MATEMATIČKA PODLOGA KLINIČKOG PROSUĐIVANJA

Jadranka Božikov

1. Uvod

Postavljanje dijagnoze temelji se na rezultatima dijagnostičkih testova (u najširem značenju tog termina). Većina tih testova su nesavršeni instrumenti te rade pogreške u oba smjera - zdrave jedinke mogu klasificirati kao bolesne, a bolesne kao zdrave. Stoga je rezultate dijagnostičkih testova uputnije klasificirati kao "pozitivne" i "negativne" pri čemu "pozitivan" znači veću vjerojatnost bolesti, dok je kategoriji "negativan" pripisana veća vjerojatnost odsustva bolesti.

Sposobnost pojedinog dijagnostičkog testa da pravilno klasificira ispitanike u bolesne odnosno zdrave naziva se **valjanost testa**.

Koncept valjanosti testa pojavljuje se kako u populacijskim istraživanjima kod probira populacije (engl. *screening*) tako i u kliničkim (osobito pri uvođenju novih dijagnostičkih postupaka).

Rezultati dobiveni nekim dijagnostičkim testom u odnosu na stvarno stanje prikazuju se 2*2 tablicom kontingencije:

		Stvarno stanje		
		bolestan	zdrav	
Test	pozitivan	TP	FP	TP+FP
	negativan	FN	TN	FN+TN
		TP+FN	FP+TN	

TP broj stvarno pozitivnih (engl. ***T**rue **P**ositive*)
to su bolesni koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FP broj lažno pozitivnih (engl. ***F**alse **P**ositive*)
to su zdravi koje test krivo prepoznaje kao bolesne (test-pozitivne)

FN broj lažno negativnih (engl. ***F**alse **N**egative*)
to su bolesni koje test krivo prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

TN broj stvarno negativnih (engl. ***T**rue **N**egative*)
to su zdravi koje test ispravno prepoznaje kao zdrave (test-negativne)

osjetljivost= $\frac{TP}{TP + FN}$

proporcija lažno negativnih= $\frac{FN}{TP+FN}$ =1-osjetljivost

specifičnost= $\frac{TN}{TN+FP}$

proporcija lažno pozitivnih= $\frac{FP}{TN+FP}$ =1-specifičnost

Osjetljivost testa je proporcija bolesnih osoba koje test ispravno prepoznaje kao bolesne (test - pozitivne) od ukupno stvarno bolesnih. **Specifičnost** testa je proporcija zdravih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja stvarno zdravih. Osjetljivost i specifičnost su mjere valjanosti testa. Druge dvije proporcije su: **proporcija lažno pozitivnih** (proporcija zdravih koje test krivo klasificira u bolesne) i **proporcija lažno negativnih** (proporcija bolesnih koje test pogrešno svrstava u zdrave). Lako je provjeriti da vrijedi: proporcija lažno negativnih = 1-osjetljivost; proporcija lažno pozitivnih = 1-specifičnost.

Često se u svezi s dijagnostičkim testom navode i: **pozitivna prediktivna vrijednost** (omjer TP/(TP+FP)) koja predstavlja proporciju stvarno bolesnih među onima koji su pozitivni na testu i **negativna prediktivna vrijednost** (omjer TN/(FN+TN)) što je proporcija stvarno zdravih među osobama s negativnim rezultatom testa. Ovi parametri **su pod utjecajem prevalencije bolesti u testiranoj populaciji** što ćemo malo kasnije razmotriti.

Kod vrednovanja testa navode se također **apsolutna** i **relativna točnost** testa, od kojih prva jest, a druga nije pod utjecajem prevalencije bolesti u pormatranoj populaciji.

Apsolutna točnost = (TP+TN)/(TP+FP+FN+TN), relativna točnost = (TP/(TP+FP)+TN/(FN+TP))/2.

Matematičku podlogu gore navedenih pokazatelja (koji se koriste i kod vrednovanja ekspertnih sustava) nalazimo u teoriji skupova i teoriji vjerojatnosti.

2. Vjerojatnost

Cilj je ove točke:

- Ponoviti definicije slijedećih pojmova: slučajni događaj, vjerojatnost događaja, elementarni događaj, sustav elementarnih događaja.
- Upotrijebiti Vennove dijagrame za prikaz unije, komplementa i presjeka događaja.
- Upotrijebiti pravila adicije i multiplikacije za računanje vjerojatnosti složenih događaja.
- Definirati pojam uvjetne vjerojatnosti. Dokazati Bayesov teorem.

