 3           | 28 (%26.9)           | 6 (%6)               | 34 (%16.7)           |         |
|                                 | 4           | 1 (%1)               | 1 (%1)               | 2 (%1)               |         |
| Papiller yapı                   | 0           | 100 (%96.2)          | 88 (%88)             | 188 (%92.2)          | 0.049*  |
|                                 | 1           | 3 (%2.9)             | 11 (%11)             | 14 (%6.9)            |         |
|                                 | 2           | 1 (%1)               | 1 (%1)               | 2 (%1)               |         |
| Vasküler yapı etrafında dizilim | 0           | 97 (%93.3)           | 87 (%87)             | 184 (%90.2)          | 0.037** |
|                                 | 1           | 7 (%6.7)             | 7 (%7)               | 14 (%6.9)            |         |
|                                 | 2           | 0 (%0)               | 6 (%6)               | 6 (%2.9)             |         |
| Plazmositoid hücre              | 0           | 97 (%93.3)           | 92 (%92)             | 189 (%92.6)          | 0.922*  |
|                                 | 1           | 3 (%2.9)             | 3 (%3)               | 6 (%2.9)             |         |
|                                 | 2           | 4 (%3.8)             | 5 (%5)               | 9 (%4.4)             |         |
| Girdap dizilim                  | 0           | 97 (%93.3)           | 67 (%67)             | 164 (%80.4)          | 0.001*  |
|                                 | 1           | 7 (%6.7)             | 25 (%25)             | 32 (%15.7)           |         |
|                                 | 2           | 0 (%0)               | 8 (%8)               | 8 (%3.9)             |         |
| <b>Toplam</b>                   |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |         |

\*: Kesin Yaklaşımlı Pearson Ki-kare

**Tablo 10.** (Devam)

| Değişken                         | Alt Gruplar | Tam                  |                      |                      | p      |
|----------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                                  |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |        |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | 0           | 100 (%96.2)          | 78 (%78)             | 178 (%87.3)          | 0.001* |
|                                  | 1           | 4 (%3.8)             | 15 (%15)             | 19 (%9.3)            |        |
|                                  | 2           | 0 (%0)               | 7 (%7)               | 7 (%3.4)             |        |
| Mikrofolikül                     | 0           | 80 (%76.9)           | 80 (%80)             | 160 (%78.4)          | 0.942* |
|                                  | 1           | 17 (%76.9)           | 15 (%15)             | 32 (%15.7)           |        |
|                                  | 2           | 4 (%3.8)             | 3 (%3)               | 7 (%3.4)             |        |
|                                  | 3           | 3 (%2.9)             | 2 (%2)               | 5 (%2.5)             |        |
| Makrofolikül                     | 0           | 27 (%26)             | 55 (%55)             | 82 (%40.2)           | 0.001* |
|                                  | 1           | 22 (%21.2)           | 25 (%25)             | 47 (%23)             |        |
|                                  | 2           | 30 (%28.8)           | 15 (%15)             | 45 (%22.1)           |        |
|                                  | 3           | 25 (%24)             | 5 (%5)               | 30 (%14.7)           |        |
| Periferal nükleol                | 0           | 102 (%98.1)          | 89 (%89)             | 191 (%93.6)          | 0.013* |
|                                  | 1           | 1 (%1)               | 8 (%8)               | 9 (%4.4)             |        |
|                                  | 2           | 1 (%1)               | 3 (%3)               | 4 (%2)               |        |
| Soluk kromatin                   | 0           | 78 (%75)             | 39 (%39)             | 117 (%54.7)          | 0.001* |
|                                  | 1           | 20 (%19.2)           | 13 (%13)             | 33 (%16.2)           |        |
|                                  | 2           | 5 (%4.8)             | 34 (%34)             | 39 (%19.1)           |        |
|                                  | 3           | 1 (%1)               | 14 (%14)             | 15 (%7.4)            |        |
| Sitoplazmik kırmızı granül       | 0           | 103 (%99)            | 97 (%97)             | 200 (98)             | 0.176* |
|                                  | 1           | 1 (%1)               | 0 (%0)               | 1 (%0.5)             |        |
|                                  | 2           | 0 (%0)               | 2 (%2)               | 2 (%1)               |        |
|                                  | 3           | 0 (%0)               | 1 (%1)               | 1 (%0.5)             |        |
| <b>Toplam</b>                    |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |        |

\*: Kesin Yaklaşımlı Pearson Ki-kare

**Tablo 10. (Devam)**

| Değişken                         | Alt Gruplar | Tanı                 |                      |                      | p      |
|----------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                                  |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |        |
| Nükleer boyut                    | 0           | 45 (%43.3)           | 22 (%22)             | 67 (%32.8)           | 0.001* |
|                                  | 1           | 43 (%41.3)           | 27 (%27)             | 70 (%34.3)           |        |
|                                  | 2           | 15 (%14.4)           | 45 (%45)             | 60 (%29.4)           |        |
|                                  | 3           | 1 (%1)               | 6 (%6)               | 7 (%3.4)             |        |
| Oluk                             | 0           | 73 (%70.2)           | 32 (%32)             | 105 (%51.5)          | 0.001* |
|                                  | 1           | 25 (%24)             | 20 (%20)             | 45 (%22.1)           |        |
|                                  | 2           | 5 (%4.8)             | 39 (%39)             | 44 (%21.6)           |        |
|                                  | 3           | 1 (%1)               | 9 (%9)               | 10 (%4.9)            |        |
| Üst üste binme                   | 0           | 52 (%50)             | 39 (%39)             | 91 (%44.6)           | 0.020  |
|                                  | 1           | 37 (%35.6)           | 28 (%28)             | 65 (%31.9)           |        |
|                                  | 2           | 11 (%10.6)           | 25 (%25)             | 36 (%17.6)           |        |
|                                  | 3           | 4 (%3.8)             | 8 (%8)               | 12 (%5.9)            |        |
| Çentik                           | 0           | 62 (%59.6)           | 26 (%26)             | 88 (%43.1)           | 0.001* |
|                                  | 1           | 27 (%26)             | 25 (%25)             | 52 (%25.5)           |        |
|                                  | 2           | 14 (%13.5)           | 36 (%36)             | 50 (24.5)            |        |
|                                  | 3           | 1 (%1)               | 13 (%13)             | 14 (%6.9)            |        |
| Onkositte kontür düzensizliği    | 0           | 79 (%91.9)           | 72 (%75)             | 151 (%83)            | 0.018* |
|                                  | 1           | 3 (%3.5)             | 7 (%7.3)             | 10 (%5.5)            |        |
|                                  | 2           | 3 (%3.5)             | 10 (%10.4)           | 13 (%7.1)            |        |
|                                  | 3           | 1 (%1.2)             | 7 (%7.3)             | 8 (%4.4)             |        |
| Dörtte birden küçük<br>inklüzyon | 0           | 97 (%93.3)           | 78 (%78)             | 175 (%85.8)          | 0.006* |
|                                  | 1           | 6 (%5.8)             | 13 (%13)             | 19 (%9.3)            |        |
|                                  | 2           | 1 (%1)               | 7 (%7)               | 8 (%3.9)             |        |
|                                  | 3           | 0 (%0)               | 2 (%2)               | 2 (%1)               |        |
| <b>Toplam</b>                    |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |        |

\*: Kesin Yaklaşımli Pearson Ki-kare

**Tablo 10.** (Devam)

| Değişken                      | Alt Gruplar | Tamı                 |                      |                      | p      |
|-------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                               |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |        |
| Dörtte birden büyük inklüzyon | 0           | 102 (%98.1)          | 88 (%88)             | 190 (%93.1)          | 0.006* |
|                               | 1           | 2 (%1.9)             | 9 (%9)               | 11 (%5.4)            |        |
|                               | 2           | 0 (%0)               | 3 (%3)               | 3 (%1.5)             |        |
| Ovalleşme                     | 0           | 56 (%53.8)           | 44 (%44)             | 100 (%49)            | 0.003* |
|                               | 1           | 37 (%35.6)           | 26 (%26)             | 63 (%30.9)           |        |
|                               | 2           | 11 (%10.6)           | 27 (%27)             | 38 (%18.6)           |        |
|                               | 3           | 0 (%0)               | 3 (%3)               | 3 (%1.5)             |        |
| Nükleol belirginliği          | 0           | 87 (%83.7)           | 70 (%70)             | 157 (%77)            | 0.082* |
|                               | 1           | 9(%8.7)              | 11(%11)              | 20(%9.8)             |        |
|                               | 2           | 7(%6.7)              | 15(%15)              | 22(%10.8)            |        |
|                               | 3           | 1(%1)                | 4(%4)                | 5(%2.5)              |        |
| Onkosit                       | 0           | 87 (%83.7)           | 70(%70)              | 157(%77)             | 0.179* |
|                               | 1           | 9 (%8.7)             | 11 (%11)             | 20 (%9.8)            |        |
|                               | 2           | 7 (%6.7)             | 15 (%15)             | 22 (%10.8)           |        |
| Onkositte nükleol             | 0           | 96 (%92.3)           | 80 (%80)             | 176 (%86.3)          | 0.042* |
|                               | 1           | 4 (%3.8)             | 5 (%5)               | 9 (%4.4)             |        |
|                               | 2           | 3 (%2.9)             | 10 (%10)             | 13 (%6.4)            |        |
|                               | 3           | 1 (%1)               | 5 (%5)               | 6 (%2.9)             |        |
| Onkositte nükleer irileşme    | 0           | 97 (%93.3)           | 74 (%74)             | 171 (%83.8)          | 0.001  |
|                               | 1           | 3 (%2.9)             | 9 (%9)               | 12 (%5.9)            |        |
|                               | 2           | 3 (%2.9)             | 10 (%10)             | 13 (%6.4)            |        |
|                               | 3           | 1 (%1)               | 7 (%7)               | 8 (%3.9)             |        |
| <b>Toplam</b>                 |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |        |

\*: Kesin Yaklaşımlı Pearson Ki-kare

**Tablo 10.** (Devam)

| Değişken            | Alt Gruplar | Tanı                 |                      |                      | p      |
|---------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                     |             | Benign<br>(Sayı (%)) | Malign<br>(Sayı (%)) | Toplam<br>(Sayı (%)) |        |
| Onkositte inklüzyon | 0           | 103 (%99)            | 92 (%92)             | 195 (%95.6)          | 0.004* |
|                     | 1           | 1 (%1)               | 4 (%4)               | 5 (%2.5)             |        |
|                     | 2           | 0 (%0)               | 3 (%3)               | 3 (%1.5)             |        |
|                     | 3           | 0 (%0)               | 1 (%1)               | 1 (%0.5)             |        |
| Poikilositoz        | 0           | 72 (%69.2)           | 44 (%44)             | 116 (%56.9)          | 0.001* |
|                     | 1           | 25 (%24)             | 29 (%29)             | 54 (%26.5)           |        |
|                     | 2           | 7 (%6.7)             | 24 (%24)             | 31 (%15.2)           |        |
|                     | 3           | 0 (%0)               | 3 (%3)               | 3 (%1.5)             |        |
| <b>Toplam</b>       |             | <b>104 (%100)</b>    | <b>100 (%100)</b>    | <b>204 (%100)</b>    |        |

\*: Kesin yaklaşımlı Pearson Ki-kare

Nodüllere ait preparatlar incelenirken preparatlarda 30'ar tiroisit hücresi sayılmıştır. Bu hücrelerin morfometrik ölçümleri hesaplanırken 30 hücreyi en iyi temsil edecek şekilde, bu nodüllere ait alan, çap, çevre ve yarıçaplar değişkenleri için 30 hücrenin ranj, ortalama, standart sapma, medyan olacak şekilde tanımlayıcı istatistikleri hesaplanıp o nodüle karşılık gelecek şekilde hesaplanarak kaydedilmiştir. Nodüllerin morfometrik ölçümlerine ilişkin değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 11'de sunulmuştur.

**Tablo 11.** Nodüllere ait morfometrik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.

| Değişken             | n   | Minimum | Maksimum | Ortalama ±Standart Sapma |
|----------------------|-----|---------|----------|--------------------------|
| Alan ranj            | 204 | 12.47   | 126.81   | 41.94±22.46              |
| Alan ortalama        | 204 | 18.68   | 103.50   | 47.59±15.73              |
| Alan standartsapma   | 204 | 3.05    | 29.88    | 9.87±5.03                |
| Çap ranj             | 204 | 1.20    | 20.52    | 3.35±1.76                |
| Çap ortalama         | 204 | 4.86    | 90.39    | 8.02±5.93                |
| Çap standartsapma    | 204 | 0.30    | 4.40     | 0.79±0.38                |
| Çevre ranj           | 204 | 4.61    | 25.55    | 11.36±4.63               |
| Çevre ortalama       | 204 | 8.33    | 36.35    | 25.35±4.33               |
| Çevre standartsapma  | 204 | 1.10    | 5.98     | 2.66±1.00                |
| Radius ranj          | 204 | 0.60    | 16.82    | 1.70±1.24                |
| Radius ortalama      | 204 | 2.43    | 27.92    | 3.92±1.80                |
| radius standartsapma | 204 | 0.15    | 3.57     | 0.40±0.26                |
| Alan medyan          | 204 | 18.37   | 99.98    | 46.86±16.18              |
| Çap medyan           | 204 | 4.84    | 89.73    | 7.99±5.89                |
| Çevre medyan         | 204 | 8.06    | 36.66    | 25.19±4.49               |
| Radius medyan        | 204 | 2.42    | 27.31    | 3.91±1.77                |
| Toplam               | 204 |         |          |                          |

Tanı sınıflarına göre morfometrik değişkenleri incelendiğinde yapılan Student t ve Mann Whitney U testleri analizleri sonuçları Tablo 12 ve Tablo 13'te sunulmuştur.

**Tablo 12.** Nodüllerin tanı sınıflarına göre morfometrik değişkenlerinin karşılaştırılması.

| Değişken             | Tanı   | Sayı       | Sıra Ortalamaları | p      |
|----------------------|--------|------------|-------------------|--------|
| Alan ranj            | Benign | 104        | 89.68             | 0.002* |
|                      | Malign | 100        | 115.84            |        |
| Alan ortalama        | Benign | 104        | 86.35             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 119.30            |        |
| Alan standartsapma   | Benign | 104        | 89.86             | 0.002* |
|                      | Malign | 100        | 115.65            |        |
| Çap ranj             | Benign | 104        | 91.71             | 0.008* |
|                      | Malign | 100        | 113.72            |        |
| Çap ortalama         | Benign | 104        | 86.55             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 119.09            |        |
| Çap standartsapma    | Benign | 104        | 92.73             | 0.016* |
|                      | Malign | 100        | 112.67            |        |
| Çevre ranj           | Benign | 104        | 91.55             | 0.007* |
|                      | Malign | 100        | 113.89            |        |
| Çevre standartsapma  | Benign | 104        | 92.45             | 0.013* |
|                      | Malign | 100        | 112.96            |        |
| Radius ranj          | Benign | 104        | 92.44             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 112.97            |        |
| Radius ortalama      | Benign | 104        | 86.83             | 0.021* |
|                      | Malign | 100        | 118.80            |        |
| Radius standartsapma | Benign | 104        | 93.14             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 112.24            |        |
| Alan medyan          | Benign | 104        | 89.17             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 116.36            |        |
| Çap medyan           | Benign | 104        | 89.27             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 116.26            |        |
| Radius medyan        | Benign | 104        | 89.33             | 0.001* |
|                      | Malign | 100        | 116.20            |        |
| <b>Toplam</b>        |        | <b>204</b> |                   |        |

\*: Mann Whitney U test,  $p < 0.05$

**Tablo 13.** Nodüllerin tanı sınıflarına göre morfometrik değişkenlerin karşılaştırılması.

| Değişken       | Tanı   | Sayı | Ortalama±Standart Sapma | p      |
|----------------|--------|------|-------------------------|--------|
| Çevre ortalama | Benign | 104  | 24.33 ± 4.17            | 0.001* |
|                | Malign | 100  | 26.41±4.31              |        |
| Çevre medyan   | Benign | 104  | 23.39±4.35              | 0.010* |
|                | Malign | 100  | 26.01± 4.46             |        |
| <b>Toplam</b>  |        | 204  |                         |        |

\*: Student t test

**Tablo 14.** Hipotez testleri sonucunda istatistik olarak anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişkenler                      | p     |
|----------------------------------|-------|
| TSH                              | 0.006 |
| Komponent                        | 0.018 |
| Bilaterallik                     | 0.048 |
| Sulu kolloid                     | 0.001 |
| Papiller yapı                    | 0.049 |
| Tek tabakalı tiroisit            | 0.001 |
| Girdap dizilim                   | 0.001 |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | 0.037 |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | 0.001 |
| Makrofolikül                     | 0.001 |
| Periferel nükleol                | 0.013 |
| Soluk kromatin                   | 0.001 |
| Nükleer boyut                    | 0.001 |
| Oluk                             | 0.001 |
| Çentik                           | 0.001 |
| Dörtte birden küçük inklüzyon    | 0.006 |
| Dörtte birden büyük inklüzyon    | 0.006 |
| Ovalleşme                        | 0.003 |
| Üst üste binme                   | 0.020 |
| Onkositte nükleol                | 0.042 |
| Onkositte kontür düzensizliği    | 0.018 |
| Onkositte nükleer irileşme       | 0.001 |
| Onkositte inklüzyon              | 0.004 |
| Poikilositoz                     | 0.001 |
| Alan ortalama                    | 0.001 |
| Çap ortalama                     | 0.001 |
| Radius ranj                      | 0.001 |
| Alan standartsapma               | 0.002 |
| Çap medyan                       | 0.001 |
| Radius ortalama                  | 0.021 |
| Alan ranj                        | 0.002 |

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Yapılan çalışmada, tanı sınıflarına göre morfometrik ölçümleri arasında yapılan hipotez testleri analizleri sonucunda tümünün istatistik olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ( $p<0.05$ ). AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodüllerinde benign ve malign sınıfa ait nodülleri etkileyen değişkenler incelendiğinde yapılan hipotez testleri sonucunda istatistik olarak anlamlı bulunan değişkenler Tablo 14’de verilmiştir.

YEM yöntemi için kurulacak model senaryolarında alt boyutlardaki değişkenler arasında ilişki olmaması gerekmektedir. Bu nedenle faktör analizi yöntemi ve sonraki basamaklarda, hücrelerin çap ve yarıçapa ait olan morfometrik değişkenlerden yalnızca çap ile ilgili olanlar ele alınmıştır.

Yine diğer değişkenler arasındaki ilişki olma durumunu incelemek için korelasyon analizleri yapılmıştır. Hipotez testleri sonucunda anlamlı çıkan değişkenler ile yapılan korelasyona analizi sonuçları Ek 2’de, morfometrik değişkenler arasındaki korelasyon matrisi ise Ek 3’de verilmiştir.