Slučajni događaj je svaki događaj koji ne mora bezuvjetno nastupiti u određenom času već može nastupiti s nekom **vjerojatnošću**. Intuitivno, vjerojatnost shvaćamo kao učestalost pojavljivanja neke pojave (ili ishoda) u velikom broju pokušaja ili tijekom duljeg vremena. Tako ćemo npr. ustvrditi da je kod bacanja novčića vjerojatnost "pisma" jednaka 1/2 (baš kao i "glave"). Ono što pojedinačno smatramo slučajnim (npr. ishod "pismo" kod bacanja novčića), u velikoj masi (nakon velikog broja pokusa) gubi karakter slučajnosti i ponaša se zakonomjerno. Uz ovakvu interpretaciju vjerojatnost definiramo kao učestalost (relativnu frekvenciju). Želimo li biti precizniji definirati ćemo je kao graničnu vrijednost (limes) relativne frekvencije (kad se radi o vrlo velikom, praktično bekonačnom broju pokusa).

Ako je predmet našeg proučavanja konačna populacija (konačni skup) veličine n, a događaj X je nastupio m puta pridjeljujemo mu vjerojatnost P(X) (P od engl. *probability*)

$$P(X)=\frac{m}{n}.$$

Kažemo da je m broj povoljnih događaja (npr. ishoda pokusa), n je broj mogućih (vjerojatnost je dakle relativna frekvencija pojavljivanja tog ishoda). Očito je da vrijedi

$$0 \le P(X) \le 1.$$

Često vjerojatnost izražavamo u postotku (relativna frekvencija pomnožena sa 100). Ako je P(X)=0 kažemo da je X nemoguć događaj. X je siguran (nužan) događaj ako je P(X)=1.

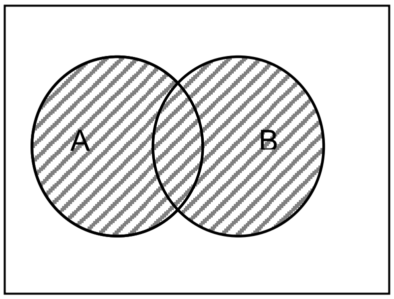
Slučajni pokus je svaki postupak koji rezultira jednim od više mogućih ishoda. To može biti bacanje novčića (dva moguća i jednako vjerojatna ishoda), ali i dolazak slijedećeg pacijenta koji može biti žena ili muškarac s određenom vjerojatnošću, ili pak ishod liječenja oboljelog od neke maligne bolesti (mogući ishodi su umro ili izliječen). Pojedinačne ishode ovakvih pokusa zovemo **elementarnim događajima**. Svi elementarni događaji zajedno čine **potpun (iscrpan) sustav elementarnih** događaja. Ovaj skup je očito univerzalni skup za određeni pokus. Elementarni događaji se međusobno isključuju (disjunktni su) i "iscrpljuju" čitav prostor elementarnih događaja.

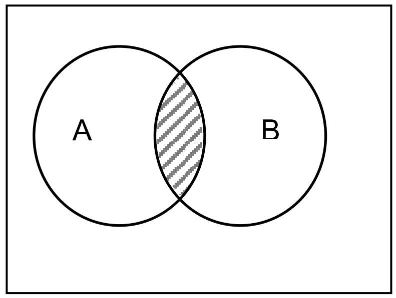
Treba skrenuti pozornost na potrebu pažljivog razlikovanja termina *elementarni događaj* i *događaj*. **Događaj** definiramo kao bilo koji podskup skupa elementarnih događaja. Prema toj definiciji svaki je događaj unija elementarnih događaja pa svaki elementarni događaj možemo zvati događajem ali ne i obratno. Događaji, bilo elementarni bilo složeni su dakle skupovi pa ih prikazujemo Vennovim dijagramima.

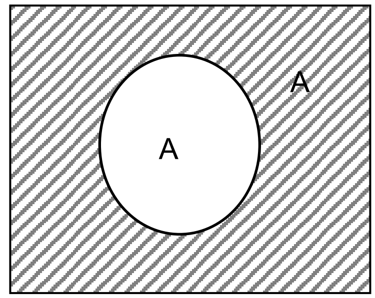
Primjeri:

Potpun sustav elementarnih događaja kod jednog bacanja novčića ima samo dva člana, pismo i glavu. Ako se pokus sastoji od dvaju bacanja novčića onda sustav elementarnih događaja ima četiri elementa, dakle U={PP, PG, GP, GG}, gdje P znači "pismo" a G "glava". Primjeri događaju su: "barem jedno pismo"={PP,PG,GP}, "dva ista znaka"={PP,GG} itd. Ako je pak slučajni pokus jedno bacanje igraće kocke sustav elementarnih događaja je {1,2,3,4,5,6}. Primjeri događaja su: "paran broj" ($\{2,4,6\}\subseteq\{1,2,3,4,5,6\}$), "neparan broj" ($\{1,3,5\}\subseteq\{1,2,3,4,5,6\}$), "broj manji ili jednak 3" ($\{1,2,3\}\subseteq\{1,2,3,4,5,6\}$), "3 ili 5"($\{3,5\}\subseteq\{1,2,3,4,5,6\}$) itd.

U slučaju parenja laboratorijskih životinja genotipa Bb i Bb sustav elementarnih događaja je {BB,Bb,bB,bb}. Događaj je npr. "potomak heterozigot", "potomak homozigot" ili "potomak nositelj dominantnog gena".







Slika 1. Unija događaja AUB *Slika 2.* Presjek događaja A∩B *Slika 3.* Komplement događaja A'

Analogno definiciji operacija nad skupovima, definiraju se unija, presjek i komplement događaja. Unija dvaju događaja je događaj koji se sastoji od sviju elementarnih događaja koji pripadaju bilo kojem od ta dva skupa. Presjek dvaju događaja čine svi elementarni događaji sadržani u oba ta skupa. Komplement događaja A čine svi oni elementarni događaji koji ne pripadaju događaju (skupu) A. Simbolički je to prikazano na slikama 1-3.

Iz definicije komplementarnog događaja proizlazi: ako je vjerojatnost događaja A jednaka P(A) onda je vjerojatnost komplementarnog događaja (A' ili *non*A) kojeg zovemo **suprotnim događajem** jednaka 1-P(A) tj.

$$P(A')=1-P(A).$$

Ovo je lako dokazati jer događaj A' se sastoji od svih elementarnih događaja koji ne pripadaju A i njihov broj mora biti n-m (ako m označava broj elementarnih događaja u A, a n ukupni broj elementarnih događaja u univerzalnom skupu), pa je P(A')=(n-m)/n=1-P(A).

Slijede postulati i zakoni teorije vjerojatnosti. Sa E_i, i=1,…,n označeni su elementarni događaji.

Teorija vjerojatnosti temelji se na tri postulata (neke smo već spomeli definirajući vjerojatnost):

$$0 \leq P(E_i) \leq 1$$

$$\sum_{i=1}^{n} P(E_i) = 1$$

$$P(E_i \cup E_j) = P(E_i) + P(E_j)$$

Riječima:

1. Vjerojatnost svakog elementarnog događaja veća je ili jednaka 0 i manja ili jednaka 1.
2. Suma svih vjerojatnosti elementarnih događaja jednaka je 1. Drugim riječima ovo znači da se jedan od elementarnih događaja mora dogoditi.
3. Za svaka dva elementarna događaja vrijedi da je vjerojatnost da će se dogoditi bilo jedan bilo drugi jednaka zbroju njihovih vjerojatnosti.

Iz ovih postulata izvode se pravila koja se odnose općenito na događaje (ne nužno elementarne):

Pravilo adicije:

Ako su A i B disjunktni događaji (ne postoji elementarni događaj koji bi realizirao i A i B), sa AUB označavamo novi (komponentni, složeni) događaj koji nastaje kada se dogodi ili A ili B a njegova je vjerojatnost dana sa

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B)$$

Posljedično, za niz od k međusobno disjunktnih događaja A_i vrijedi

$$P(A_1 \cup A_2 \cup A_3 \cup ... \cup A_k) = P(A_1) + P(A_2) + P(A_3) + ... + P(A_k)$$

Važno je uočiti: vrijedi samo za međusobno disjunktne događaje. Općenito pak vrijedi:

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$$

Zadaci:

Provjerite da je pravilo adicije vjerojatnosti za disjunktne događaje samo poseban slučaj općeg pravila adicije.

Izračunati vjerojatnost složenog događaja: "dobiti broj manji ili jednak 3" ili "dobiti paran broj" u gore spomenutom primjeru s bacanjem igrače kocke.

Izračunati vjerojatnost događaja "rođenje nositelja dominantnog gena" za različite kombinacije genotipova roditelja.

Pravilo multiplikacije:

Pretpostavimo da se dva događaja, A i B, međusobno ne isključuju nego se dakle mogu zbiti istovremeno. Istovremeno zbivanje događaja A i B je novi događaj kojeg realiziraju elementarni događaji koji se nalaze u presjeku A i B. Vjerojatnost pripadajuća tom novom događaju je

$$P(A \cap B) = P(A) * P(B)$$

Zadatak:

Ako je vjerojatnost plave kose 0,30, a vjerojatnost crnih očiju 0,20, izračunajte vjerojatnost pojavljivanja plave kose i crnih očiju.