Morfometrik değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda, aralarında ilişki yüksek çıkmış olup YEM için yalnızca bir tanesinin (Alan ortalama) seçilmesine karar verilmiştir. Bu nedenle faktör analizi yönteminde ve sonraki aşamalarda morfometrik değişkenlerden “Alan ortalama” değişkeni ele alınmıştır. Bununla birlikte, Ek 3’deki korelasyon matrisi incelendiğinde, onkosit ile ilgili değişkenlerin birbirleri ile yüksek ilişki gösterdiği görülmüştür ( $r>0.7$ ).

YEM modellerinde çoklu bağlantılılık varsayımı göz önüne alınarak düzenleme yapıldığında diğer değişkenlerle ilişkisi en fazla olan değişkenin “onkositte kontur düzensizliği” değişkeni olduğu ve korelasyon katsayılarının 0.7’nin üzerinde olduğu görülmüştür. Bu nedenle modele yüksek ilişkili değişkenlerden yalnızca biri (onkositte kontür düzensizliği) dahil edilmiştir. Sonuç olarak, YEM analizi için yapılan ilk aşama olan faktör analizinde kullanılan değişkenler Tablo 15’de verilmiştir.

**Tablo 15.** Faktör analizinde kullanılacak değişkenler.

| Değişkenler                      | p     |
|----------------------------------|-------|
| TSH                              | 0.006 |
| Komponent                        | 0.018 |
| Bilaterallik                     | 0.048 |
| Sulu kolloid                     | 0.001 |
| Papiller yapı                    | 0.049 |
| Girdap dizilim                   | 0.001 |
| Tek tabakalı tiroisit            | 0.001 |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | 0.037 |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | 0.001 |
| Makrofolikül                     | 0.001 |
| Soluk kromatin                   | 0.001 |
| Periferel nükleol                | 0.013 |
| Nükleer boyut                    | 0.001 |
| Çentik                           | 0.001 |
| Dörtte birden küçük inklüzyon    | 0.006 |
| Dörtte birden büyük inklüzyon    | 0.006 |
| Ovalleşme                        | 0.003 |
| Üst üste binme                   | 0.020 |
| Onkositte kontur düzensizliği    | 0.018 |
| Alan ortalama                    | 0.001 |

*TSH: Tiroid uyarıcı hormon*

#### 4.3. Özellik Seçimine ait Bulgular

Çalışmanın bu kısmında, değişken sayısını azaltmak ve değişkenler arası ilişkilerindeki yapıyı ortaya çıkarmak için AFA kullanılarak değişkenler ortak bir boyut altında toplanmıştır. Önceden AFA ile belirlenen ilişki örüntülerinin, veri tarafından doğrulanıp doğrulanmadığı ise DFA ile ortaya koyulmuştur. Doğrulan modelde değişkenler arasındaki ilişkiler YEM analizi ile test edilip özellik seçimi tamamlanmıştır. Çalışmanın bu kısmında, AFA ve DFA yöntemlerinde aynı veri setinin kullanılmaması ve kovaryans matrislerinin çözülmesinde kolaylık ve anlaşılabilirliğin artması için, tanı (benign/malign) sınıfındaki değişkenlerin dağılımları dengeli olacak şekilde veri seti senaryo 1 ve senaryo 2 olarak rastgele bölünmüştür. Senaryo 1’de veri setinin %50’sine AFA, %50’sine de DFA yöntemi uygulanmıştır. Senaryo 2’de ise veri setinin %40’ına AFA, %60’ına ise DFA yöntemi uygulanıp sonuçları raporlanmıştır. Elde edilen sonuçlar ile YEM

geliştirilip özellik seçimi tamamlanmıştır. Veri setinin faktörlenebilir yapıda olup olmadığını görmek için korelasyon matrisi oluşturulmuş, KMO örneklem yeterliliği ölçütü hesabı ile Bartlett testi yapılmıştır. Sonuçlar yamaç grafikleri ile görselleştirilmiştir.

#### **4.3.1. Senaryo 1: Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları**

Bu senaryoda hipotez testleri sonucunda anlamlı çıkan değişkenlerle, veri setinin %50'si alınarak oluşturulan AFA ve kalan yarısına da DFA uygulanarak YEM çizilmiştir.

##### **Korelasyon Matrisinin oluşturulması**

Hipotez testleri sonucunda tanı üzerinde etkisi olan değişkenler ele alınmıştır. Bu değişkenlerin faktör analizine uygunluğunun test edilmesi için korelasyon matrisi hesaplanarak oluşan matriste bazı değişkenlerin birbirleri ile yüksek seviyeden korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca morfometrik değişkenler üzerinde de korelasyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Ek 2'de sunulmuştur. Değişkenler arasındaki korelasyon değerleri (r) ve istatistik olarak anlamlılıkları (p) incelendiğinde, değişkenler arasında yüksek korelasyon olduğu saptandı.

Morfometrik değişkenlerden Alan\_ort değişkeninin diğer tüm morfometrik değişkenlerle yüksek ilişkisi olduğundan morfometrik değişkenleri temsilen tek başına olarak ele alındı. Ek 2 incelendiğinde, korelasyon matrisi sonucunda onkosit ile ilgili değişkenlerden, birbirleriyle yüksek korelasyon gösteren değişkenleri temsilen en yüksek ilişki katsayısına sahip olan “onkositte kontür düzensizliği” değişkeni ele alındı.

##### **Örneklem Yeterliliği**

Çalışmanın veri setinde 204 nodül örneği bulunmaktadır. Veri seti, benign/malign dengeli dağılımı göz önünde bulundurularak AFA ve DFA için ikiye bölünmüştür. Bu senaryoda, AFA için veri setinin %50'si kullanılmış ve sonuçları aşağıda raporlanmıştır. Bununla birlikte, veri seti üzerinde örneklem sayısının AFA için uygun olup olmadığını test etmek için kullanılan KMO değeri 0.783 ( $>0.60$ ) olarak hesaplanmıştır. Buna göre, örneklem sayısı AFA analizi için uygundur.

##### **Bartlett'in kürsellik testi**

Faktör analizi uygulamanın ön koşulu korelasyon matrisinin sıfırdan farklı olmasıdır. Bu amaçla kurulacak  $H_0$  hipotezi, R matrisinin birim matrise eşit olduğu ( $R=I$ ),  $H_1$  hipotezi ise R matrisinin birim matrise eşit olmadığı ( $R \neq I$ ) şeklindedir.  $R \neq I$  ise verilerin m boyutlu uzayda bir küre oluşturdukları söylenir ancak  $R=I$  özelliğine pek rastlanmaz. Dolayısı ile faktör analizi yapabilmek için Bartlett testinde  $H_0$ 'ı reddetmek istenir. Yapılan

| Bileşen Sayısı | Ordeğerler |
|----------------|------------|
| 1              | 4.0        |
| 2              | 2.2        |
| 3              | 1.5        |
| 4              | 1.3        |
| 5              | 1.1        |
| 6              | 1.0        |
| 7              | 0.9        |
| 8              | 0.85       |
| 9              | 0.8        |
| 10             | 0.75       |
| 11             | 0.7        |
| 12             | 0.65       |
| 13             | 0.6        |
| 14             | 0.55       |
| 15             | 0.5        |
| 16             | 0.45       |
| 17             | 0.4        |
| 18             | 0.35       |
| 19             | 0.3        |
| 20             | 0.25       |

Yamaç grafiği, satırda gördüğümüz 20 madde ile bileşen sayıları gösterilmektedir. Grafik değerlendirilirken, 1'in üzerinde kaç tane özdeğere karşılık gelen nokta olduğuna bakılır. Bu noktalar maddeleri ifade edip yukarıdaki grafiğe göre, maddelerin kaç boyut altında toplandığı, özdeğeri 1'den büyük olan noktaları sayarak da elde edilebilir.

Faktörlerin daha kolay yorumlanabilir bir yapıda olmasını sağlamak için faktör döndürme yöntemlerinden yararlanılır. Tüm faktör döndürme yöntemlerinin amacı modele uyan en basit yapının elde edilmesidir. Faktör rotasyonu, 1'e yakın faktör yüklerini maksimize ederek, 0'a yakın faktör yüklerini ise minimize ederek yorumlanabilirliğini artırmak için yapılan matematiksel bir dönüşümdür (39).

Bir ya da iki değişkenin faktörler üzerindeki yüklerinin benzer olması, faktör döndürmenin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmada, az sayıda olabildiğince yüksek ve çok sayıda olabildiğince az yüklenmiş faktörlerin oluşması ile döndürülmüş faktörlerin ilişkisiz olmasını amaçladığımızdan ve temel bileşenler analizi sonrasında boyutlarımız mevcut olduğundan, dik döndürme yöntemlerinden Varimax yöntemi kullanılarak rotasyon matrisi oluşturulmuştur.

**Tablo 16.** Senaryo 1'e ait rotasyon matrisi.

| Değişken                         | Boyutlar     |              |              |              |              |              |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                  | 1            | 2            | 3            | 4            | 5            | 6            |
| TSH                              | 0.18         | 0.09         | 0.23         | <b>0.57</b>  | 0.19         | -0.06        |
| Komponent                        | -0.02        | 0.09         | -0.02        | <b>0.71</b>  | -0.35        | 0.24         |
| Bilaterallik                     | 0.01         | -0.11        | 0.02         | 0.17         | 0.05         | <b>0.84</b>  |
| Sulu kolloid                     | <b>-0.62</b> | <b>-0.39</b> | <b>-0.22</b> | <b>-0.01</b> | <b>0.04</b>  | <b>-0.16</b> |
| Papiller yapı                    | <b>0.24</b>  | <b>0.32</b>  | <b>0.02</b>  | <b>-0.60</b> | <b>-0.30</b> | <b>-0.14</b> |
| Tek tabakalı tirosit             | <b>-0.52</b> | <b>-0.37</b> | <b>-0.05</b> | <b>0.12</b>  | <b>-0.04</b> | <b>-0.41</b> |
| Girdap dizilim                   | 0.12         | <b>0.67</b>  | 0.33         | 0.18         | 0.08         | -0.08        |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | 0.13         | <b>0.69</b>  | -0.20        | -0.03        | -0.05        | 0.02         |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | 0.41         | <b>0.46</b>  | -0.06        | 0.02         | -0.01        | -0.35        |
| Makrofolikül                     | <b>-0.73</b> | <b>-0.09</b> | <b>-0.04</b> | <b>-0.08</b> | <b>0.03</b>  | <b>0.10</b>  |
| Periferik nükleol                | 0.31         | -0.04        | <b>0.61</b>  | 0.18         | -0.11        | 0.05         |
| Soluk kromatin                   | <b>0.63</b>  | 0.50         | 0.29         | -0.11        | 0.10         | -0.09        |
| Nükleer boyut                    | <b>0.69</b>  | 0.34         | 0.21         | 0.02         | 0.27         | 0.04         |
| Çentik                           | <b>0.51</b>  | 0.55         | 0.24         | 0.02         | 0.25         | 0.25         |
| Dörtte birden küçük inklüzyon    | 0.27         | -0.10        | <b>0.68</b>  | 0.27         | 0.05         | -0.08        |
| Dörtte birden büyük inklüzyon    | -0.06        | 0.31         | <b>0.71</b>  | -0.30        | 0.08         | 0.14         |
| Ovallesme                        | 0.16         | 0.23         | -0.01        | 0.04         | <b>0.85</b>  | 0.06         |
| Üst üste binme                   | -0.01        | <b>0.81</b>  | 0.03         | -0.09        | 0.17         | -0.07        |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <b>0.61</b>  | -0.34        | 0.30         | -0.09        | 0.08         | -0.09        |
| Alan ortalama                    | <b>0.56</b>  | -0.09        | 0.03         | 0.11         | 0.42         | 0.06         |

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Faktör Çıkarım Yöntemi: Temel Bileşenler Analizi, Rotasyon Yöntemi: Varimax

Tablo 16 incelendiğinde, boyut sayılarının dört faktör altında toplandığı görülmektedir. Değişkenler, satır bazında incelendiğinde, en yüksek hangi faktör yükünde yüklenmiş ise o faktör altında değerlendirilir. Yapılan analizde faktör yükü 0.10'un altında olanlar matriste gösterilmemiştir. Eğer bir madde birden fazla faktörde yaklaşık olarak

yüklenmiş ve faktör yükleri arasındaki fark yaklaşık 0.10 ve altında ise o maddenin analizden çıkarılması gerekmektedir. Ayrıca rotasyon matrisindeki beş değişkenin faktör analizi sonuçlarına göre herhangi bir faktör altında yüklenmediği de görülmüştür. Bu nedenle, o değişkenler YEM analizine de dahil edilmemiştir. Yapılan çalışmalarda, boyutlar altında tek değişken kaldığı durumlarda o değişkenin de analizden çıkarılması gerektiğinden tek faktör altında kalan değişkenler YEM'e dahil edilmemiştir.

Yapılan AFA ile değişkenlerin dört faktör altında toplandığı görülmüştür. AFA sonucu faktörlere ait değişkenler Tablo 17 ile sunulmuştur. Elde edilen bu faktörler ikinci aşama olan DFA ile değerlendirilmiştir.

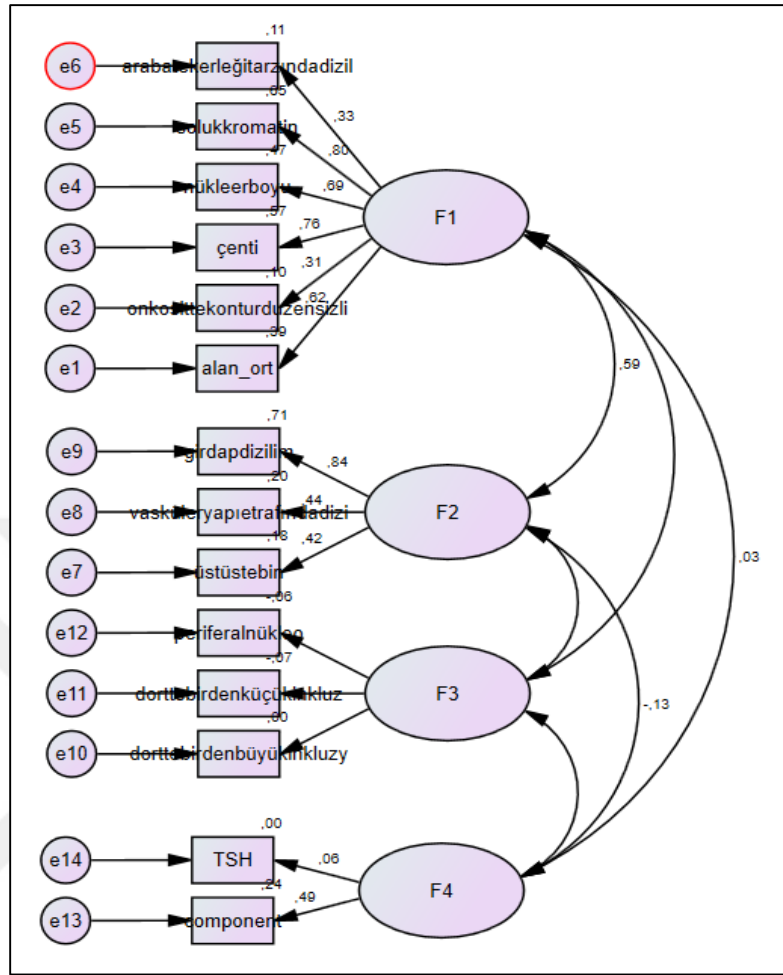
**Tablo 17.** Senaryo 1: AFA sonucu faktörler altında toplanan değişkenler.

| 1. Faktör                        | 2. Faktör                       | 3. Faktör                     | 4. Faktör |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Araba tekerleği tarzında dizilim | Girdap dizilim                  | Periferal nükleol             | TSH       |
| Soluk kromatin                   | Vasküler yapı etrafında dizilim | Dörtte birden küçük inklüzyon | Komponent |
| Nükleer boyut                    | Üst üste binme                  | Dörtte birden büyük inklüzyon |           |
| Çentik                           |                                 |                               |           |
| Onkositte kontur düzensizliği    |                                 |                               |           |
| Alan ortalama                    |                                 |                               |           |

YEM analizinde Ki-kare uyum iyiliğinde  $H_0$  hipotezi, modelin girdi matrisi olan sample-varyans-kovaryans matrisi ile parametrelerin tahmin matrislerinin birbirine eşit olmasıdır. Değişkenlerden oluşan Girdi matrisinin, değişkenler, hata terimler ve kovaryanslardan oluşan tahmin matrisinden küçük olması durumunda yeterince tanımlanmamış model oluşur. Böylece doğrulayıcı faktör analizi sırasında modelde katsayılar hesaplanamaz. Amacımız  $H_0$ 'ı kabul edip farkları minimize etmektir.

#### 4.3.2. Senaryo 1: Doğrulayıcı Faktör Analizi Sonuçları

Bu kısımda %50 veri seti ile yapılan AFA sonucunda değişkenler detaylı incelenmiştir ve kurulan YEM için oluşturulan birinci düzey çok faktörlü doğrulayıcı faktör analizine ilişkin DFA modeli Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Senaryo 1'e ait DFA modeli.

Geliştirilen modele ait tahmin katsayıları Tablo 18'de verilmiştir. Bu modeldeki değişkenlerin regresyon ağırlıklarından istatistik olarak anlamlı çıkanlar sunulmuştur. Katsayılar incelenirken, bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni ne kadar anlamlı yordadığına bakılmaktadır. Bunun için modeldeki değişkenlerin regresyon ağırlıkları ( $\beta$ ) incelenmektedir. Kritik oranlar ise regresyon ağırlıklarının standart hataya bölünmesiyle bulunur. Bu hesaplamada, regresyon ağırlıkları ( $\beta$ ), standart hatalar (S.E.) ve kritik oranlar (C.R.) sunulmuştur. Kritik oranlar; parametre tahminlerinin standart hataya bölünmesiyle bulunur ve sıfırdan farklı tahminler verir.