Uvjetna vjerojatnost

Često nas zanima vjerojatnost nekog događaja uz uvjet da se prethodno dogodio neki drugi događaj npr. vjerojatnost letalnog ishoda neke bolesti. Ako su A i B događaji tada se vjerojatnost događaja A uz uvjet da je prethodno nastupio događaj B naziva uvjetna vjerojatnost i označava sa P(A|B) pri čemu je po definiciji vjerojatnosti (omjer broja povoljnih ishoda i mogućih ishoda)

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

Kako u prikazu događaja Vennovim dijagramom možemo zamisliti da površina pojedinih skupova (događaja) odgovara njihovoj vjerojatnosti (površina univerzalnog skupa tj. potpunog sustava elementarnih događaja P(U)=1) to gornji izraz znači da je vjerojatnost nastupa događaja A uz pretpostavku da se dogodio događaj B jednaka omjeru površine A∩B i površine skupa B. Drugim riječima to je površina presjeka uzeta relativno prema površini B (uvjeta), dakle jednaka bezuvjetnoj vjerojatnosti P(A∩B) u slučaju da je B univerzalni skup (potpun sustav elementarnih događaja).

Da bismo bolje razumjeli pojam uvjetne vjerojatnosti razmotrimo slijedeći primjer:

Na slučajnom uzorku od 1500 ljudi ispitivana je povezanost sljepoće za bole i spola i dobiveni su ovi rezultati:

		Spol		
		muški	ženski	Ukupno
Slijepi za boje	da	65	10	75
	ne	735	690	1425
	Ukupno	800	700	1500

Označimo događaje: M (biti muško) i S (biti slijep za boje).

Izračunajte:

a) Vjerojatnost da je netko slijep za boje uz uvjet da je muško.
b) Vjerojatnost da je netko slijep za boje uz uvjet da je žensko.
c) Odgovorite: koje su vjerojatnosti suprotne ovim vjerojatnostima.
d) Možete li reći kolika je P(S), vjerojatnost sljepoće za boje u općoj populaciji?

Rješenja:

a) $P(S|M)=P(S\cap M)/P(M)=65/800=0{,}08125$ (8,125%)
b) $P(S|M')=P(S\cap M')/P(M')=10/700=0{,}01429$ (1,429%)
c) $P(S'|M)=1-P(S|M)=735/800=0.91875$ i $P(S'|M')=1-P(S|M')=690/700=0.98571$.
d) Uočite da ovisi o "sastavu" populacije tj. o proporciji muškaraca odnosno žena u populaciji!

Sada je jasno je da su mjere valjanosti testa uvjetne vjerojatnosti i to:

$$osjetljivost = P(O \mid B) = \frac{P(O \cap B)}{P(B)}, \quad specificnost = P(O' \mid B') = \frac{P(O' \cap B')}{P(B')}.$$

Analogno je proporcija lažno negativnih = $P(O'|B)$, proporcija lažno pozitivnih = $P(O|B')$.

Bayesov teorem

Neka je $B_1, B_2, \ldots, B_k$ iscrpan slijed disjunktnih događaja. Potrebno je pojasniti da iscrpan slijed znači da unija skupova B_i, $i=1,\ldots,k$ iscrpljuje ili ispunja čitav univerzalni skup tj. $B_1 \cap B_2 \cap \ldots \cap B_k = U$, a budući da su B_i međusobno disjunktni to je prema gore rečenom suma njihovih vjerojatnosti jednaka 1, tj. $P(B_1)+P(B_2)+\ldots+P(B_k)=1$.

Neka je O neki događaj (obično onaj za koji su nam poznate uvjetne vjerojatnosti $P(O|B_i)$, $i=1,\ldots,k$). Vjerojatnosti $P(O|B_i)$ zovemo vjerodostojnostima (engl. *likelihood*). Vrijedi:

$$P(B_i \mid O) = \frac{P(O \mid B_i) \cdot P(B_i)}{P(O)}$$

gdje je

$$P(O) = P(O \mid B_1) \cdot P(B_1) + P(O \mid B_2) \cdot P(B_2) + \ldots + P(O \mid B_k) \cdot P(B_k)$$

Ovaj teorem formulirao je Thomas Bayes 1764. godine. Ovo je samo jedan oblik Bayesovog teorema (za jedan događaj O).

Dokaz je jednostavan: prema definiciji uvjetne vjerojatnosti vrijedi

$$P(B_i \mid O) = \frac{P(B_i \cap O)}{P(O)} \quad \text{te istovremeno} \quad P(O \mid B_i) = \frac{P(O \cap B_i)}{P(B_i)}.$$

Iz ove dvije jednakosti proizlazi

$$P(B_i \cap O) = P(B_i \mid O) \cdot P(O) \quad \text{i} \quad P(O \cap B_i) = P(O \mid B_i) \cdot P(B_i).$$

Budući da su lijeve strane ovih jednakosti međusobno jednake (operacija presjek je komutativna) vrijedi

$$P(B_i \mid O) \cdot P(O) = P(O \mid B_i) \cdot P(B_i) \quad \Rightarrow \quad P(B_i \mid O) = \frac{P(O \mid B_i) \cdot P(B_i)}{P(O)}$$

što je tvrdnja koju je trebalo dokazati.

Evidentno je također da vrijedi

$$P(O) = P(O \mid B_1) \cdot P(B_1) + P(O \mid B_2) \cdot P(B_2) + ... + P(O \mid B_k) \cdot P(B_k)$$

radi toga jer su B_i, i=1,…,k, međusobno disjunktni i iscrpljuju čitav univerzalni skup.

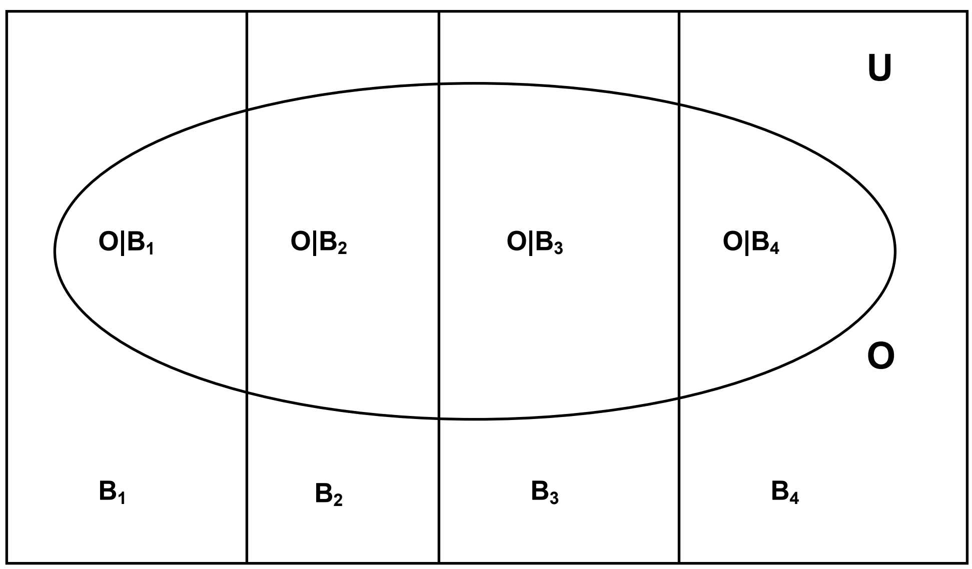
Stoga su i svi $O \cap B_i$, i=1,…,k međusobno disjunktni i iscrpljuju čitav skup O (jer je $O=O\cap(B_1 \cup B_2 \cup \ldots \cup B_k)=(O\cap B_1)\cup(O\cap B_2)\cup\ldots\cup(O\cap B_k)$ te je P(O) jednak zbroju vjerojatnosti $P(O\cap B_i)$, i=1,…,k).

$$P(O) = P(O \cap B_1) + P(O \cap B_2) + ... + P(O \cap B_k)$$

Uvrstimo li $P(O\cap B_i)=P(O|B_i)\ P(B_i)$ dobivamo gornji izraz za P(O) tj.

$$P(O) = P(O \mid B_1) \cdot P(B_1) + P(O \mid B_2) \cdot P(B_2) + ... + P(O \mid B_k) \cdot P(B_k)$$

Vennovim dijagramom možemo to prikazati kao na slici 4 za k=4.



Slika 4. Vennov dijagram za Bayesov teorem

Za slučaj k=2 imamo dva skupa, B_1 i B_2 koji su komplementarni pa možemo pisati

B_1=B i B_2=B', dakle Bayesov teorem u tom, najjednostavnijem obliku glasi

$$P(B \mid O) = \frac{P(O \mid B) \cdot P(B)}{P(O \mid B) \cdot P(B) + P(O \mid B') \cdot P(B')}$$

i to je onaj oblik koji se koristi kod mjera valjanosti testa ako su oznake: B znači bolestan, B' zdrav, O znači pozitivan rezultat testa, O' negativan rezultat testa. Interpretirajte vjerojatnosti: P(O|B), P(O|B'), P(B) i P(B')!