**Tablo 18.** Senaryo 1: DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ | S.E.    | C.R. | p    |
|----------------------------------|------|--------|---------|---------|------|------|
| Alan Ortalama                    | <--- | F1     | 1       |         |      |      |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F1     | 0.02    | 0.01    | 2.79 | 0.01 |
| Çentik                           | <--- | F1     | 0.07    | 0.01    | 5.84 | ***  |
| Nükleer boyut                    | <--- | F1     | 0.06    | 0.01    | 5.47 | ***  |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1     | 0.08    | 0.01    | 6.04 | ***  |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.01    | 0       | 2.95 | 0    |
| Üst üste binme                   | <--- | F2     | 1       |         |      |      |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F2     | 0.34    | 0.12    | 2.96 | 0    |
| Girdap dizilim                   | <--- | F2     | 1       | 0.31    | 3.25 | 0    |
| Dörtte birden büyük inkluzyon    | <--- | F3     | 1       |         |      |      |
| Dörtte birden küçük inkluzyon    | <--- | F3     | 6154.15 | 5835464 | 0    | 1    |
| Periferal nükleol                | <--- | F3     | 2564.93 | 2432108 | 0    | 1    |
| Komponent                        | <--- | F4     | 1       |         |      |      |
| TSH                              | <--- | F4     | 0.24    | 2.43    | 0.1  | 0.92 |

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, \*\*\* :  $p < 0.001$

Tablo 18’de faktörler üzerindeki  $\beta$  (Estimate) tahmin katsayıları görülmektedir. p değerleri incelendiğinde üçüncü faktör altında yatan değişkenlerin istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Bu değişkenlerin modelden çıkarılıp yeniden kurulan modelin uyum kriterlerinin incelenmesi önerilmektedir. Şekil 6’ da elde edilen DFA modelinde istatistik olarak anlamlı olmayan değişkenler çıkarılmış ve model yeniden oluşturulmuştur.

**Tablo 19.** Senaryo 1: Yeniden oluşturulan DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                         | $\beta$ | S.E. | C.R.  | p    |
|----------------------------------|---------|------|-------|------|
| Alan Ortalama                    | 45.81   | 1.6  | 28.58 | ***  |
| Onkositte kontur düzensizliği    | 0.35    | 0.08 | 4.43  | ***  |
| Çentik                           | 0.92    | 0.1  | 9.68  | ***  |
| Nükleer boyut                    | 0.91    | 0.08 | 10.89 | ***  |
| Soluk kromatin                   | 0.71    | 0.1  | 7.27  | ***  |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | 0.1     | 0.03 | 3     | ***  |
| Üst üste binme                   | 0.88    | 0.09 | 9.52  | ***  |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | 0.08    | 0.03 | 2.6   | 0.01 |
| Girdap dizilim                   | 0.2     | 0.05 | 4.24  | ***  |
| Dörtte birden büyük inkluzyon    | 0.08    | 0.04 | 2.18  | 0.03 |
| Dörtte birden küçük inkluzyon    | 0.14    | 0.04 | 3.11  | ***  |
| Periferal nükleol                | 0.04    | 0.02 | 2.03  | 0.04 |
| Komponent                        | 1.07    | 0.09 | 12.4  | ***  |
| TSH                              | 1.46    | 0.16 | 9.09  | ***  |

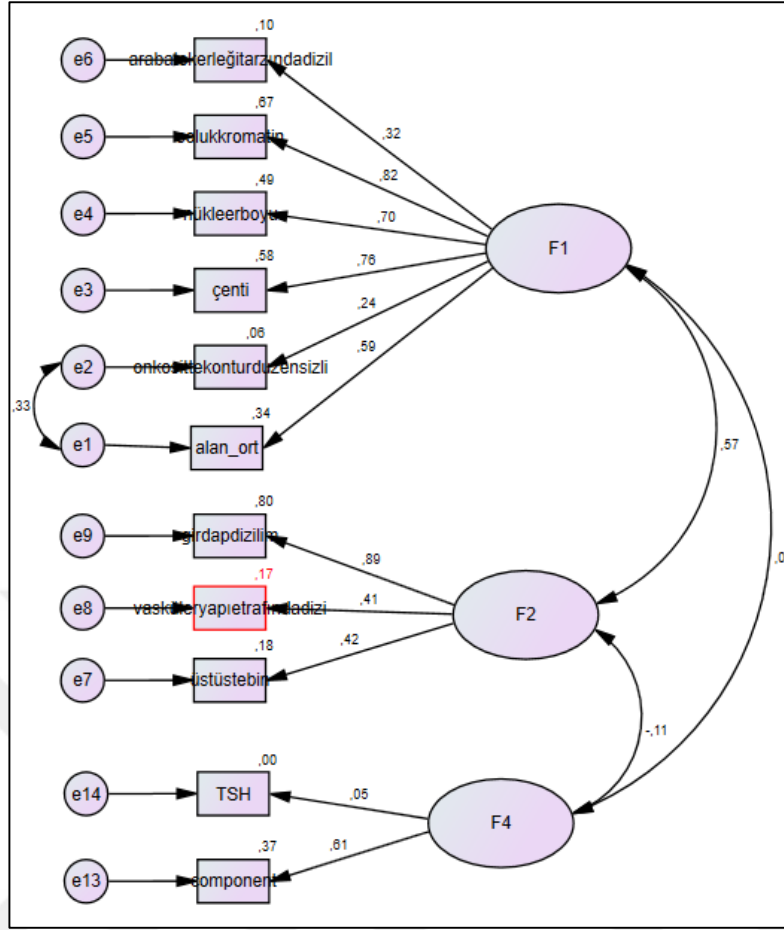
Yeniden oluşturulan DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenlere ait regresyon katsayıları Tablo 20’de sunulmuştur.

**Tablo 20.** Senaryo 1: DFA modeline göre standardize edilmiş regresyon katsayıları.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ |
|----------------------------------|------|--------|---------|
| Alan ortalama                    | <--- | F1     | 0.62    |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F1     | 0.31    |
| Çentik                           | <--- | F1     | 0.76    |
| Nükleer boyut                    | <--- | F1     | 0.69    |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1     | 0.80    |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.33    |
| Üst üste binme                   | <--- | F2     | 0.42    |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F2     | 0.44    |
| Girdap dizilim                   | <--- | F2     | 0.84    |
| Komponent                        | <--- | F4     | 0.49    |
| TSH                              | <--- | F4     | 0.06    |

#### 4.3.3. Senaryo 1: YEM Analizi Sonuçları

Faktörler üzerinde standardize edilmiş regresyon katsayıları incelendiğinde tahmin değerlerinin 0.40’ın üzerinde olması gerekmektedir. DFA modelinin sonuçları incelenip istatistik olarak anlamlı olmayan değişkenler modelden çıkarılarak modifikasyon indeksleri incelenmiştir. Bu kapsamda YEM oluşturulmuştur. Senaryo 1’e ait YEM Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Senaryo 1'e ait YEM.

DFA sonuçlarına göre istatistik olarak anlamlı bulunamayan değişkenler modelden çıkarılmıştır. Modifikasyon indekslerindeki hata terimleri arasında ilişki kurularak oluşturulan YEM sonuçlarına göre uyum iyiliği değerleri  $\chi^2=28.67$ , CMIN/DF=0.72, CFI=1.00, RMSEA=0.005 olarak elde edilmiştir.

Önerilen üç faktörlü modelin veri ile düşük uyumlu olduğu görülmektedir. Regresyon katsayıları incelendiğinde anlamlı çıkan değişkenler Tablo 21'de sunulmuştur.

**Tablo 21.** Senaryo 1: YEM'e göre anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ | S.E. | C.R. | p    |
|----------------------------------|------|--------|---------|------|------|------|
| Alan Ortalama                    | <--- | F1     | 1       |      |      |      |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F1     | 0.02    | 0.01 | 2.43 | 0.01 |
| Çentik                           | <--- | F1     | 0.08    | 0.01 | 5.49 | ***  |
| Nükleer boyut                    | <--- | F1     | 0.06    | 0.01 | 5.24 | ***  |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1     | 0.08    | 0.01 | 5.68 | ***  |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.01    | 0    | 2.79 | 0.01 |
| Üst üste binme                   | <--- | F2     | 1       |      |      |      |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F2     | 0.31    | 0.11 | 2.91 | 0    |
| Girdap dizilim                   | <--- | F2     | 1.05    | 0.35 | 3.04 | 0    |
| Komponent                        | <--- | F4     | 1       |      |      |      |
| TSH                              | <--- | F4     | 0.16    | 2.48 | 0.06 | 0.95 |

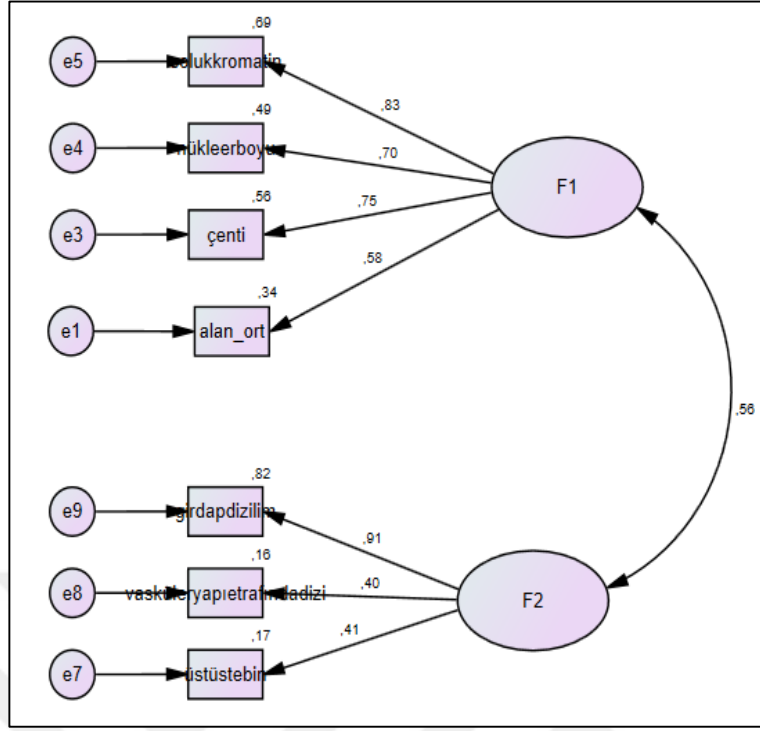
\*\*\* : p&lt;0.001

Senaryo 1'e göre YEM üzerindeki değişkenlerde TSH değişkeninin istatistik olarak anlamlı bulunamadığı, diğer değişkenlerin ise istatistik olarak anlamlı olduğu görülmüştür ve değişkenlere ait standardize regresyon katsayıları ise aşağıda Tablo 22'de verilmiştir.

**Tablo 22.** Senaryo 1: YEM'e göre standardize edilmiş regresyon katsayıları.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ |
|----------------------------------|------|--------|---------|
| Alan Ortalama                    | <--- | F1     | 0.59    |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F1     | 0.24    |
| Çentik                           | <--- | F1     | 0.76    |
| Nükleer boyut                    | <--- | F1     | 0.7     |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1     | 0.82    |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.32    |
| Üst üste binme                   | <--- | F2     | 0.42    |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F2     | 0.41    |
| Girdap dizilim                   | <--- | F2     | 0.89    |
| Komponent                        | <--- | F4     | 0.61    |
| TSH                              | <--- | F4     | 0.05    |

Standardize katsayılar incelendiğinde tahmin değerleri 0.40'ın altında olanların modele dahil edilmemesi gerektiği öz önüne alındı (39). Oluşturulan model aşağıda Şekil 8'de verilmiştir.



**Şekil 8.** Senaryo 1’e ait revize edilen YEM.

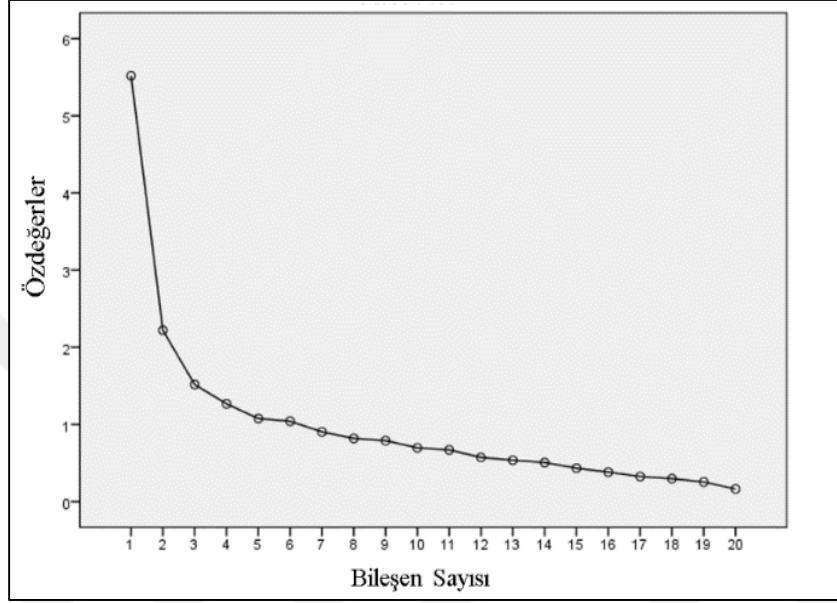
YEM analizi neticesinde elde edilen uyum indekslerinin literatürde kabul edilebilir eşik değerleri içerisinde olması, modelin veri ile uyumlu ve kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. Uyum indeksleri  $\chi^2 = 15.53$ , RMSEA (yaklaşık hataların ortalama karekökü) 0.04; CFI (karşılaştırmalı uyum indeksi) 0.99; CMIN/DF ise 1.19 olarak elde edilmiştir. Senaryo 1’e göre YEM sonucu anlamlı çıkan değişkenlerin tahmin değerleri Tablo 23’te sunulmuştur.

**Tablo 23.** Senaryo 1’e göre YEM sonucu anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                        | Tahmin Değerleri |
|---------------------------------|------------------|
| Alan Ortalama                   | 0.59             |
| Çentik                          | 0.76             |
| Nükleer boyut                   | 0.70             |
| Soluk kromatin                  | 0.82             |
| Üst üste binme                  | 0.42             |
| Vasküler yapı etrafında dizilim | 0.41             |
| Girdap dizilim                  | 0.89             |

#### 4.3.4. Senaryo 2: Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

Bu senaryoda veri setinin %40'ı AFA ve %60'ı DFA için bölünerek oluşturulan faktör analizi sonuçları ele alınmıştır. Yapılan AFA analizi sonucuna göre elde edilen yamaç grafiği Şekil 9 ile sunulmuştur.



Şekil 9. Senaryo 2'ye ait yamaç grafiği.

Veri seti üzerinde örneklem sayısının açıklayıcı faktör analizine uygun olup olmadığını test etmek için kullanılan KMO değeri 0.737 ( $>0.60$ ) olarak hesaplanmıştır ( $p=0.001$ ). Buna göre, örneklem sayısı AFA analizi için uygundur.

Bu senaryoda veri setinin altı boyut (faktör) altında toplandığı ve bu boyutların, toplam varyansın %65.01'ini açıkladığı görülmüştür. Değişkenlerde sulu kolloid, tek tabakalı tirosit ve makrofilin herhangi bir boyut altında anlamlı düzeyde yüklenmediği görülmüştür. Senaryo 2'ye ait rotasyon matrisi Tablo 24' de sunulmuştur.

**Tablo 24.** Senaryo 2’ye ait rotasyon matrisi.

| Değişken                         | Boyutlar     |              |              |              |              |              |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                  | 1            | 2            | 3            | 4            | 5            | 6            |
| TSH                              | 0.17         | 0.07         | 0.40         | <b>0.54</b>  | 0.19         | -0.12        |
| Komponent                        | 0.10         | -0.05        | 0.01         | <b>0.79</b>  | -0.26        | 0.14         |
| Bilaterallik                     | -0.09        | -0.03        | 0.04         | 0.12         | 0.054        | <b>0.88</b>  |
| Sulu kolloid                     | <b>-0.53</b> | <b>-0.47</b> | <b>-0.24</b> | <b>-0.05</b> | <b>0.03</b>  | <b>-0.17</b> |
| Papiller yapı                    | <b>0.41</b>  | 0.04         | 0.04         | -0.62        | -0.30        | -0.14        |
| Tek tabakalı tirosit             | <b>-0.53</b> | <b>-0.46</b> | <b>-0.01</b> | <b>0.09</b>  | <b>0.07</b>  | <b>-0.25</b> |
| Girdap dizilim                   | <b>0.70</b>  | 0.08         | 0.23         | 0.16         | 0.17         | -0.03        |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <b>0.72</b>  | -0.04        | -0.15        | -0.04        | -0.21        | -0.07        |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <b>0.56</b>  | 0.22         | -0.04        | 0.09         | 0.13         | -0.22        |
| Makrofolikül                     | <b>-0.30</b> | <b>-0.61</b> | <b>-0.09</b> | <b>-0.03</b> | <b>-0.04</b> | <b>0.18</b>  |
| Periferal nükleol                | 0.03         | 0.44         | <b>0.58</b>  | 0.14         | -0.24        | 0.15         |
| Soluk kromatin                   | <b>0.69</b>  | 0.46         | 0.29         | -0.06        | 0.04         | -0.06        |
| Nükleer boyut                    | 0.51         | <b>0.61</b>  | 0.21         | -0.01        | 0.21         | 0.03         |
| Çentik                           | <b>0.66</b>  | 0.35         | 0.24         | 0.01         | 0.31         | 0.24         |
| Dörtte birden küçük inkluzyon    | -0.05        | 0.29         | <b>0.72</b>  | 0.20         | 0.08         | -0.10        |
| Dörtte birden büyük inkluzyon    | 0.37         | -0.14        | <b>0.67</b>  | -0.30        | 0.07         | 0.18         |
| Ovalleşme                        | 0.20         | 0.21         | 0.02         | -0.01        | <b>0.85</b>  | 0.04         |
| Üst üste binme                   | <b>0.76</b>  | -0.18        | 0.02         | -0.12        | 0.19         | -0.04        |
| Onkositte kontur düzensizliği    | -0.29        | <b>0.68</b>  | 0.26         | -0.15        | 0.01         | -0.22        |
| Alan ortalama                    | 0.04         | <b>0.72</b>  | -0.01        | 0.06         | 0.23         | 0.13         |

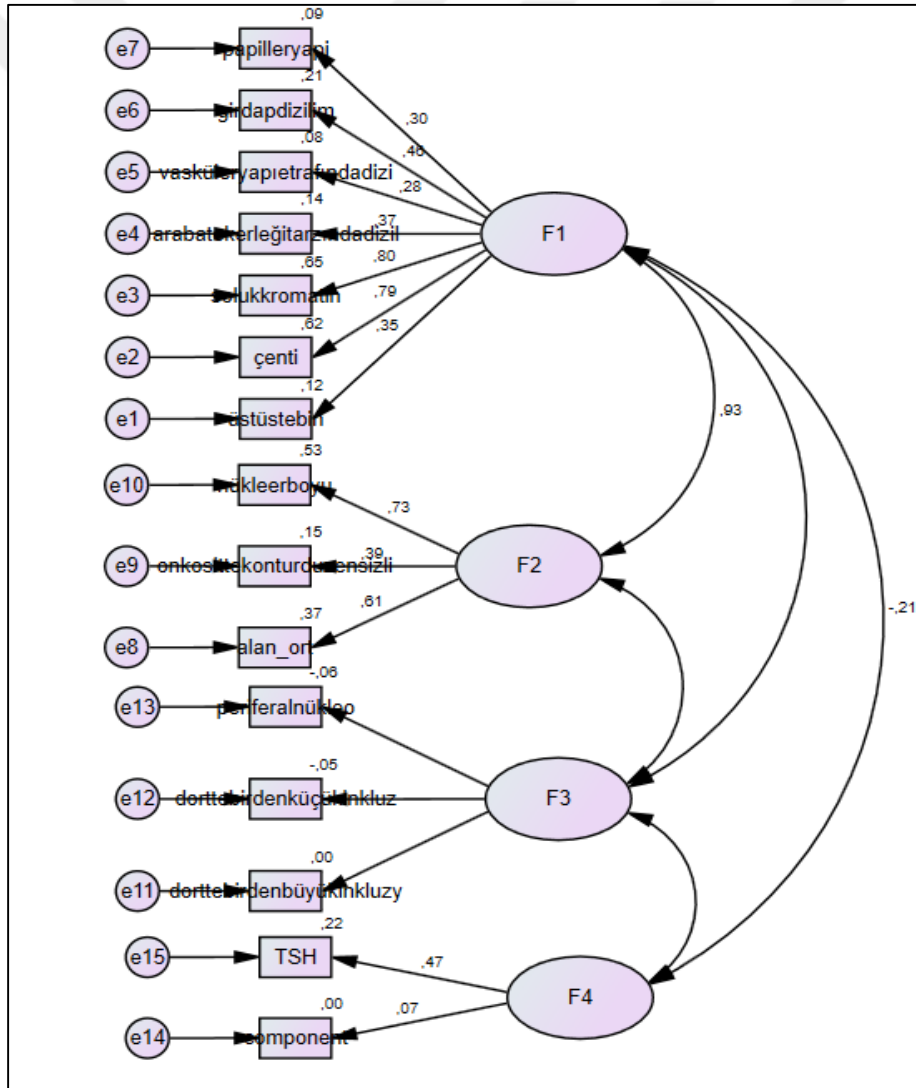
Veri Setinin %40’ı ile yapılan AFA ile elde edilen faktörler Tablo 25’de sunulmuştur.