4. Uvjetna vjerojatnost i mjere valjanosti testa

Označimo li događaje na slijedeći način:

B znači prisustvo bolesti (događaj "biti bolestan")

B' je odsustvo bolesti (događaj "ne biti bolestan" tj. "biti zdrav")

O označava prisustvo obilježja (simptoma) ili pozitivan rezultat testa

O' odsustvo obilježja (simptoma) ili negativan rezultat testa

Iz definicije mjera valjanosti testa u Uvodu i pojma uvjetne vjerojatnsoti očigledno je:

$$osjetljivost = P(O \mid B) = \frac{P(O \cap B)}{P(B)}, \quad specificnost = P(O' \mid B') = \frac{P(O' \cap B')}{P(B')}.$$

Također vrijedi: proporcija lažno negativnih = P(O'|B), proporcija lažno pozitivnih = P(O|B').

Ove vjerojatnosti Wulff zove **nozološkim vjerojatnostima**. Treba primjetiti: nužno je i dovoljno poznavati dvije od četiriju navedenih nozoloških vjerojatnosti (dakle točno dvije): npr. osjetljivost, P(O|B), i specifičnost, P(O'|B'), jer su druge dvije njima suprotne vjerojatnosti: P(O'|B)=1-P(O|B), P(O|B')=1-P(O'|B').

Naravno, liječnika bi više interesirale dijagnostičke vjerojatnosti tj. vjerojatnosti prisustva/odsustva bolesti uz uvjet pozitivnog ili negativnog testa.

Ove uvjetne vjerojatnosti Wulff (2) zove dijagnostičkim vjerojatnostima za razliku od **nozoloških** vjerojatnosti. Dijagnostičke vjerojatnosti jesu **konverzne** nozološkim vjerojatnostima.

Prema Bayesovom teoremu vrijedi:

$$P(B \mid O) = \frac{P(O \mid B) \cdot P(B)}{P(O \mid B) \cdot P(B) + P(O \mid B') \cdot P(B')}$$

$$P(B' \mid O) = \frac{P(O \mid B') \cdot P(B')}{P(O \mid B) \cdot P(B) + P(O \mid B') \cdot P(B')}$$

$$P(B' \mid O') = \frac{P(O' \mid B') \cdot P(B')}{P(O' \mid B) \cdot P(B) + P(O' \mid B') \cdot P(B')}$$

$$P(B \mid O') = \frac{P(O' \mid B) \cdot P(B)}{P(O' \mid B) \cdot P(B) + P(O' \mid B') \cdot P(B')}$$

Interpretirajte četiri gore navedene dijagnostičke vjerojatnosti! Primjetite da je prva ranije definirana **pozitivna prediktivna vrijednost,** P(B|O)=proporcija stvarno pozitivnih (bolesnih) među test-pozitivnima, a treća **negativna prediktivna vrijednost** P(B'|O')=proporcija stvarno negativnih (zdravih) među test-negativnima. Isto kao i kod nozoloških vjerojatnosti, nužno je i dovoljno poznavati dvije od četiriju da bi se procijenila dijagnostička valjanost testa.

Posljednje, ali ne i najmanje važno: primjetite da dijagnostičke vjerojatnosti ovise o prevalenciji bolesti u promatranoj populaciji.

Konačno, provjerite da vrijedi:

$$P(B|O) = \frac{P(O|B)\cdot P(B)}{P(O|B)\cdot P(B) + P(O|B')\cdot P(B')} = \frac{P(O|B)\cdot P(B)}{P(O|B)\cdot P(B) + (1-P(O'|B'))\cdot(1-P(B))} =$$

$$\frac{osjetljivost * prevalencija}{osjetljivost * prevalencija + (1-specificnost) * (1-prevalencija)}$$

$$P(B'|O') = \frac{P(O'|B')\cdot P(B')}{P(O'|B')\cdot P(B') + P(O'|B)\cdot P(B)} = \frac{P(O'|B')\cdot P(B')}{P(O'|B')\cdot(1-P(B)) + (1-P(O|B))\cdot P(B)} =$$

$$\frac{specificnost * (1-prevalencija)}{specificnost * (1-prevalencija) + (1-osjetljivost) * prevalencija}$$

Dakako P(B'|O)=1-P(B|O), P(B|O')=1-P(B'|O').

Zaključimo: dijagnostičke vjerojatnosti ovise o prevalenciji bolesti u promatranoj populaciji (tj. o bezuvjetnoj vjerojatnosti P(B)).