**Tablo 25.** Senaryo 2: AFA sonucu faktörler ve altında toplanan değişkenler.

| 1. Faktör                                                                                                               | 2.Faktör                                                           | 3. Faktör                                                                                 | 4. Faktör        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Papiller yapı<br>Girdap dizilim                                                                                         | Nükleer boyut<br>Onkositte<br>kontur düzensizliği<br>Alan ortalama | Periferal nükleol<br>Dörtte birden<br>küçük inkluzyon<br>Dörtte birden<br>büyük inkluzyon | TSH<br>Komponent |
| Vasküler<br>yapı etrafında dizilim<br>Araba<br>tekerleği tarzında dizilim<br>Soluk kromatin<br>Çentik<br>Üst üste binme |                                                                    |                                                                                           |                  |

#### 4.3.5. Senaryo 2: Doğrulayıcı Faktör Analizi Sonuçları

Senaryo 2’de veri setinin %60’ı ile oluşturulan DFA modelinde girdi matrisindeki bilginin (değişkenlerin), çıktı matrisinden (değişkenler, hata ve kovaryans katsayıları) küçük olması nedeniyle model yeterince tanımlanmamış olarak elde edilmiş ve modelin girdi matrisi ve girdi değerlerinden kaynaklı değişken başına düşen örneklem sayısı yetersizliği nedeniyle çıktı matrisi oluşamamış ve mutlak uyum indeksleri ve yol katsayıları hesaplanamamıştır. Modelin çıktıları incelendiğinde sebebin TSH değişkeni ve F4 faktöründen kaynaklandığı görülmüştür. Modelde öncelikle F2 ile F4 faktörleri arasındaki kovaryans kaldırılmış ve Şekil 7’de belirtilen DFA modeli oluşturulmuştur.



Şekil 10. Senaryo 2’ye ait DFA modeli.

Senaryo 2'ye ait DFA modelinin sonuçları incelendiğinde modelin uyum kriterleri  $\chi^2=174.61$ , CMIN/DF= 2.05, CFI= 0.72, RMSEA=0.09 olarak elde edilmiştir. Bu modeldeki değişkenlerin regresyon ağırlıkları Tablo 26'da sunulmuştur.

**Tablo 26.** Senaryo 2: DFA sonucuna göre anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                         |      | Faktörler | $\beta$ | S.E.     | C.R. | p     |
|----------------------------------|------|-----------|---------|----------|------|-------|
| Üst üste binme                   | <--- | F1        | 1       |          |      |       |
| Çentik                           | <--- | F1        | 2.47    | 0.68     | 3.62 | ***   |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1        | 2.62    | 0.72     | 3.63 | ***   |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1        | 0.44    | 0.16     | 2.78 | 0.010 |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F1        | 0.33    | 0.14     | 2.34 | 0.020 |
| Girdap dizilim                   | <--- | F1        | 0.64    | 0.21     | 3.08 | 0.001 |
| Papiller yapı                    | <--- | F1        | 0.25    | 0.1      | 2.43 | 0.020 |
| Alan ortalama                    | <--- | F2        | 1       |          |      |       |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F2        | 0.03    | 0.01     | 3.65 | ***   |
| Nükleer boyut                    | <--- | F2        | 0.06    | 0.01     | 5.87 | ***   |
| Dörtte birden büyük inkluzyon    | <--- | F3        | 1       |          |      |       |
| Dörtte birden küçük inkluzyon    | <--- | F3        | 3155.87 | 1795069  | 0    | 1     |
| Periferel nükleol                | <--- | F3        | 1465.33 | 833482.5 | 0    | 1     |
| Komponent                        | <--- | F4        | 1       |          |      |       |
| TSH                              | <--- | F4        | 13.2    | 71.55    | 0.18 | 0.850 |

\*\*\* :  $p < 0.001$

Tablo 26 incelendiğinde, TSH değişkeninin istatistik olarak anlamlı olmadığı görüldü. Değişkenlerin standardize regresyon katsayıları ise Tablo 27'de belirtildi.

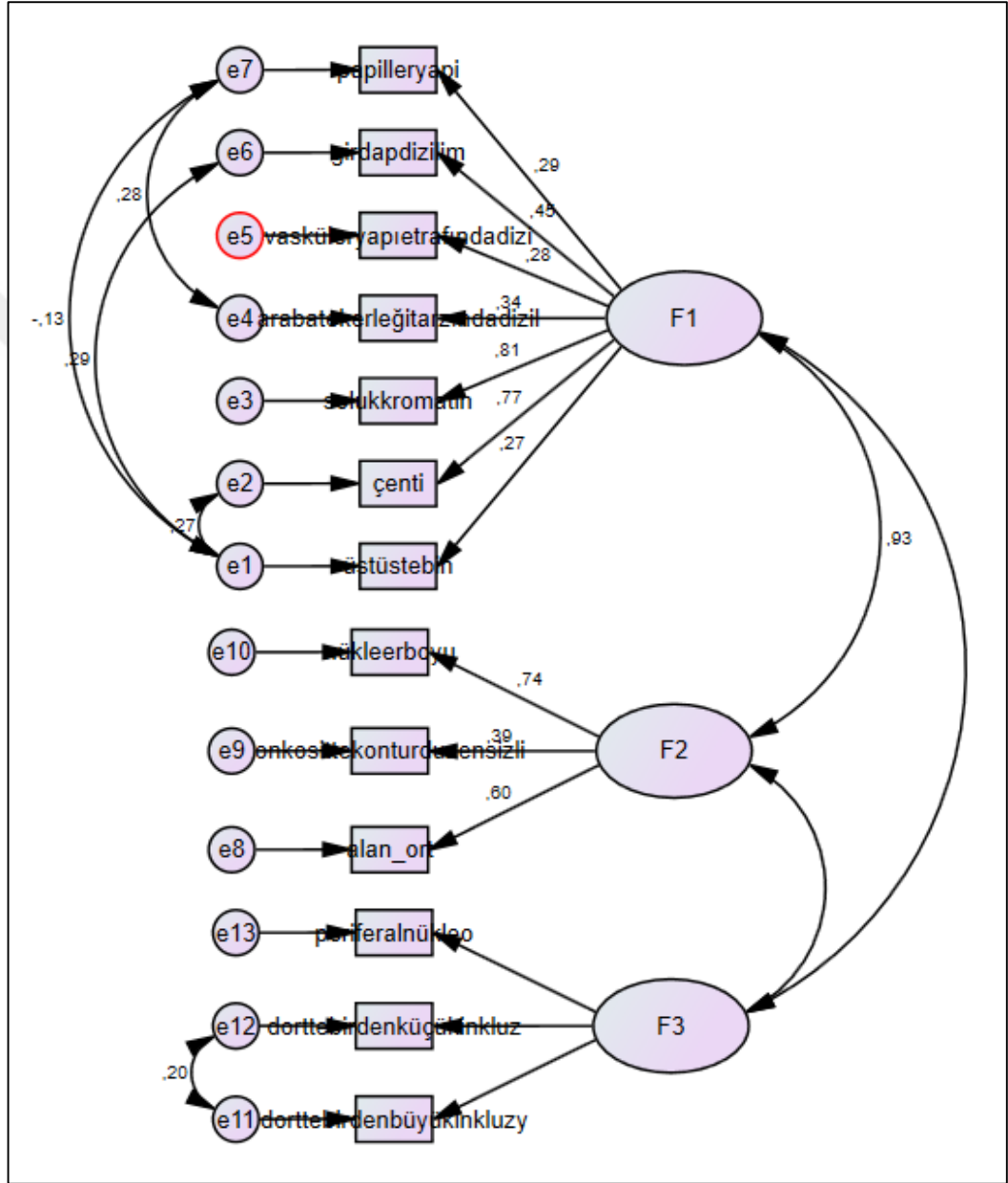
**Tablo 27.** Senaryo 2: DFA modeline göre standardize edilmiş regresyon katsayıları.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ |
|----------------------------------|------|--------|---------|
| Üst Üste Binme                   | <--- | F1     | 0.35    |
| Çentik                           | <--- | F1     | 0.79    |
| Soluk Kromatin                   | <--- | F1     | 0.80    |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.37    |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F1     | 0.28    |
| Girdap dizilim                   | <--- | F1     | 0.46    |
| Papiller yapı                    | <--- | F1     | 0.30    |
| Alan ortalama                    | <--- | F2     | 0.61    |
| Onkositte Kontur Düzensizliği    | <--- | F2     | 0.39    |
| Nükleer Boyut                    | <--- | F2     | 0.73    |
| Komponent                        | <--- | F4     | 0.07    |
| TSH                              | <--- | F4     | 0.47    |



#### 4.3.6. Senaryo 2: YEM analizi sonuçları

Modelin modifikasyon indeksleri incelendiğinde hata terimleri arasındaki kovaryanslar kurulması önerilmiştir. Yapılan düzenlemeler sonucunda elde edilen YEM Şekil 12’ de belirtilmiştir.



Şekil 12. Senaryo 2’ye ait YEM.

DFA sonuçlarına göre oluşturulan YEM’ e ait uyum iyiliği değerleri  $\chi^2 = 118.06$ , CMIN/DF =2.07, CFI=0.82, RMSEA=0.09 olarak elde edilmiştir. Modelin modifikasyon

indeksleri sonrasındaki regresyon katsayıları incelendiğinde anlamlı çıkan değişkenler Tablo 28 ile sunulmuştur.

**Tablo 28.** Senaryo 2: YEM' e göre anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ | S.E.   | C.R. | p     |
|----------------------------------|------|--------|---------|--------|------|-------|
| Üst üste binme                   | <--- | F1     | 1       |        |      |       |
| Çentik                           | <--- | F1     | 3.14    | 1.11   | 2.84 | 0.001 |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1     | 3.41    | 1.28   | 2.67 | 0.010 |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.53    | 0.24   | 2.2  | 0.030 |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F1     | 0.43    | 0.22   | 1.99 | 0.050 |
| Girdap dizilim                   | <--- | F1     | 0.82    | 0.3    | 2.76 | 0.010 |
| Papiller yapı                    | <--- | F1     | 0.32    | 0.17   | 1.92 | 0.050 |
| Alan ortalama                    | <--- | F2     | 1       |        |      |       |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F2     | 0.04    | 0.01   | 3.61 | ***   |
| Nükleer boyut                    | <--- | F2     | 0.06    | 0.01   | 5.74 | ***   |
| Dörtte birden büyük inkluzyon    | <--- | F3     | 1       |        |      |       |
| Dörtte birden küçük inkluzyon    | <--- | F3     | 32.61   | 216.2  | 0.15 | 0.880 |
| Periferel nükleol                | <--- | F3     | 15.5    | 103.61 | 0.15 | 0.880 |

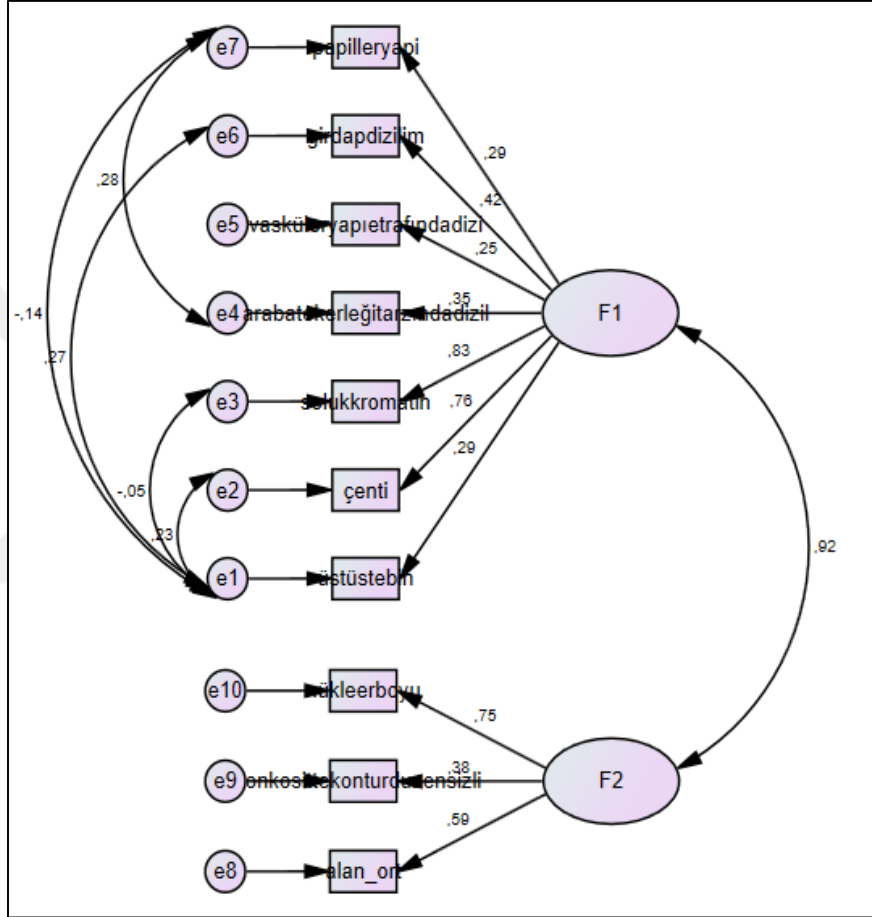
\*\*\* : p<0.001

Elde edilen sonuçlarda, p değerlerine bakıldığında istatistik olarak anlamlı bulunamayan ( $p>0.05$ ) değişkenler tahmin değerleri de dikkate alınarak modelden çıkarılmıştır. Değişkenlere ait standardize regresyon katsayıları ise aşağıda Tablo 29'da verilmiştir.

**Tablo 29.** Senaryo 2: YEM'e göre standardize edilmiş regresyon katsayıları.

| Değişken                         |      | Faktör | $\beta$ |
|----------------------------------|------|--------|---------|
| Üst üste binme                   | <--- | F1     | 0.27    |
| Çentik                           | <--- | F1     | 0.77    |
| Soluk kromatin                   | <--- | F1     | 0.81    |
| Araba tekerleği tarzında dizilim | <--- | F1     | 0.34    |
| Vasküler yapı etrafında dizilim  | <--- | F1     | 0.28    |
| Girdap dizilim                   | <--- | F1     | 0.45    |
| Papiller yapı                    | <--- | F1     | 0.29    |
| Alan ortalama                    | <--- | F2     | 0.60    |
| Onkositte kontur düzensizliği    | <--- | F2     | 0.39    |
| Nükleer boyut                    | <--- | F2     | 0.74    |

Sonuç olarak, Senaryo 2 kapsamında yapılan faktör analizleri ve YEM'den elde edilen modifikasyon indeksleri belirtilen şekilde düzenlenmiştir. Elde edilen modelde istatistik olarak anlamlı bulunamayan değişkenler modelden çıkarılarak anlamlı değişkenlerle yeni model kurulmuştur. Senaryo 2'ye ait revize edilen YEM Şekil 13'te sunulmuştur.



Şekil 13. Senaryo 2'ye ait revize edilen YEM.

Kurulan yapısal modelin uyum iyiliği sonuçları  $\chi^2=30.56$ , CMIN/DF=1.05, CFI=0.99, RMSEA=0.02 olarak elde edilmiş ve uyum kriterleri göz önüne alındığında mükemmel uyum gösterdiği görülmüştür.

**Tablo 30.** Senaryo 2’ye göre YEM sonucu anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                        | Tahmin Değerleri |
|---------------------------------|------------------|
| Papiller yapı                   | 0.29             |
| Girdap dizilim                  | 0.42             |
| Vasküler yapı etrafında dizilim | 0.25             |
| Araba tekerleği tarzı dizilim   | 0.35             |
| Soluk kromatin                  | 0.83             |
| Çentik                          | 0.76             |
| Üst üste binme                  | 0.29             |
| Nükleer boyut                   | 0.75             |
| Alan ortalama                   | 0.59             |
| Onkositte kontür düzensizliği   | 0.38             |

Tablo 30’ da Senaryo 2 sonucu elde edilen ve veri setinde AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodüllerine ait istatistik olarak anlamlı bulunan değişkenler verilmiştir. Senaryoların sonuçları karşılaştırıldığında boyut azaltma sonucu elde edilen değişkenler Tablo 31’ de verilmiştir. Senaryo 1 sonucunda faktörler altında yüklenmeyen 3 değişkenin Senaryo 2 sonucunda tahmin değerlerinin oluştuğu görülmüştür.

**Tablo 31.** Senaryolara göre YEM sonucunda anlamlı çıkan değişkenler.

| Değişken                        | Senaryo 1 sonucu | Senaryo 2 Sonucu |
|---------------------------------|------------------|------------------|
|                                 | Tahmin Değeri    | Tahmin Değeri    |
| Papiller yapı                   | -----            | 0.29             |
| Girdap dizilim                  | 0.89             | 0.42             |
| Vasküler yapı etrafında dizilim | 0.41             | 0.25             |
| Araba tekerleği tarzı dizilim   | -----            | 0.35             |
| Soluk kromatin                  | 0.82             | 0.83             |
| Çentik                          | 0.76             | 0.76             |
| Üst üste binme                  | 0.42             | 0.29             |
| Nükleer boyut                   | 0.70             | 0.75             |
| Alan ortalama                   | 0.59             | 0.59             |
| Onkositte kontür düzensizliği   | ----             | 0.38             |

Çalışmanın ilk kısmında tiroid nodüllerine ait tüm değişkenler tanı sınıfı ile tek tek karşılaştırılarak anlamlı değişkenler hipotez testleri ile belirlenmişti. Bu değişkenlerin birbirleri arasında ilişki olma durumu, faktör analizi varsayımlarını sağlamak amacıyla yapısal eşitlik modeline alınmadan önce incelendi.

#### **4.4. Makine Öğrenmesi Algoritmalarına ait Bulgular**

Yapılan çalışmada, 183 hastanın 204 nodülüne ait klinik, cerrahi ve patoloji değişkenleri ele alınarak oluşturulan veriler analiz edilmiştir. İlk aşamada, veri setindeki eksik veri oranı fazla olan değişkenler çıkarılmış, az oranda eksik veri içeren değişkenler ise ilgili bölümde belirtilen yöntemler kullanılarak tamamlanmıştır.

İkinci aşamada, hipotez testleri sonucunda istatistik olarak anlamlı çıkan değişkenler belirlenmiştir. Üçüncü aşamada ise YEM analizi kapsamında; AFA ve DFA analizleri için veri setinin farklı oranlarda bölünmesi ile iki senaryo oluşturularak bunlara ait YEM modelleri elde edilmiştir.

Son aşamada ise karar destek sistemleri oluşturulmuştur. Bu aşamada, senaryo 1 ve senaryo 2 için oluşturulan YEM modellerinde elde edilen değişkenler kullanılarak Naive Bayes ve DVM (tüm çekirdekler için) yöntemleri kullanılarak karar destek modelleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, tüm olası durumların karşılaştırılması ve değerlendirilmesi amacıyla veri setindeki tüm değişkenler, sadece klinik ve sadece patoloji değişkenleri verileri için de Naive Bayes ve DVM (tüm çekirdekler için) yöntemleri kullanılarak karar destek modelleri geliştirilmiştir.

Tüm bu veri setleri, makine öğrenmesi için %70 ile %30 oranında eğitim ve test seti olarak bölünmüştür. Eğitim setinde 73 benign-70 malign örnek, test setinde ise 31 benign-30 malign örnek bulunmaktadır. Geliştirilen karar destek modelleri ve bu modellere ait performans ölçütleri duyarlılık, seçicilik ve doğruluk değerleri hesaplanarak Tablo 32' de verilmiştir.

**Tablo 32.** Özellik seçimi yöntemlerine göre karar destek modelleri ve performansları.

| Özellik Seçimi Yöntemi                     | Değişkenler     | Performans Kriteri | Karar Destek Modelleri |            |             |             |      | Karar Ağacı |
|--------------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------------|------------|-------------|-------------|------|-------------|
|                                            |                 |                    | NB Modeli              | DVM Modeli |             |             |      |             |
|                                            |                 |                    |                        | 1          | 2           | 3           | 4    |             |
| YEM Analizi ile Özellik Seçimi             | Senaryo 1       | Duyarlılık         | 0.61                   | 0.43       | <b>0.40</b> | 0.50        | 0.33 | 0.25        |
|                                            |                 | Seçicilik          | 0.81                   | 0.94       | <b>0.97</b> | 0.81        | 0.97 | 0.30        |
|                                            |                 | Doğruluk           | 0.67                   | 0.69       | <b>0.69</b> | 0.66        | 0.66 | 0.33        |
|                                            | Senaryo 2       | Duyarlılık         | 0.70                   | 0.57       | <b>0.70</b> | 0.57        | 0.47 | 0.31        |
|                                            |                 | Seçicilik          | 0.87                   | 0.90       | <b>0.94</b> | 0.84        | 1    | 0.5         |
|                                            |                 | Doğruluk           | 0.79                   | 0.74       | <b>0.82</b> | 0.70        | 0.74 | 0.4         |
| Özellik seçimi yapılmadan (Tüm özellikler) | Klinik          | Duyarlılık         | 0.73                   | 0.33       | <b>0.47</b> | 0.23        | 0.73 | 0.38        |
|                                            |                 | Seçicilik          | 0.42                   | 0.68       | <b>0.71</b> | 0.77        | 0.16 | 0.57        |
|                                            |                 | Doğruluk           | 0.57                   | 0.51       | <b>0.59</b> | 0.51        | 0.44 | 0.41        |
|                                            | Patoloji        | Duyarlılık         | 0.60                   | 0.65       | <b>0.70</b> | 0.71        | 0.60 | 0.23        |
|                                            |                 | Seçicilik          | 0.90                   | 0.71       | <b>0.81</b> | 0.74        | 1    | 0.37        |
|                                            |                 | Doğruluk           | 0.75                   | 0.67       | <b>0.75</b> | 0.72        | 0.66 | 0.30        |
|                                            | Tüm Değişkenler | Duyarlılık         | 0,71                   | 0.60       | 0.70        | <b>0.73</b> | 0.30 | 0.26        |
|                                            |                 | Seçicilik          | 0.95                   | 0.87       | 0.90        | <b>0.94</b> | 0.97 | 0.50        |
|                                            |                 | Doğruluk           | 0.79                   | 0.74       | 0.80        | <b>0.83</b> | 0.64 | 0.38        |

NB: Naive Bayes, Çekirdek Fonksiyonlar: 1: Lineer, 2: Radial, 3: Sigmoid, 4: Polinomial

#### 4.5. Lojistik Regresyon Analizine ait Bulgular

YEM'e alınan klinik, patolojik ve tüm değişkenlerin sınıflama performanslarını karşılaştırmak için lojistik regresyon (LR) yöntemi ile de özellik seçimi yapılmıştır. LR analizine alınan değişkenler ile YEM analizine alınan değişkenlerin tutarlı olması için Tablo 15 ile belirtilen faktör analizine alınan değişkenler kullanılmıştır. Böylece YEM sonuçları ile LR sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen anlamlı değişkenler yardımı ile yeniden karar destek modelleri oluşturulmuştur.

Tablo 15 ile belirtilen değişkenlerden klinik değişkenler, patolojik değişkenler ve klinik ile patolojik değişkenlerin tümü olmak üzere üç farklı LR modeli geliştirilmiştir.

**Tablo 33.** AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (klinik değişkenler).

| Modeldeki Değişkenler     | Alt Değişkenler          | $\beta$ | OR (% 95 GA)    | p    |
|---------------------------|--------------------------|---------|-----------------|------|
| <b>Klinik değişkenler</b> | TSH                      | 0.22    | 1.25(0.99-1.57) | 0.05 |
|                           | Bilaterallik (Bilateral) | 0.69    | 1.99(1.06-3.74) | 0.03 |
|                           | Komponent                |         |                 | 0.22 |
|                           | Komponent NA(Solid)      | 0.95    | 2.59(1.21-5.54) | 0.01 |
|                           | Komponent Mikst(Solid)   | 0.01    | 1.01(0.52-1.96) | 0.98 |
|                           | Sabit                    | -1.09   | 0.34            | 0.01 |

*n = 204; -2 Log likelihood= 266.504. Cox Snell R<sup>2</sup>= 0.076. Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0.102. Omnibus test  $\chi^2=16.23$ , p=0.003. \* Geriye doğru eleme yöntemi, Step1. Doğruluk: %62.7 Duyarlılık: %61.2 Seçicilik: %65*

Özellik seçimi durumları göz önüne alındığında hipotez testleri sonucunda anlamlı çıkan değişkenler ile ayrı ayrı ikili lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Geriye doğru eleme yöntemi ile kurulan modeller incelendiğinde değişkenlerin model için uyumlu oldukları görülmüştür.

Hipotez testleri sonucunda anlamlı çıkan klinik değişkenlerden kategorik olanlar kukla değişkene dönüştürülerek kurulan modelin doğru sınıflandırma oranı %62.7, duyarlılığı %61.2, seçiciliği ise %65 olarak elde edilmiştir.

Klinik modelde, üç değişken ile birinci adımda unilateral/bilateral nodül değişkeni anlamlı çıkmıştır. Ayrıca USG değişkenleri incelendiğinde nodülü bilateral olan hastalar unilateral olan hastalara göre malign olma riskinin 1.99 kat fazla olduğu belirlenmiştir (OR=1.99 (1.06-3.73), p=0.033).

Tablo 34' de patolojik değişkenlerle kurulan modelde, preparatlar incelendiğinde soluk kromatini bir görülen hastaların sıfır görülen hastalara göre malign olma olasılığı (odds) nın 1.35 kat (OR=1.35(0.55-3.29), p=0.51), soluk kromatini iki görülen hastaların sıfır görülen hastalara göre malign olma riskinin 5.02 kat (OR=5.02 (1.51-16.75), p= 0.01), soluk kromatini üç görülen hastaların sıfır görülen hastalara göre malign olma riskinin 11.26 kat (OR=11.26(1.21-105.21), p=0.03) fazla olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 34.** AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (patolojik değişkenler).

| Modeldeki Değişkenler        | Alt Değişkenler                    | $\beta$ | OR (95% GA)        | p     |
|------------------------------|------------------------------------|---------|--------------------|-------|
| <b>Patolojik Değişkenler</b> | Papiller yapı                      |         |                    | 0.500 |
|                              | Papiller yapı (1)                  | 0.98    | 2.66 (0.52-13.62)  | 0.240 |
|                              | Papiller yapı (2)                  | -20.51  | 0                  | 0.990 |
|                              | Tek tabakalı tirosit               |         |                    | 0.100 |
|                              | Tek tabakalı tirosit (1)           | 0.10    | 1.09(0.44-2.74)    | 0.840 |
|                              | Tek tabakalı tirosit (2)           | -0.74   | 0.48(0.17-1.31)    | 0.150 |
|                              | Tek tabakalı tirosit (3)           | -1.20   | 0.3(0.09-0.93)     | 0.040 |
|                              | Girdap dizilim                     |         |                    | 0.340 |
|                              | Girdap dizilim(1)                  | 0.87    | 2.39(0.74-7.73)    | 0.140 |
|                              | Girdap dizilim(2)                  | 19.79   | 3.9E+08(0-0)       | 0.990 |
|                              | Vasküler yapı etrafında dizilim    |         |                    | 0.530 |
|                              | Vasküler yapı etrafında dizilim(1) | -0.98   | 0.38(0.07-2.04)    | 0.260 |
|                              | Vasküler yapı etrafında dizilim(2) | 36.35   | 6.1E+15(0-0)       | 0.990 |
|                              | Soluk kromatin                     |         |                    | 0.020 |
|                              | Soluk kromatin(1)                  | 0.29    | 1.35(0.55-3.29)    | 0.510 |
|                              | Soluk kromatin(2)                  | 1.61    | 5.02(1.51-16.75)   | 0.010 |
|                              | Soluk kromatin(3)                  | 2.42    | 11.26(1.21-105.21) | 0.030 |
|                              | Onkositte kontur düzensizliği      |         |                    | 0.040 |
|                              | Onkositte kontur düzensizliği(1)   | 2.07    | 7.95(1.78-35.41)   | 0.010 |
|                              | Onkositte kontur düzensizliği(2)   | 0.88    | 2.4(0.53-10.87)    | 0.260 |
|                              | Onkositte kontur düzensizliği(3)   | 20.77   | 1E+09(0-.)         | 0.990 |
|                              | Sabit                              | -0.69   | 0.5                | 0.040 |

*n* = 204; -2 Log likelihood= 189.69. Cox Snell  $R^2$ = 0.37. Nagelkerke  $R^2$  = 0.49. Omnibus test  $\chi^2$ =93.04,  $p$ =0.001. Tüm patolojik değişkenler için referans kategori=0, Method: \* Geriye doğru eleme yöntemi Step 12. Doğruluk: %78. Duyarlılık: %74. Seçicilik: %84

Modelde soluk kromatin ve benzer şekilde onkositte kontür düzensizliği değişkeni istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Patolojik değişkenlerle yapılan lojistik regresyon analizine göre kurulan modelin duyarlılığı %74, seçiciliği %84 doğruluğu ise %78 olarak elde edilmiştir.

Tablo 35’de, tüm değişkenlerle geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak kurulan modelde, nodülü bilateral olan hastalar unilateral olan hastalara göre malign olma riskinin 2.94 kat fazla olduğu ve istatistik olarak anlamlı olduğu görülmüştür (OR=2.94(1.27-6.79),  $p=0.01$ ).

**Tablo 35.** AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (klinik+patolojik (tüm\*) değişkenler).

| <b>Modeldeki</b>                                       |                                      |                           |                    |          |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------|----------|
| <b>Değişkenler</b>                                     | <b>Alt Değişkenler</b>               | <b><math>\beta</math></b> | <b>OR (95% GA)</b> | <b>p</b> |
| <b>Tüm<br/>değişkenler<br/>(klinik+<br/>patoloji)*</b> | Bilaterallik (bilateral)             | 1.08                      | 2.94(1.27-6.79)    | 0.010    |
|                                                        | Girdap dizilim                       |                           |                    | 0.460    |
|                                                        | Girdap dizilim(1)                    | 0.75                      | 2.123(0.65-6.98)   | 0.220    |
|                                                        | Girdap dizilim(2)                    | 20.96                     | 1.26E+09           | 0.990    |
|                                                        | Araba tekerleği tarzında dizilim     |                           |                    | 0.680    |
|                                                        | Araba tekerleği tarzında dizilim (1) | 0.69                      | 2.01(0.42-9.55)    | 0.380    |
|                                                        | Araba tekerleği tarzında dizilim (2) | 20.69                     | 9.65E+08(0-0)      | 0.999    |
|                                                        | Soluk kromatin                       |                           |                    | 0.005    |
|                                                        | Soluk kromatin(1)                    | 0.61                      | 1.85(0.78-4.40)    | 0.166    |
|                                                        | Soluk kromatin(2)                    | 1.98                      | 7.27(2.12-24.99)   | 0.002    |
|                                                        | Soluk kromatin(3)                    | 2.43                      | 11.39(1.14-114.35) | 0.040    |
|                                                        | Dörtte birden büyük inklüzyon        |                           |                    | 0.910    |
|                                                        | Dörtte birden büyük inklüzyon (1)    | 0.46                      | 1.58(0.20-12.43)   | 0.660    |
|                                                        | Dörtte birden büyük inklüzyon (2)    | 21.57                     | 2.34E+09(0-0)      | 0.990    |
|                                                        | Onkositte kontur düzensizliği        |                           |                    | 0.070    |
|                                                        | Onkositte kontur düzensizliği(1)     | 1.79                      | 5.98(1.53-23.32)   | 0.010    |
|                                                        | Onkositte kontur düzensizliği(2)     | 0.74                      | 2.09(0.39-11.38)   | 0.390    |
|                                                        | Onkositte kontur düzensizliği(3)     | 20.82                     | 1.1E+09(0-0)       | 0.990    |
|                                                        | Sabit                                | -2.0                      | 0.13               | 0        |

*n* = 204; -2 Log likelihood= 188.248. Cox Snell  $R^2$ = 0.368. Nagelkerke  $R^2$  = 0.49. Omnibus test  $\chi^2$ =92.53,  $p$ =0.001. Patolojik değişkenler için referans kategori=0. Method: \* Geriye doğru eleme yöntemi, Step 15. Doğruluk: %78. Duyarlılık: %73 Seçicilik: %87

Modelde, soluk kromatini bir görülen hastaların sıfır görülen hastalara göre malign olma riskinin 1.85 kat (OR=1.85(0.78-4.40);  $p$ =0.166), soluk kromatini iki görülen hastaların sıfır görülen hastalara göre malign olma riskinin 7.27 kat (OR=7.27(2.12-24.99);  $p$ = 0.002), soluk kromatini üç görülen hastaların sıfır görülen hastalara göre malign olma riskinin 11.39 kat (OR=11.39 (1.14-114.35),  $p$ =0.03) fazla ve bu değişkenin istatistik olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bu modelin duyarlılığı %73, seçiciliği %87 doğruluğu ise %78 olarak elde edilmiştir.