Za ilustraciju značenja prevalencije bolesti u populaciji (uzorku) poslužimo se slijedećim primjerom (2, str.84-85):

Neka je osjetljivost testa 0,9 (90%), a specifičnost 0,95 (95%). Razmotrimo dvije različite situacije: epidemiološku (otvorenu) populaciju u kojoj je prevalencija promatrane bolesti 1% i bolničku populaciju u kojoj je prevalencija bolesti 60%. Rezultati su prikazani tablicama:

		Bolest		
		da	ne	Ukupno
Test	poz	90	495	585
	neg	10	9405	9415
	Ukupno	100	9900	10000

Prevalencija: 100/10000 = 0,01 (1%)
Osjetljivost = 90/100 = 0.9 (90%)
Specifičnost = 9405/9900 = 0,95 (95%)
Poz. pred. vr. = 90/585 = 0,154 (15,4%)
Neg. pred. vr. = 9405/9415 = 0,999 (99,9%)

		Bolest		
		da	ne	Ukupno
Test	poz	54	2	56
	neg	6	38	44
	Ukupno	60	40	100

Prevalencija: 60/100 = 0,6 (60%)
Osjetljivost = 54/60 = 0,9 (90%)
Specifičnost = 38/40 = 0,95 (95%)
Poz. pred. vr. = 54/56 = 0,964 (96,4%)
Neg. pred. vr. = 38/44 = 0,864 (86,4%)

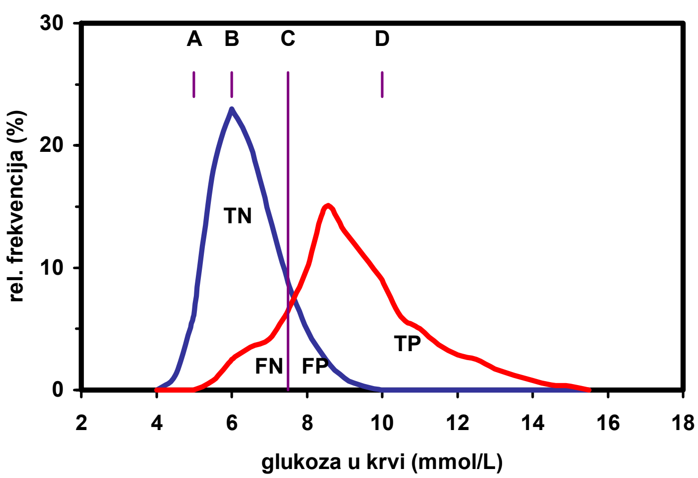
3. ROC analiza

Vidjeli smo da je valjanost testa složeni pokazatelj: sastoji se od dviju komponenti: osjetljivosti i specifičnosti. Treba ih, dakle, promatrati zajedno. S druge strane, kod kvantitativnih testova granica koja odvaja "test-pozitivne" od "test-negativnih" arbitrarno se određuje. Moguće je, dakle odrediti tu granicu na različitim razinama i tako definirati testove različite osjetljivosti i specifičnosti. Dakako, to vrijedi i za testove čije su vrijednosti kvalitativne (ukoliko ima više takvih vrijednosti). Analiza osjetljivosti i specifičnosti testa ovisno o postavljanju te granice poznata je kao ROC analiza (engl. *Receiver Operating Charactristic Curve*). Promotrimo ROC krivulju prvo na primjeru kvantitativnog testa kod kojeg povišene vrijednosti znače veću vjerojatnost prisustva bolesti. Čitatelj neka razmotri simetrični slučaj (snižene vrijednosti upućuju na prisustvo bolesti).

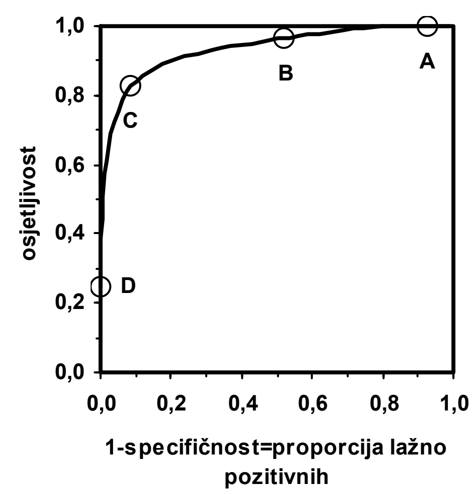
Primjer 1:

Krivuljama na slici 5-a. prikazana je distribucija razine glukoze u krvi mjerene dva sata nakon obroka u zdravih osoba i oboljelih od šećerne bolesti.

a)



b)



Slika 5. Raspodjela glukoze u krvi u zdravih ispitanika i bolesnika od šećerne bolesti (a) i pripadajući ROC dijagram (b)