**Tablo 36.** AUS/FLUS tanısı alan hastalarda maligniteyi etkileyen risk faktörleri: ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (klinik+patolojik (tüm\*\*) değişkenler).

| Modeldeki Değişkenler               | Alt Değişkenler                      | $\beta$ | OR (95% GA)       | p     | H*   |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------|-------------------|-------|------|
| Tüm değişkenler (klinik+patoloji)** | TSH                                  | 0.12    | 1.13(0.80-1.59)   | 0.485 | 0.38 |
|                                     | Komponent                            |         |                   | 0.706 |      |
|                                     | Komponent Na(Solid)                  | 0.48    | 1.62(0.45-5.88)   | 0.463 |      |
|                                     | Komponent Mikst(Solid)               | 0.37    | 1.45(0.52-4.06)   | 0.482 |      |
|                                     | Bilaterallik(Bilateral)              | 0.95    | 2.59(0.90-7.45)   | 0.077 |      |
|                                     | Sulu Kolloid                         |         |                   | 0.694 |      |
|                                     | Sulu Kolloid (1)                     | -0.78   | 0.46(0.07-3.22)   | 0.432 |      |
|                                     | Sulu Kolloid (2)                     | -0.45   | 0.64(0.08-4.87)   | 0.665 |      |
|                                     | Sulu Kolloid (3)                     | -0.07   | 0.93(0.12-7.61)   | 0.949 |      |
|                                     | Papiller yapı                        |         |                   | 0.76  |      |
|                                     | Papiller yapı(1)                     | 0.82    | 2.28(0.26-20.17)  | 0.459 |      |
|                                     | Papiller yapı(2)                     | -19.48  | 0. (0-.)          | 0.999 |      |
|                                     | Tek tabakalı tirosit                 |         |                   | 0.114 |      |
|                                     | Tek tabakalı tirosit(1)              | 0.57    | 1.77(0.48-6.60)   | 0.395 |      |
|                                     | Tek tabakalı tirosit(2)              | -0.55   | 0.58(0.16-2.13)   | 0.412 |      |
|                                     | Tek tabakalı tirosit(3)              | -1.41   | 0.24(0.54-1.10)   | 0.066 |      |
|                                     | Girdap dizilim                       |         |                   | 0.363 |      |
|                                     | Girdap dizilim(1)                    | 1.09    | 2.97(0.66-13.23)  | 0.154 |      |
|                                     | Girdap dizilim(2)                    | 22.35   | 5.07E+09 (0-.)    | 0.998 |      |
|                                     | Vasküler yapı etrafında dizilim      |         |                   | 0.734 |      |
|                                     | Vasküler yapı etrafında dizilim(1)   | -0.85   | 0.43(0.05-3.57)   | 0.432 |      |
|                                     | Vasküler yapı etrafında dizilim(2)   | 35.52   | 2.68E+15(0-.)     | 0.998 |      |
|                                     | Araba tekerleği tarzında dizilim     |         |                   | 0.676 |      |
|                                     | Araba tekerleği tarzında dizilim (1) | 0.80    | 2.23(0.38-13.20)  | 0.376 |      |
|                                     | Araba tekerleği tarzında dizilim (2) | 20.60   | 8.83E+08 (0-.)    | 0.999 |      |
|                                     | Makrofolikül                         |         |                   | 0.075 |      |
|                                     | Makrofolikül (1)                     | 1.06    | 2.89(0.89-9.37)   | 0.078 |      |
|                                     | Makrofolikül (2)                     | 0.17    | 1.19(0.31-4.59)   | 0.8   |      |
|                                     | Makrofolikül (3)                     | -0.82   | 0.44(0.096-2.02)  | 0.29  |      |
|                                     | Soluk kromatin                       |         |                   | 0.138 |      |
|                                     | Soluk kromatin(1)                    | 1.00    | 2.73(0.73-10.23)  | 0.137 |      |
|                                     | Soluk kromatin(2)                    | 1.96    | 7.12(1.18-42.99)  | 0.032 |      |
|                                     | Soluk kromatin(3)                    | 2.26    | 9.59(0.38-242.15) | 0.17  |      |
|                                     | Periferik nükleol                    |         |                   | 0.859 |      |
|                                     | Periferik nükleol(1)                 | -0.20   | 0.82(0.03-24.08)  | 0.907 |      |
|                                     | Periferik nükleol(2)                 | -1.12   | 0.33(0.01-18.08)  | 0.585 |      |
|                                     | Nükleer boyut                        |         |                   | 0.448 |      |
|                                     | Nükleer boyut(1)                     | -0.71   | 0.49(0.15-1.60)   | 0.239 |      |
|                                     | Nükleer boyut(2)                     | -1.47   | 0.23(0.04-1.42)   | 0.114 |      |
|                                     | Nükleer boyut(3)                     | -1.21   | 0.30(0.01-12.61)  | 0.527 |      |
|                                     | Çentik                               |         |                   | 0.709 |      |
|                                     | Çentik(1)                            | 0.64    | 1.90(0.57-6.33)   | 0.296 |      |
|                                     | Çentik(2)                            | 0.13    | 1.14(0.21-6.26)   | 0.883 |      |
|                                     | Çentik(3)                            | 0.68    | 1.97(0.07-56.13)  | 0.692 |      |
|                                     | Dörtte birden küçük inklüzyon        |         |                   | 0.953 |      |
|                                     | Dörtte birden küçük inklüzyon (1)    | -0.48   | 0.62(0.09-4.26)   | 0.628 |      |
|                                     | Dörtte birden küçük inklüzyon (2)    | 0.50    | 1.65(0.04-74.7)   | 0.798 |      |
|                                     | Dörtte birden küçük inklüzyon(3)     | 19.71   | 3.62E+08(0-.)     | 0.999 |      |
|                                     | Dörtte birden büyük inklüzyon        |         |                   | 0.995 |      |
|                                     | Dörtte birden büyük inklüzyon (1)    | 0.13    | 1.14(0.08-16.14)  | 0.924 |      |
|                                     | Dörtte birden büyük inklüzyon (2)    | 21.53   | 2.25E+09 (0-.)    | 0.999 |      |
|                                     | Ovalleşme                            |         |                   | 0.995 |      |
|                                     | Ovalleşme(1)                         | -0.14   | 0.87(0.03-2.45)   | 0.79  |      |
|                                     | Ovalleşme(2)                         | -0.10   | 0.91(0.18-4.73)   | 0.909 |      |
|                                     | Ovalleşme(3)                         | 19.57   | 3.16E+08(0-.)     | 0.999 |      |
|                                     | Üst üste binme                       |         |                   | 0.431 |      |
|                                     | Üst üste binme(1)                    | -0.68   | 0.51(0.18-1.46)   | 0.21  |      |
|                                     | Üst üste binme(2)                    | 0.15    | 1.16(0.27-4.99)   | 0.842 |      |
|                                     | Üst üste binme(3)                    | -1.07   | 0.34(0.03-4.21)   | 0.403 |      |
|                                     | Onkositte kontur düzensizliği        |         |                   | 0.039 |      |
|                                     | Onkositte kontur düzensizliği(1)     | 2.63    | 13.85(2.23-85.82) | 0.005 |      |
|                                     | Onkositte kontur düzensizliği(2)     | 1.57    | 4.82(0.33-70.93)  | 0.251 |      |
|                                     | Onkositte kontur düzensizliği(3)     | 20.45   | 7.63E+08(0-.)     | 0.998 |      |
|                                     | Alan Ort                             | 0.01    | 1.01(0.89-1.04)   | 0.785 |      |
|                                     | Sabit                                | -1.74   | 0.18              | 0.245 |      |

n = 204; -2 Log likelihood= 159.368. Cox Snell R<sup>2</sup>= 0.454. Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0.605. Omnibus test  $\chi^2=123.36$ , p=0.001. Tüm patolojik değişkenler için referans kategori=0. Method: \*\* Standart(Enter)Yöntemi, Doğruluk: %81.4. Duyarlılık:%79 Seçicilik: %84

Böylece, özellik seçimi yöntemi olarak YEM analizi yanında LR yöntemi de uygulanmıştır. Tüm senaryolara göre karar destek modellerine alınacak değişkenler belirlenmiştir. Böylece her bir senaryo sonucunda elde edilen değişkenler kullanılarak NB, DVM ve KA yöntemi algoritmaları ile karar destek modelleri geliştirilme kısmına geçilmiştir.

**Tablo 37.** LR analizi ile karar destek modelleri ve performansları.

| Özellik Seçimi Yöntemi | Değişkenler       | Performans Kriteri | Karar Destek Modelleri |             |             |             |      | Karar Ağacı |
|------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|
|                        |                   |                    | NB Modeli              | DVM Modeli  |             |             |      |             |
|                        |                   |                    |                        | 1           | 2           | 3           | 4    |             |
| LR ile Özellik Seçimi  | Klinik *          | Duyarlılık         | 0.60                   | 0.67        | 0.60        | 0.70        | 0.60 | 0.23        |
|                        |                   | Seçicilik          | 0.39                   | 0.32        | 0.77        | 0.32        | 0.84 | 0.57        |
|                        |                   | Doğruluk           | 0.49                   | 0.49        | 0.69        | 0.50        | 0.72 | 0.33        |
|                        | Patoloji *        | Duyarlılık         | 0.70                   | <b>0.70</b> | <b>0.70</b> | 0.70        | 0.47 | 0.065       |
|                        |                   | Seçicilik          | 0.90                   | <b>0.94</b> | <b>0.94</b> | 0.77        | 1    | 0.33        |
|                        |                   | Doğruluk           | 0.80                   | <b>0.82</b> | <b>0.82</b> | 0.74        | 0.74 | 0.20        |
|                        | Tüm Değişkenler*  | Duyarlılık         | 0.67                   | 0.63        | 0.67        | <b>0.73</b> | 0.43 | 0.10        |
|                        |                   | Seçicilik          | 0.90                   | 0.94        | 0.94        | <b>0.81</b> | 1    | 0.43        |
|                        |                   | Doğruluk           | 0.77                   | 0.79        | 0.80        | <b>0.77</b> | 0.72 | 0.26        |
|                        | Tüm Değişkenler** | Duyarlılık         | 0.70                   | 0.63        | <b>0.73</b> | 0.73        | 0.47 | 0.26        |
|                        |                   | Seçicilik          | 0.87                   | 0.77        | <b>0.90</b> | 0.87        | 0.97 | 0.4         |
|                        |                   | Doğruluk           | 0.79                   | 0.71        | <b>0.82</b> | 0.80        | 0.72 | 0.33        |

NB: Naive Bayes, Çekirdek Fonksiyonlar: 1: Lineer, 2: Radial, 3: Sigmoid, 4: Polinomial, Metot \*: Backward LR, \*\*: Enter

Tablo 37'ye göre, LR analizi ile geliştirilen en başarılı karar destek modellerinin performansları; tüm değişkenler ile kurulan model için %73 duyarlılık ve %90 seçicilik, sadece patolojik değişkenler ile kurulan model için %70 duyarlılık ve %94 seçicilik olarak elde edilmiştir.

YEM analizi sonucu elde edilen performans ölçütleri ise senaryo 1 ve senaryo 2 için sırasıyla %40 duyarlılık %97 seçicilik ile %70 duyarlılık %94 seçicilik değerleri olarak elde edilmiştir.

YEM ile yapılan karar destek modellerinde en iyi sonuç, senaryo 2 (veri setinin %40 ile %60 olarak ayrıldığı durumda yapılan YEM analizi sonucu) durumunda hesaplanan %70

duyarlılık %94 seçicilik performansı ile DVM yöntemi algoritması (çekirdek fonksiyonu: radial) ile elde edilmiştir.

LR analizi ile yapılan karar destek sistemlerinde en iyi sonuç ise, hipotez testleri sonucunda anlamlı çıkan tüm değişkenlerle kurulan model sonucunda, %73 duyarlılık %90 seçicilik performansı ile yine DVM yöntemi algoritması (çekirdek fonksiyonu: radial) ile elde edilmiştir.

Böylece özellik seçimi yöntemlerinden model uyum iyiliği en yüksek olan senaryo üzerinden elde edilen değişkenler ile performans ölçütleri en yüksek olan karar destek modeli belirlenmiştir.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid nodülleri toplumda yaklaşık %50-60 oranda görülebilen lezyonlar olup takip kriterleri, genelde hastanın öyküsü, tiroid hormon düzeyleri, görüntüleme özellikleri ve biyopsi sonuçlarına dayanır. Tiroid nodüllerine ince iğne aspirasyonu biyopsisi uygulaması, tiroid kanserinin tanısında ve lezyonların ilk değerlendirmesinde altın standart test olarak kabul edilmektedir. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından tiroid sitopatolojisini rapor eden Bethesda sistemi tanımlanmıştır. KTÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi, Tıbbi Patoloji ve Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalları iş birliği ile gerçekleştirilen bu çok disiplinli çalışmada, Bethesda sistemine göre AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodüllerinin, ameliyat öncesi belirtilen değişkenler kullanılarak benign/malign sınıflandırılması için makine öğrenmesi yöntemleri ile akıllı bir klinik karar destek sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk basamağında eksik verilerin analizi ve değişkenler bazında, tanımlayıcı istatistikleri analiz edilmiştir. Yapılan hipotez testleri sonucunda tanı grubu üzerinde klinik değişkenlerden TSH ve komponent değişkenleri, sitopatolojik değişkenlerden hemosiderin yüklü histiosit, girdap dizilim varlığı, araba tekerleği tarzında dizilim, dörtte birden küçük inkluzyon, nükleol belirginliği, soluk kromatin, onkositte nükleer irileşme, poikilositoz, sulu kolloid, koyu kolloid, nükleer boyut, onkositte kontur düzensizliği, papiller yapı, çentik, tek tabakalı tiroisit, makrofolikül değişkenleri ve morfometrik değişkenlerden, alan ortalama, alan ranj, alan standartsapma, çap ranj, çap ortalama, çapmedyan, çevre ortalama değişkenleri istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Hipotez testleri sonucunda, tanı sınıfları üzerinde etkili olan değişkenler özellik seçimi analizlerinde ayrıca incelenmiştir. Açıklayıcı faktör analizi, doğrulayıcı faktör analizi ve YEM analizleri yapılmış ve değerlendirilmiştir. Bunların sonucunda, özellik seçimi senaryolarına göre model uyumu en yüksek olan değişkenler, en son aşamada karar destek sistemi modellerinin girdisini oluşturmuştur. Bununla birlikte, tüm veri seti değişkenleri, sadece klinik ve sadece patoloji değişkenlerine ait karar destek sistemleri de geliştirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

Epidemiyolojide gözlemsel çalışmaların raporlanmasını güçlendirmek amacıyla STROBE kriterleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışma, STROBE kontrol listesindeki maddeler göz önüne alınarak raporlanmıştır (86).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde tiroid nodüllerinin karakteri genellikle iyi huylu olmasına rağmen, vakaların %35'ine tekabül eden ve bireysel özellikler veya yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma, ailenin tiroid kanseri öyküsü gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir (17-37). Yine yapılan çalışmalarda kadınlardaki görülme oranı erkeklerden belirgin olarak daha fazla olup çalışmadan elde edilen sonuçları desteklemektedir (3,11). Yine çalışmada istatistik olarak anlamlı bulunan değişkenlerden “nükleer boyut” değişkeni Korede 2016 yılında AUS tanısı alan tiroid nodülleri üzerinde yapılan çalışmada anlamlı bulunmuş ve bu çalışmayı desteklemektedir (44).

İstanbul'da, 2020 yılında, AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodülleri üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin, tiroid nodüllerine ait nodül dansitesi (hiperekoik, izoekoik, izohipoekoik) durumu, kalsifikasyon ve nodül natürü (kistik, solid, kistik solid), ve halo değişkenlerinin malignite üzerinde istatistik olarak anlamlı bulunamadı. Yine kalsifikasyon değişkeni ile kenar düzensizliği değişkenlerini istatistik olarak anlamlı bulundu ve sonuçlar bu çalışmayı desteklemektedir ( $p < 0.005$ ) (45). 2016 yılında Çin'de yapılan çalışmada, benign/ malign tiroid nodülleri üzerinde üç gen (DPP4, SCG5 ve CA12) ekspresyonunu ölçen yeni bir tanı testi, tiroid karsinomu değerlendirmesinde umut verdiğini göstermiştir. Bu çalışmada, tiroid nodülleri üzerinde 25 parametre (demografik, klinik ve USG verileri) ve üç gen (DPP4, SCG5 ve CA12) ekspresyonu kullanılarak tanı sistemi geliştirilmiştir. İki farklı hastaneden elde edilen 913 hasta verisi üzerinde, rastgele orman yöntemi ile yapılan özellik seçiminde yedi parametre (yaş, fizik muayenede sert nodüller, düzensiz nodul morfolojisi, hipoejojenik nodül, kalsifikasyon veya mikrokalsifikasyonlu nodül, kist lezyon oluşumu, nodülün belirsiz sınırları) istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ve bu çalışmayı desteklemektedir (15).

Saini ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları çalışmada, 29'u benign, 32'si malign olmak üzere 61 nodüle ait sitolojik özellikleri kullanarak AUS/FLUS malignite riskini tahmin etmek için, eğitim seti 41 (Malign:21, Benign: 20), validasyon seti dokuz ve test seti 11 olmak üzere kısıtlı sayıda örnekten oluşan bir yapay sinir ağı (YSA) modeli geliştirmişlerdir. Modelin performans ölçütü olarak AUC: 1 değerini elde etmişlerdir (32). Bu çalışma, sitolojik değişkenler ve yapay zeka kullanımı konusunda bu çalışmayı desteklemektedir. Yapılan tez çalışmasının üstünlüğü ise örneklem sayısının (204 nodül) daha fazla olması ve klinik değişkenlerin de modele dahil edilmesi olarak ifade edilebilir.

Lei Chen ve arkadaşlarının, 2022 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise, Bethesda üç ve dördüncü sınıfta tanılanan 180 tiroid nodülü üzerinde USG değişkenlerine makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak malignite durumu tespit edilmeye çalışıldı. En başarılı modelin DVM yöntemi ile benign nodülleri sınıflandırdığı ve böylece cerrahi eksizyonunun önlenebileceğine dair bir yol önerilmiştir (33). Bu çalışma, yapılan tez çalışmasını desteklemektedir.

Bu çalışmanın kısıtlamaları ise, daha az sayıda tiroid nodülü ile analiz yapılması, tahmin modelinde AUS/FLUS hastalarının yanında Bethesda dördüncü sınıfa ait hastaların olması ve geliştirilen modelde morfometrik ölçümlerin dikkate alınmamasıdır.

Tiroid kanserlerinde karar vermenin en karmaşık olduğu hasta grubu Bethesda sisteminin üçüncü kategorisindeki AUS/FLUS hastalarıdır (2). Bu nedenle araştırmanın hedefi AUS/FLUS tanısı alıp modelin validasyonu için gerekli olan ameliyat olmuş hasta grubudur. Literatürde, AUS/FLUS hastalarında, malignite riskinin %10-30 aralığında olduğu görülmektedir (5). Yapılan çalışmada bu oran %48.1 olarak elde edilmiştir. Bu durumun, çalışmanın tiroid nodüllerinde endemik bir bölge olan Doğu Karadeniz Bölgesi hastaları üzerinde gerçekleştirilmesi ve çok sayıda AUS/FLUS hastası içerisinde sadece ameliyat olanlar üzerinde yapılmış olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Böylece çalışmanın, bu karmaşık hasta grubu üzerinde literatüre önemli katkısı olacağı düşünülmektedir.

Tiroid nodüllerinin sınıflandırılması ve malignite olasılıklarının değerlendirilmesi üzerine geliştirilen karar destek sistemleri ise literatürde oldukça sınırlıdır. Tiroid nodülleri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde YEM analizine literatürde rastlanmamıştır. Ayrıca, Bethesda sisteminin üçüncü kategorisi olan AUS/FLUS hastaları üzerinde YEM ve makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak geliştirilen bir karar destek modeli çalışmasına da literatürde rastlanmamıştır. Bununla birlikte, veri setinde yer alan hem klinik hem de patolojik değişkenlerin kullanılması da çalışmanın gücünü arttırmaktadır.

Çalışmada, açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi için bölünen veri setleri ile oluşturulan senaryo sonuçları değerlendirildiğinde en başarılı sonuçların AFA için %40, DFA için %60 oranında bölünerek geliştirilen veri setlerinden elde edildiği görülmüştür. YEM çalışmalarında bu oranın gözetilerek çalışmanın dizayn edilmesi bu çalışmanın önemli sonuçlarındandır ve literatürü desteklemektedir (46).

Tiroid nodüllerinin sınıflandırılması ve malignite olasılıklarının değerlendirilmesi üzerine geliştirilen karar destek modelleri ise oldukça zayıftır (18-24). Özellikle AUS/FLUS hastaları üzerinde YEM kullanılarak geliştirilen bir karar destek sistemine rastlanmamıştır.