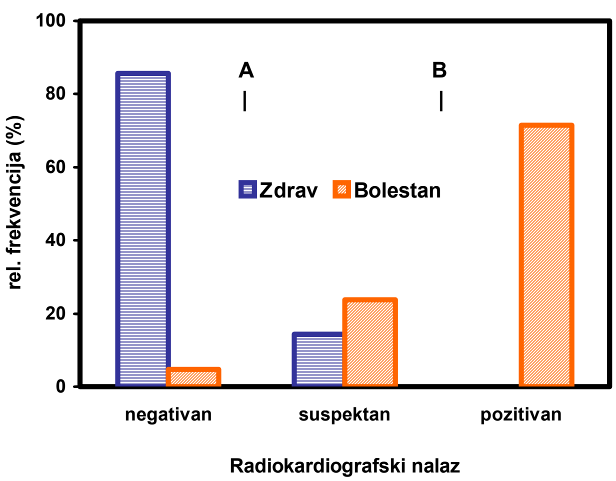
Ako je primjerice kod probira populacije za šećernu bolest granica postavljena jako nisko (kriterij A), test će biti jako osjetljiv i otkriti sve oboljele, uz vrlo nisku specifičnost (puno lažno-pozitivnih za koje se zahtjeva dodatna dijagnostika). Kako povećavamo granicu (kriterij) osjetljivost će padati, a specifičnost rasti (1-specifičnost tj. proporcija lažno pozitivnih opada).

Zamislimo, dakle da taj kriterij "putuje" s lijeva na desno na lijevom grafikonu. Na desnom grafikonu 5-b. prikazana je odgovarajuća ROC krivulja koju opisuje točka putujući u smjeru od A do D. Primjetite da granična vrijednost dijeli površine ispod krivulja na dva dijela: površinu ispod raspodjele zdravih na stvarno negativne (TN) i lažno pozitivne (FP), a površinu ispod krivulje raspodjele oboljelih na lažno negativne (FN) i stvarno pozitivne (TP). Dakako, povećanjem kriterija smanjuje se broj lažno pozitivnih, ali i broj stvarno pozitivnih (prepoznatih bolesnih) čemu odgovara povećanje specifičnosti (smanjenje 1-specifičnost) i istodobno smanjenje osjetljivosti.

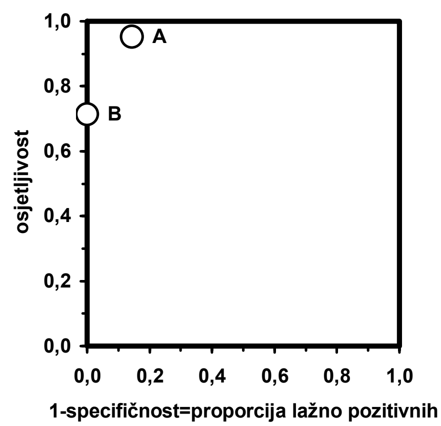
Dakako, kod kvalitativnog testa, imati ćemo tek nekoliko točaka. Izvrsno opisan primjer može se naći u radu (3).

Primjer 2:

a)



b)



Slika 6. Rezultati testa radiokradiografije u zdravih i bolesnika sa intrakardijalnim shuntom (a) i pripadajući ROC dijagram (b)

Vrijednost radiokardiografije u dijagnostici intrakardijalnog shunta slijeva nadesno jest test čiji su rezultati uspoređeni s rezultatima kateterizacije i angiografije kao kriterijem za postojanje shunta u radu (3). Na grafikonu 6-a. prikazana je raspodjela nalaza radiokardiografije koji su klasificirani kao negativni, suspektni i pozitivni u odnosu na dokazano postojanje shunta. Granica se može postaviti samo u dvije točke: A i B te odgovarajuća ROC krivulja degenerira na dvije točke prikazane ROC dijagramom 6-b. Kriterij A svrstava sve pozitivne i suspektne nalaze kao pozitivne i ima osjetljivost nešto nižu od 100% (jer dva od 42 bolesnika imaju negativan radiokardiografski nalaz) a specifičnost mu je 71,4 % (4/28 zdravih imaju suspektan radiokardiografski nalaz). Kriterij B samo pozitivni nalaz radiokardiografije smatra pozitivnim i jasno se vidi da je njegova osjetljivost 100% ali specifičnost je 85,7% jer neke bolesne ne prepoznaje kao bolesne.

Zaključak:

Pomicanjem granice možemo podesiti specifičnost i osjetljivost tako da odgovaraju dijagnostičkom problemu: prednost ćemo dati osjetljivijem (i manje specifičnom) testu ako je lažno negativna dijagnoza ozbiljniji propust nego lažno pozitivna, a test veće specifičnosti (i manje osjetljivosti) preferirat ćemo u obrnutoj situaciji (kada je veći problem lažno pozitivna dijagnoza).

4. Literatura:

1. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet, 1988.
2. Wulff H.R. Kliničko prosuđivanje: Zagreb: Jumena, 1982.
3. Malčić I. Dijagnostička vrijednost radiokardiografije u djece s lijevo-desnim intrakardijalnim shuntom - ROC analiza. Liječ vjesn 1985; 107:500-6.