Ayrıca, yapılan çalışmada, klinikte cerrahi öncesi benign/malign durumu oldukça zor değerlendirilebilen AUS/FLUS tanısı alan nodüllere ilişkin bir karar destek sistemi geliştirilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda, klinik karar destek sistemlerinin etkin karar verme, hastalık yönetimi, yanlış ilaç kullanımının önüne geçilmesi, tıbbi hataların önlenmesi konularında genellikle olumlu yönde katkılar sağladığı görülmektedir.

Ancak olumlu bulgular yanında, bu sistemlerin kullanılmasıyla birlikte birtakım sorunlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunlardan bazıları; tıbbi verilerin karmaşıklığına bağlı olarak ortaya çıkan tasarım hataları, klinik uygulamalarla sistemin entegrasyonun sağlanamaması, her uygulamadan başarılı sonuç alınamaması, doktorların genellikle sistemi kullanma yönünde gönülsüz bir tutum sergilemeleri, örtüklük ve güvenlik konuları, sistemlerin avantajları/dezavantajları konusunda bilgi eksikliği ve ortaya çıkan yeni yazılım, donanım ve personel eğitim masraflarıdır. Bu çalışmanın kısıtlılığı değerlendirildiğinde, retrospektif veri kullanıldığından eksik veri oranı fazla olan değişkenler çıkarılmıştır. Bununla birlikte, veri sayısı da kayıtlar doğrultusunda kısıtlanmıştır. Ayrıca modellerin performans değerlendirilmesinde bu çalışmada kullanılan duyarlılık, seçicilik ve doğruluk metriklerine ilaveten pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri, F1 skor ve Mathews korelasyon katsayısı vb. ölçütlerinin kullanımı ile daha detaylı bilgiler elde edilebilir. Böylece yapılan çalışma bir prototip olarak düşünülebilir ve ileri de daha fazla veri kullanılarak geliştirilebilir. Bu bağlamda, benzer çalışmalara da ışık tutması açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, İİAB yardımıyla tiroid nodüllerinden alınan numunelerden Bethesda sisteminde AUS/FLUS (3.kategori) tanısı alan hastaların ameliyat öncesi tiroid malignite riskini belirlemek ve anlamlı çıkan parametreler yardımı ile koruyucu/önleyici bir klinik karar destek sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen başarılı karar destek modelleri; tüm değişkenler için %73 duyarlılık ve %94 seçicilik, sadece patolojik değişkenler için %70 duyarlılık ve %81 seçicilik, YEM analizi sonucu elde edilen senaryo 1 ve senaryo 2 için sırasıyla %40 duyarlılık, %97 seçicilik ve %70 duyarlılık, %94 seçicilik değerleri elde edilmiştir. Ayrıca, LR analizi ile geliştirilen modellerde ise en iyi sonuç, hipotez testleri

sonucunda anlamlı çıkan tüm değişkenlerle kurulan modelde %73 duyarlılık, %90 seçicilik performansı ile yine DVM yöntemi (çekirdek fonksiyonu: Radial) ile elde edilmiştir. Sonuç olarak, AUS/FLUS tanısı alan tiroid nodülü hastaları için ameliyat öncesi, YEM analizi ile senaryo 1 sonucunda belirlenen değişkenlerle geliştirilen karar destek modeli kullanılarak benign nodüller %97 doğrulukla belirlenebilmektedir. Bu bağlamda, klinik karar destek sistemi ile benign olarak belirlenen hastalar için gereksiz ameliyatlara azaltılabilir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Güney E (2008).Tiroid neoplazmları. Güney E (Ed.), Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. İyışler matbaacılık Ltd. Şti, İstanbul; Sayfa: 93-104.
2. Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S (2007). Temel Patoloji. Güneş Kitabevi, Ankara; Sayfa: 757-66.
3. Cibas ES, Ali SZ (2009). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 19(11): 1159-1165.
4. Ali SZ, Cibas ES (2010). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 2nd ed. Springer, New York.
5. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. Journal of endocrinological investigation 33(5): 287-291.
6. Türkyılmaz S, Uluşahin M, Çelebi B, Çekiç AB, Mungan S, Kucuktulu U, Tasdelen A, Güner A, Cinel A(2017). Thyroid nodules classified as atypia or follicular lesions of undetermined significance deserve further research: analysis of 305 surgically confirmed nodules. Cytopathology 28(5): 391-399.
7. Bayır Ö, Polat R, Saylam G, Öcal B, Çakal E, Delibaşı T, Korkmaz MH(2015). The principles of differentiated thyroid cancer surgery and anesthesia in pregnancy: three case reports. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi: KBB = Journal of Ear, Nose, and Throat 25(6) : 350-356.
8. Çağlı S, Yüce İ, Bayram A, Güney E (2008). Tiroid kitleleri: 131 olgunun değerlendirilmesi. The Turkish Journal of Ear Nose and Throat 18(5): 289-293.
9. Haksever M (2014). Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi ve sitopatolog klinisyen iletişimi. Kocatepe Tıp Dergisi 15(3): 349-354.
10. Akpolat İ (2012). Tiroit hastalıklarında patolojik değerlendirme. Journal of Experimental and Clinical Medicine 29(4):337-348.
11. Şahin D (2014). Tiroid Sitopatolojisinde Konvansiyonel Sitoloji - Sıvı Bazlı Sitoloji Yöntemlerinin Karşılaştırması. Yan dal uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, İstanbul.

12. Ayaz G (2018). Bethesda kategori III olgularının sitopatolojik alt gruplara ayrılması ve malignite risklerinin belirlenmesi. Doktora tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
13. DeMay RM (2012). The Art & Science of Cytopathology. 2nd ed. IL: ASCP Press, Chicago; Page: 839-963.
14. Baloch ZW, Livolsi VA (2006). The Thyroid Gland. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi, Wick MR (Ed.), Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th edition. Elsevier Inc. Philadelphia: 2119-2148.
15. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, Abati A (2008). The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. Cytojournal 7: 5-6.
16. Cibas ES, Ali SZ (2009). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA.
17. Redman R, Yoder BJ, Massoll NA (2006). Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. Thyroid 16: 1003-1008.
18. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI (2016). Bethesda categorization of thyroid nodule cytology and prediction of thyroid cancer type and prognosis. Thyroid 26(2): 256-61. doi: 10.1089/thy.2015.0376.
19. Sharpe PK, Solberg HE, Rootwelt K, Yearworth M (1993). Artificial neural networks in diagnosis of thyroid function from in vitro laboratory tests. Clinical Chemistry 39(11): 2248-2253.
20. Liu YI, Kamaya A, Dessier TS, Rubin DL (2011). A bayesian network for differentiating benign from malignant thyroid nodules using sonographic and demographic features. American Journal of Roentgenology 196(5) : 598-605.
21. Ouyang FS, Guo BL, Ouyang LZ, Liu ZW, Lin SJ, Meng W, Yang SM (2019). Comparison between linear and nonlinear machine-learning algorithms for the classification of thyroid nodules. European Journal of Radiology 113: 251-257.
22. Prochazka A, Gulati S, Holinka S, Smutek D (2019). Patch-based classification of thyroid nodules in ultrasound images using direction independent features extracted by two-threshold binary decomposition. Computerized Medical Imaging and Graphics 71: 9-18.

23. Girardi FM, Silva LMD, Flores CD (2019). A predictive model to distinguish malignant and benign thyroid nodules based on age, gender and ultrasonographic features. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 85(1): 24-31.
24. Zheng B, Liu J, Gu J, Du J, Wang L, Gu S, Lu H (2016). Classification of benign and malignant thyroid nodules using a combined clinical information and gene expression signatures. *PloS one* 11(10): e0164570.
25. Cavaleiro BG, Leite AKN, de Matos LL, Miazaki AP, Ientile JM, Kulcsar MAV, Cernea CR (2018). Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV: retrospective data from a tertiary center. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 16: 1.
26. Ali SZ, Cibas ES (2012). The Bethesda System for Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria and Explanatory Notes. *Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi Tanımlar, Kriterler ve Açıklayıcı Notlar*. Çeviren: Önder S, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, 37-46.
27. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK (2007). Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathology* 111(6): 508-516.
28. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M, Michael CW, Wang H, Wells SA. Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36(6): 442-8.
29. Harman E, Kocabaş GÜ, Can H (2014). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde klinik, ultrasonografik ve sitopatolojik bulguların yeri. *Turkish Journal Of Family Medicine And Primary Care* 8: 2.
30. Roach JC, Heller KS, Dubner S (2002). The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128(3): 263-7.
31. Mazzawi SJ, Rosen G, Luboshitzky R (2009). Management of benign thyroid nodules based on the findings of fine-needle aspiration. *J Otolaryngol* 29(2): 95-7.
32. Saini T, Saikia UN, Dey P (2022). An artificial neural network for the prediction of the risk of malignancy in category III Bethesda thyroid lesions. *Cytopathology* 00: 1–7. doi: 10.1111/cyt.13180.

33. Chen L, Chen M, Li Q, Kumar V, Duan Y, Wu KA, Pierce TT, Samir AE (2022). Machine learning-assisted diagnostic system for indeterminate thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 48(8): 1547-1554. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.03.020.
34. Alpar R (2016). Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik. Dördüncü baskı. Detay yayıncılık, Ankara; Sayfa: 607-610
35. Shao Q (2002). Maximum likelihood estimation for generalised logistic distributions. *Communications in Statistics - Theory and Methods* 31(10): 1687-1700, doi: 10.1081/STA-120014908
36. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB (2007). Using multivariate statistics. MA: Pearson, Boston: 481-498.
37. Akyüz HE (2018). Yapı geçerliliği için doğrulayıcı faktör analizi: Uygulamalı bir çalışma. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 7(2): 186-198.
38. Dimensionality Reduction Using Factor Analysis (2022). Introduction [online]. Available from : <https://medium.com/@chiranjit7/dimensionality-reduction-using-factor-analysis-8aa754465afc>. [Accessed 16 December 2022].
39. Sayın A (2014). Klasik test kuramı ve madde tepki kuramına göre kestirilen parametrelerle sınırlandırılan yapısal eşitlik modellerinin uyum indekslerinin karşılaştırılması. Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara
40. Newgard CD, Haukoos JS (2007). Advanced statistics: missing data in clinical research—part 2: multiple imputation. *Academic Emergency Medicine* 14(7): 669-678. doi: 10.1197/j.aem.2006.11.038
41. Özdamar K (2017). Ölçek ve Test Geliştirme Yapısal Eşitlik Modellemesi: Ibm, Spss, Ibm Spss Amos ve Minitab Uygulamalı. Nisan Kitabevi; Eskişehir; Sayfa: 202-215
42. Harrington D (2009). Confirmatory Factor Analysis. Oxford University Press, New York; Page: 78-80.
43. Albright JJ, Park HM (2009). Confirmatory factor analysis using amos, LISREL, Mplus, SAS/STAT CALIS. IUScholarWorks [online]. Available from: <https://scholarworks.iu.edu/dspace/handle/2022/19736>. [Accessed 16 Dec 2022].
44. Büyüköztürk Ş (2002). Faktör analizi: temel kavramlar ve ölçek geliştirmede kullanımı. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi* 32(32): 470-483.
45. Çokluk Ö, Şekercioğlu G, Büyüköztürk Ş (2012). Sosyal Bilimler İçin Çok Değişkenli İstatistik: SPSS ve LISREL Uygulamaları. Altıncı baskı. Pegem Akademi, Ankara; 251-332.

46. Aytaç M, Öngen B (2012). Doğrulayıcı faktör analizi ile yeni çevresel paradigma ölçeğinin yapı geçerliliğinin incelenmesi. *İstatistikçiler Dergisi: İstatistik ve Aktüerya* 5(1): 14-22.
47. Kaya Ş (2014). Yapısal eşitlik modellemesi: Baş dönmesi, kaygı ve bedensel duyumları abartma ilişkisi. Doktora tezi, Uludağ Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü, Ekonometri Anabilim Dalı, Bursa.
48. Hayme S (2015). Ölçme Eşdeğerliğinin Çoklu Grup Uygulamaları ve Rasch Analizi ile Değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.
49. Byrne BM (2013). *Structural Equation Modeling With Mplus: Basic Concepts, Applications, And Programming*. 1st ed. Routledge, New York: 50-55.
50. Albayrak M (2022). Sigara bağımlılığında genetik-çevre etkileşiminin araştırılması. Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon.
51. Kamcı EV (2017). Konjoint ve yapısal eşitlik modeli ile marka beğeni skoru ölçeğinin oluşturulması. Yüksek lisans tezi, İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstatistik Anabilim Dalı, İstanbul.
52. Raykov T, Marcoulides GA (2012). *A first course in structural equation modeling*. 2nd ed. Routledge, London; Page:147-153.
53. Teo T, Tsai LT, Yang CC (2013). Application Structural Equation Modeling (SEM) in Educational Research. In: Khine MS (Ed.), *Application of Structural Equation Modeling in Educational Research and Practice. Contemporary Approaches to Research in Learning Innovations*. SensePublishers, Rotterdam; Pages: 3-21.
54. Bayram N (2010). *Yapısal Eşitlik Modellemesine Giriş Amos Uygulamaları*. Ezgi Kitabevi, İstanbul; Sayfa: 3-18.
55. Lei PW, Wu Q (2007). Introduction to structural equation modeling: Issues and practical considerations. *Educational Measurement: Issues and Practice* 26(3): 33-43.
56. Kelloway EK (1995). Structural equation modelling in perspective. *Journal of Organizational Behavior* 16(3): 215-224.
57. Hoyle RH (2012). *Handbook of Structural Equation Modeling*. Guilford Press, New York; Pages: 7-15.
58. Şimşek ÖF (2020). Temel kavramlar ve uygulama alanları. *Yapısal Eşitlik Modellemesi'ne Giriş. Temel İlkeler ve LISREL Uygulamaları*, 54-62.

<https://www.yapisalesitlik.com/yay%C4%B1nlar%C4%B1m>. [Erişim Tarihi 19 Aralık 2022].

59. Williams LJ, Bozdogan H, Aiman-Smith L (1996). Inference problems with equivalent models. In: Marcoulides AG, Schumacker RE (Eds.), *Advanced Structural Equation Modeling: Issues And Techniques*. Psychology Press, New Jersey, Pages: 279-284.
60. Yardımcı A (2016). Yapısal eşitlik modellemesi ve pazar araştırmalarında kullanımı. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ekonometri Anabilim Dalı, İstanbul.
61. Kaya Ş, Aytaç M, Bayram N (2016). Yapısal eşitlik modellemesi ile baş dönmesi, kaygı ve bedensel duyuları abartma arasındaki ilişkilerin analizi. *Sosyal Bilimler Araştırma Dergisi* 4(2): 65-75.
62. Dursun Y, Kocagöz E (2010). Yapısal eşitlik modellemesi ve regresyon: Karşılaştırma bir analiz. *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 35: 1-17.
63. Mueller RO, Hancock GR (2008). Best practices in structural equation modeling. In: Osborne, JW (Ed.), *Best Practices in Quantitative Methods*. Sage, United States of America, Pages: 488-508.
64. Andy F (2009). *Discovering statistics using SPSS*. 3rd ed. Sage Publications, London; Pages: 264-316.
65. Şenel S, Alatlı B (2014). Lojistik regresyon analizinin kullanıldığı makaleler üzerine bir inceleme. *Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology* 5(1): 35-52.
66. Alpar R (2013). *Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Yöntemler*. Dördüncü Baskı. Detay Yayıncılık, Ankara; Sayfa: 637-680.
67. Özata M, Aslan Ş (2004). Klinik karar destek sistemleri ve örnek uygulamalar. *Kocatepe Tıp Dergisi* 5(1): 11-17.
68. Probel (2022). Klinik karar destek sistemi. [http://www.probel.com.tr/cozumler/klinik-karar-destek-sistemi/#:~:text=Klinik%20karar%20destek%20sistemleri%20\(KKDS,medikal%20bilgiyle%20ilgilenen%20bilgisayar%20sistemleridir](http://www.probel.com.tr/cozumler/klinik-karar-destek-sistemi/#:~:text=Klinik%20karar%20destek%20sistemleri%20(KKDS,medikal%20bilgiyle%20ilgilenen%20bilgisayar%20sistemleridir). [Erişim Tarihi 19 Aralık 2022]
69. Buçan Kırkır İ (2017). Kalp krizi karar destek sistemi. Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon.

70. Balaban ME, Kartal E (2015). Veri Madenciliği ve Makine Öğrenmesi Temel Algoritmaları ve R Dili ile Uygulamaları. İkinci baskı. Çağlayan Kitabevi, İstanbul; Sayfa: 15-54.
71. Erdiñç Uzun (2022). Naive Bayes classifier. [https://erdincuzun.com/makine\\_ogrenmesi/naive-bayes-classifier/](https://erdincuzun.com/makine_ogrenmesi/naive-bayes-classifier/). [Eriřim Tarihi 19 Aralık 2022].
72. Vikipedi (2022). Naive Bayes sınıflandırıcısı. [https://tr.wikipedia.org/wiki/Naive\\_Bayes\\_s%C4%B1n%C4%B1fland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1s%C4%B1](https://tr.wikipedia.org/wiki/Naive_Bayes_s%C4%B1n%C4%B1fland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1s%C4%B1). [Erişim tarihi 19 Aralık 2022].
73. Naive Bayesian (2022). Algorithm. [https://www.saedsayad.com/naive\\_bayesian.htm](https://www.saedsayad.com/naive_bayesian.htm). [Accessed 19 Aralık 2022].
74. Cortes V, Cortes C, Vapnik V (1995). Support-vector networks. Machine Learning, 20(3) : 273-297.
75. Wikimedia Commons (2020). Svm Max Sep Hyperplane With Margin. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Svm\\_max\\_sep\\_hyperplane\\_with\\_margin.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Svm_max_sep_hyperplane_with_margin.png). [Accessed 19 December 2022]
76. Qi Z, Tian Y, Shi Y (2013). Robust twin support vector machine for pattern classification. Pattern Recognition 46(1): 305-316.
77. Tolun S (2008). Destek vektör makineleri: Banka başarısızlığının tahmini üzerine bir uygulama. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, İstanbul.
78. Kavzoğlu T, Çölkesen İ (2010). Destek vektör makineleri ile uydu görüntülerinin sınıflandırılmasında kernel fonksiyonlarının etkilerinin incelenmesi. Harita Dergisi 144(7): 73-82.
79. Lantz B (2019). Machine Learning With R. 3 rd ed. Packt Publishing, Birmingham UK; Pages: 1-27.
80. Yılmaz Akşehirli Ö, Ankaralı H, Aydın D, Saraçlı Ö (2013). Tıbbi tahminde alternatif bir yaklaşım: Destek vektör makineleri. Türkiye Klinikleri Journal of Biostatistics 1: 19-28.
81. Berry MJA, Linoff GS (2000). Mastering Data Mining: The Art and Science of Customer Relationship. 1st ed. Wiley Computer Publishing, New York; Pages: 111-119.
82. msHOWTO (2020). Veri Madenciliği'nde Karar Ağaçları [online]. <https://www.mshowto.org/veri-madenciliginde-karar-agaclari.html>. [Erişim Tarihi 20.12.2022].

83. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ (2017). Classification and regression trees. Routledge, New York; Pages: 20-25.
84. Classification of data using decision tree [C50] and regression tree [rpart] methods (2022). Available from: [http://mercury.webster.edu/aleshunash/R\\_learning\\_infrastructure/Classification%20of%20data%20using%20decision%20tree%20and%20regression%20tree%20methods.html#:~:text=unclassified%20data%20items,-,rpart,to%20generate%20a%20decision%20tree.](http://mercury.webster.edu/aleshunash/R_learning_infrastructure/Classification%20of%20data%20using%20decision%20tree%20and%20regression%20tree%20methods.html#:~:text=unclassified%20data%20items,-,rpart,to%20generate%20a%20decision%20tree.) [Accessed 20 December 2022].
85. Silahtaroglu G (2008). Veri Madenciliği. Papatya Yayınları, İstanbul; Sayfa: 46-59.
86. Babaoğlu AB, Tekindal M, Büyükuysal MÇ, Tözün M, Elmalı F, Bayraktaroğlu T, Tekindal MA (2021). Epidemiyolojide gözlemsel çalışmaların raporlanması: STROBE kriterlerinin Türkçe uyarlaması. Batı Karadeniz Tıp Dergisi 5(1): 86-93.



**EKLER**

## Ek 2. Hipotez Testleri Sonucunda Anlamlı Çıkan Değişkenlerin Korelasyonu

| Hipotez Testleri Sonucunda Anlamlı Çıkan Değişkenlerin Korelasyonu |        |        |       |         |        |         |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
|--------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|---------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-----|
| Değişken                                                           | X1     | X2     | X3    | X4      | X5     | X6      | X7     | X8     | X9      | X10     | X11    | X12    | X13    | X14    | X15    | X16    | X17    | X18   | X19   | X20    | X21    | X22    | X23    | X24 |
| X1                                                                 | 1      |        |       |         |        |         |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X2                                                                 | 0.1    | 1      |       |         |        |         |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X3                                                                 | -0.03  | 0.1    | 1     |         |        |         |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X4                                                                 | -0.3** | 0.01   | 0.01  | 1       |        |         |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X5                                                                 | 0.04   | -0.2** | -0.1  | -0.2**  | 1      |         |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X6                                                                 | -0.2*  | 0.03   | -0.1  | 0.4**   | -0.1   | 1       |        |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X7                                                                 | 0.07   | 0.05   | -0.1  | -0.3**  | 0.05   | -0.3**  | 1      |        |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X8                                                                 | 0.01   | 0.01   | -0.1  | -0.2**  | 0.21** | -0.15*  | 0.35** | 1      |         |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X9                                                                 | 0.05   | -0.03  | -0.1  | -0.3**  | 0.21** | -0.2**  | 0.24** | 0.18*  | 1       |         |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X10                                                                | -0.10  | -0.00  | -0.04 | 0.4**   | -0.16* | 0.29**  | -0.3** | -0.1   | -0.30** | 1       |        |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X11                                                                | 0.10   | 0.07   | 0.07  | -0.3**  | 0.07   | -0.1    | 0.2**  | 0.06   | 0.14    | -0.2**  | 1      |        |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X12                                                                | 0.09   | -0.01  | 0.01  | -0.5**  | 0.3**  | -0.4**  | 0.45** | 0.3**  | 0.41**  | -0.41** | 0.32** | 1      |        |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X13                                                                | 0.21** | 0.02   | -0.1  | -0.5**  | 0.24** | -0.5**  | 0.40** | 0.22** | 0.31**  | -0.46** | 0.24** | 0.62** | 1      |        |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X14                                                                | 0.23** | -0.01  | 0.07  | -0.4**  | 0.22** | -0.4**  | 0.43** | 0.3**  | 0.37**  | -0.43** | 0.21** | 0.62** | 0.61** | 1      |        |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X15                                                                | 0.08   | 0.06   | 0.07  | -0.5**  | 0.19** | -0.5**  | 0.44** | 0.26** | 0.330** | -0.40** | 0.21** | 0.66** | 0.57** | 0.71** | 1      |        |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X16                                                                | 0.2**  | 0.05   | -0.04 | -0.2**  | -0.05  | -0.13   | 0.27** | 0.06   | 0.03    | -0.23** | 0.28** | 0.22** | 0.33*  | 0.30** | 0.30** | 1      |        |       |       |        |        |        |        |     |
| X17                                                                | 0.2**  | -0.1   | 0.01  | -0.3**  | 0.2**  | -0.2**  | 0.12   | -0.01  | 0.10    | -0.2*   | 0.16*  | 0.2**  | 0.3**  | 0.3**  | 0.10   | 0.2**  | 1      |       |       |        |        |        |        |     |
| X18                                                                | 0.13   | -0.1   | 0.1   | -0.3**  | -0.04  | -0.2**  | 0.3**  | 0.18*  | 0.15*   | -0.3**  | 0.03   | 0.3**  | 0.4**  | 0.5**  | 0.3**  | 0.05   | 0.09   | 1     |       |        |        |        |        |     |
| X19                                                                | 0.07   | -0.1   | -0.1  | -0.2**  | 0.13   | -0.3**  | 0.4**  | 0.3**  | 0.3**   | -0.14   | 0.03   | 0.3**  | 0.2**  | 0.3**  | 0.4**  | -0.02  | 0.01   | 0.3** | 1     |        |        |        |        |     |
| X20                                                                | 0.02   | -0.1   | -0.1  | -0.17*  | -0.06  | -0.11   | 0.12   | -0.11  | 0.08    | -0.27** | 0.26** | 0.14*  | 0.23** | 0.10   | 0.01   | 0.32** | 0.23** | 0.05  | -0.13 | 1      |        |        |        |     |
| X21                                                                | 0.04   | -0.04  | -0.04 | -0.3**  | -0.02  | -0.2**  | 0.09   | -0.1   | 0.08    | -0.35** | 0.21** | 0.27** | 0.27** | 0.18** | 0.17*  | 0.35** | 0.17*  | 0.07  | -0.05 | 0.70** | 1      |        |        |     |
| X22                                                                | 0.04   | 0.01   | -0.1  | -0.2*   | 0.01   | -0.14   | 0.12   | -0.1   | 0.01    | -0.3**  | 0.28** | 0.29** | 0.3**  | 0.08   | 0.06   | 0.36** | 0.1    | 0.01  | -0.2* | 0.63** | 0.81** | 1      |        |     |
| X23                                                                | 0.06   | 0.02   | -0.1  | -0.2**  | -0.01  | -0.17*  | 0.02   | -0.1   | 0.12    | -0.19** | 0.36** | 0.21** | 0.17*  | -0.02  | -0.08  | 0.13   | 0.38** | -0.1  | -0.09 | 0.54** | 0.44** | 0.48** | 1      |     |
| X24                                                                | 0.09   | -0.04  | 0.01  | -0.26** | 0.14   | -0.22** | 0.3**  | 0.12   | 0.23**  | -0.32** | 0.25** | 0.42** | 0.47** | 0.34** | 0.29** | 0.28** | 0.07   | 0.18* | 0.10  | 0.42** | 0.6**  | 0.64** | 0.31** | 1   |

\*\* p<0.01,\* p<0.05, n=204.

X1: TSH, X2: Komponent, X3: Bilateralite, X4: Sulu kolloid, X5: Papiller yapı, X6: Tek tabakalı tiroisit, X7: Girdap dizilim, X8: Vasküler yapı etrafında dizilim, X9: Araba tekerleği tarzında dizilim  
X10: Makrofolikül, X11: Periferik nükleol, X12: Soluk Kromatin, X13: Nükleer boyut, X14: Oluk, X15: Çentik, X16: Dörtte birden büyük inklüzyon, X17: Dörtte birden büyük inklüzyon, X18: Ovalleşme,  
X19: Üst üste binme, X20: Onkositte nükleol, X21: Onkositte kontur düzensizliği, X22: Onkositte nükleer irileşme, X23: Onkositte inklüzyon, X24: Poikilositoz

### Ek 3. Morfometrik Değişkenlerin Korelasyonu

| Morfometrik Değişkenlerin Korelasyonu |           |               |                    |          |        |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
|---------------------------------------|-----------|---------------|--------------------|----------|--------|-------------------|------------|---------------------|-------------|------------|----------------------|-------------|------------|---------------|
|                                       | Alan ranj | Alan ortalama | Alan standartsapma | Çap ranj | Çap Or | Çap standartsapma | Çevre ranj | Çevre standartsapma | Radius ranj | Radius ort | Radius standartsapma | Alan medyan | Çap medyan | Radius medyan |
| Alan ranj                             | 1         |               |                    |          |        |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Alan ortalama                         | 0.77**    | 1             |                    |          |        |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Alan standartsapma                    | 0.98**    | 0.79**        | 1                  |          |        |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Çap ran                               | 0.97**    | 0.61**        | 0.93**             | 1        |        |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Çap or                                | 0.75**    | 0.99**        | 0.78**             | 0.60**   | 1      |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Çap standartsapma                     | 0.94**    | 0.63**        | 0.97**             | 0.96**   | 0.61** | 1                 |            |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Çevre ranj                            | 0.88**    | 0.63**        | 0.87**             | 0.87**   | 0.59** | 0.87**            | 1          |                     |             |            |                      |             |            |               |
| Çevre standartsapma                   | 0.88**    | 0.63**        | 0.90**             | 0.87**   | 0.59** | 0.91**            | 0.96**     | 1                   |             |            |                      |             |            |               |
| Radius ranj                           | 0.96**    | 0.59**        | 0.92**             | 0.99**   | 0.58** | 0.95**            | 0.86**     | 0.85**              | 1           |            |                      |             |            |               |
| Radius ort                            | 0.75**    | 0.99**        | 0.77**             | 0.59**   | 0.99** | 0.61**            | 0.59**     | 0.59**              | 0.59**      | 1          |                      |             |            |               |
| Radius standartsapma                  | 0.93**    | 0.62**        | 0.96**             | 0.95**   | 0.60** | 0.99**            | 0.86**     | 0.90**              | 0.96**      | 0.61**     | 1                    |             |            |               |
| Alan medyan                           | 0.68**    | 0.93**        | 0.70**             | 0.53**   | 0.92** | 0.54**            | 0.55**     | 0.54**              | 0.53**      | 0.92**     | 0.55**               | 1           |            |               |
| Çap medyan                            | 0.68**    | 0.92**        | 0.70**             | 0.53**   | 0.93** | 0.55**            | 0.53**     | 0.52**              | 0.53**      | 0.93**     | 0.55**               | 0.99**      | 1          |               |
| Radius medyan                         | 0.68**    | 0.92**        | 0.70**             | 0.53**   | 0.93** | 0.55**            | 0.53**     | 0.52**              | 0.53**      | 0.93**     | 0.55**               | 0.99**      | 1.00**     | 1             |
| ** p<0.01,* p<0.05, n=204             |           |               |                    |          |        |                   |            |                     |             |            |                      |             |            |               |

malignant and benign causes of acute mechanic intestinal obstruction?. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 37(3): 199-204.

3. Akbas A, Aydın Kasap Z, Hacım NA, Tokocin M, Altınel Y, Yiğitbaş H, Meriç S, Okumuş B (2020). The value of inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis in pregnant patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 26(5): 769-776. doi: 10.14744/tjtes.2020.03456.

4. Kasap B, Buruk CK, Kaklıkkaya N, Özkaya E, Aydın Kasap Z, Aydın F (2020). Hepatit B Virüsüne (HBV) Karşı Doğal Bağışık, Kronik HBV Enfeksiyonu Olan ve HBV ile Karşılaşmamış Bireylerdeki “Stimulator of Interferon Genes (STING)” mRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması [Comparison of mRNA Levels of Stimulator of Interferon Genes (STING) in Individuals with Natural Immunity to Hepatitis B Virus (HBV), and in those with Chronic Hepatitis B Infection and without HBV]. *Mikrobiyol Bul.* 54(1): 66-78. doi: 10.5578/mb.68787.

5. Albayrak M, Turhan K, Yavuz Y, Aydın Kasap Z (2018). kaphom: An R package for testing the homogeneity of intra-class kappa statistics. *Communications In Statistics-Simulation And Computation* 1.

6. Erden Ö, Erin R, Şahinler A, Yeşilçiçek Ş, Baki Erin K, Kulaksız D, Aydın Kasap Z (2021). Stress üriner inkontinans nedeniyle burch ve transobturator tape uygulanan olgularda sexüel fonksiyon ve inkontinans skorun karşılaştırılması. *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi* 3(4): 93-98.

7. Sağır G, Akbaş B, Özdemir Ö, Aydın Kasap Z (2020). Ektopik gebelerin retrospektif analizi ve mevsimlere göre dağılımının değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi* 10(1): 43-49.

8. Akbaş B, Sağır G, Özdemir Ö, Aydın Kasap Z (2020). Spontan abortusların mevsimsel dağılımlarının incelenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, 10(1): 88-93.

9. Aydın Kasap Z, Kurt B, Turhan K (2016). Yapay Sinir ağları ile öğrencilerde alkol tüketimi koruyucu tanı sistemi. *Yönetim Bilişim Sistemleri Dergisi* 1: 40-50.

## **BİLDİRİLER**

1. Aydın Kasap Z, Kurt B, Turhan K (2022). Yapısal eşitlik modellemesi uygulamalarının raporlanması: bir kontrol listesi. 23. Ulusal ve 6. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Ankara, 26-29 Ekim 2022, 1-2.

2. Aydın Kasap Z, Kurt B, Turhan K, Pulathan Z (2021). Covid-19 salgını sürecinde tıp fakültesi öğretim üyelerinin uzaktan eğitime yönelik tutum ve görüşlerinin değerlendirilmesi: bir anket çalışması. 13. Tıp Bilişimi Kongresi, İzmir, 24-27 Mart, 223-229.
3. Erden Ö, Şahinler, Baki Erin K, Erin R, Yeşilçiçek Ş, Aydın Kasap Z, Bayoğlu Tekin Y (2019). Stres üriner inkontinans cerrahi tedavi metotlarından tot ve burch yapılan hastaların kontinanslarının ICIQ-SF 3,4,5 Türk versiyonu ile karşılaştırılması. 17. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya, 24-28 Nisan 2019, 63-65.
4. Turhan K, Kurt B, Aydın Kasap Z, Ünsal S, Mollahasanoğlu E, Kalaycı E, Çakmak Şılbr MG (2018). Tıp fakültesi öğrencilerinin öğrenme stillerinin belirlenmesi: kapsamlı bir yapısal eşitlik modellemesi için ön çalışma. XX. Ulusal ve III. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Gaziantep, 26-29 Ekim 2018,18.
5. Keskin S, Baki N, Turhan K, Kurt B, Buluk Kuzu M, Keskin DD, Aydın Kasap Z (2018). Kadınlarda HPV gelişme riski için bir tahmin model önerisi. XX. Ulusal ve III. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Gaziantep, 26-29 Ekim 2018, 29.
6. Zihni NB, Turhan K, Aydın Kasap Z (2018). Karnofsky performans ölçeğinin çeşitli kanser kohortlarının sağkalımı üzerine etkisinin incelenmesi. XX. Ulusal ve III. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Gaziantep, 26-29 Ekim 2018, 10-12.
7. Erden Ö, Şahinler A, Baki Erin K, Erin R, Yeşilçiçek Ş, Aydın Kasap Z, Bayoğlu Tekin Y (2018). Stres üriner inkontinans cerrahi tedavi metotlarından tot ve burch yapılan hastaların seksüel fonksiyonlarının karşılaştırılması. 6. Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi, İstanbul, 6-9 Eylül 2018, 54-55.
8. Kasap B, Buruk CK, Kaklıkkaya N, Özkaya E, Aydın Kasap Z, Aydın F (2017). Kronik hepatitis B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan ve HBV'ye karşı doğal bağışık bireylerde Stimulator of Interferon Genes (STING) mRNA düzeylerinin araştırılması. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 8-12 Kasım 2017, 5-6.
9. Albayrak M, Turhan K, Yavuz Y, Aydın Kasap Z (2017). İkili sonuçlu bağımsız kappa istatistiklerinin homojenlik testleri için bir R paketi. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, 26-29 Ekim 2017, 15.
10. Aydın Kasap Z, Kurt B, Turhan K (2017). Adölesan dönemde alkol tüketimi risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk tanı sistemi modeli. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, 26-29 Ekim 2017, 25.

11. Özkan E, Aydın Kasap Z (2017). A clinical decision support system approach in nursing education: detection of atrial fibrillation using Naive Bayes. International Congress Of Black Sea Nursing Education, Samsun, 12-13 Ekim 2017, 101.
12. Kasap B, Ünsal S, Aydın Kasap Z, Acar AC, Turhan K (2017). A Method proposal for revealing epigenetic immune-escape mechanisms Using 450k methylation array data. 10. International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics, Güzelyurt, Cyprus, 28-30 Haziran 2017, 12.
13. Aktaş H, Aydın Kasap Z (2017). Fibromiyalji hastalığı risk faktörleri tespiti: retrospektif çalışma. Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Hacettepe Üniversitesi Kültür Merkezi, Ankara, 25 Mart 2017, 20.
14. Aydın Kasap Z, Kurt B, Turhan K (2017). Karar Ağacı ve Naive Bayes ile malign plevral mezotelyoma tanı sistemi. Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Ankara, 25 Mart 2017, 10.
15. Aydın Kasap Z, Kurt B, Yavuz Y, Albayrak M, Turhan K (2017). Selection of appropriate agreement statistic in binary diagnostic tests. Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Trabzon, 12-14 Ekim 2017, 444-447.
16. Aydın Kasap Z, Ünsal S, Kasap B, Acar AC, Turhan K, (2016). Discovery of tumor immune escape pathways in non-small cell lung cancer using aberrant DNA. 18. Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, 26-29 Ekim 2016, 42.
17. Aydın Kasap Z, Özkan E, Turhan K (2016). Uzun süre yatan hastalarda pozisyon sıklığının basınç yarası oluşumu üzerine etkisi. 18. Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, 26-29 Ekim 2016, 10-11.
18. Özkan E, Aydın Kasap Z, Turhan K (2016). Yatağa Bağımlı Hastalarda Sürtünme ile Nemin Basınç Yarası Oluşumu Üzerine Etkisi. 18. Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, 26-29 Ekim 2016, 11-12.