

# ***BİYOİSTATİSTİK***

**Nural Bekiroğlu, Ph.D.**

## **GİRİŞ**

Tıp alanındaki gelişmeler ve sağlık harcamalarındaki kaçınılmaz artışlar, son yıllarda araştırmacıları daha fazla araştırma yapmaya yöneltmektedir. Teknolojik gelişmelerin yanı sıra doğru verilere erişebilme istatistikçinin, istatistiğın ve sağlık alanında ise özellikle biyoistatistik ve biyoistatistikçinin önemini oldukça arttırmıştır.

Bu çalışmada klinik bir çalışmanın; tasarımı, planlanması, yürütülmesi, sağlıklı verilerin elde edilmesi ve elde edilme yöntemleriyle, çözümü ve yorumunda, istatistiksel bir düşünme ve bakış açısının kazandırılması amaçlanmaktadır.

Yazının içeriğinde istatistiksel çıkarsama konularına girilmemiş sadece tek değişkenli çözümler için gerekli istatistiksel testlerin nerelerde kullanılabileceğine dair bir özet bilgi tablosu verilmiştir.

Son olarak da, klinik çalışma raporlarının ve genel anlamda tıbbi bir yazının değerlendirilmesinde kullanılacak denetim listeleri sunulmuştur. Bu listedeki sorular, çalışma raporlarının denetimi sırasında değil de çalışmaya başlamadan önce, çalışma sırasında ve çalışma sonrasında yanıtlanabildiği takdirde; daha doğru, güvenilir ve “*ayakları yere basan*” bir klinik çalışma ortaya çıkarmak olasıdır. Ayrıca tüm bu bilgilere ek olarak, istatistiksel terminolojiye daha yakınlaşmak ve aynı zamanda terminolojiyi daha iyi kavrayabilmek için açıklamalı bilgiler içeren mini bir sözlükte sunulmuştur.

## **TIBBİ ARAŞTIRMA TASARIMLARI VE ÖNEMLİ KAVRAMLAR**

Klinik çalışmaların çoğu bir ilacın etkinliğini ya da bir ameliyatın başarısını ortaya koymak amacındadır. Klinik çalışmalardaki sorular ve sorulara yanıt yöntemleri veya karşılaşılan zorluklar farklı olabilir ancak genelde tasarım ve yapı aynıdır. Bu bölümde ilk olarak değişik tipteki çalışma tasarımları üzerinde durulacak ve sonra rastgele kontrollü denemeler ile bir çalışma tasarımındaki önemli kavramlar tartışılacaktır.

### **Gözlemsel ve Deneysel Çalışmalar**

Araştırmacı ilk olarak çalışmanın ne tip bir çalışma olduğunu yanıtlayacak en iyi tasarımı veya metodu belirlemelidir.

Bazı çalışmalar *gözlemsel*dir. Burada araştırmacı olaylara müdahalede bulunmadan sadece gözler. Örneğin tüm protez oprasyonlarından sonra akciğer embolisinin prevalansı (tüm olgu) gözlemsel veya betimsel bir çalışmadır. Gözlemsel çalışmalar genelde epidemiyolojik çalışmalardır.

Bunun yanı sıra bazı çalışmalar da *deneysel* olabilir. Araştırmacı müdahalede bulunduktan sonra sonucu bekler, gözler ve verileri elde eder. Örneğin wafarinin ve heparinin tüm kalça protez operasyonu geçiren hastalardaki derin venöz trombozu prevalansına etkilerini rasgele bir çalışmada karşılaştırmak isteyen bir cerrah, bir müdahalede bulunduğundan deneysel bir çalışma gerçekleştirmiş olur. Deneysel çalışmalar daha çok klinik deneme ve laboratuvar hayvanı denemeleri şeklindeki çalışmalardır.

## **Kesitsel Çalışmalar (Cross-Sectional Studies)**

Kesitsel bir çalışmada hastalar veya olaylar zamanın bir noktasında incelenir. Tüm ölçümler izleme tabii olmadan bir kez alınır. Bu tip çalışmalar verileri tanımlamak, dağılımlarını ortaya koymak veya veriler arası bazı ilişkileri araştırmak için tasarlanmış çalışmalardır. Kesitsel çalışmalar göreceli olarak hızlı sonuçlandırılan çalışmalar olduklarından avantajlıdır ancak ender görülen bir hastalık için bu tip bir çalışmadan güvenilir bir sonuç çıkarmak zor olabilir.

## **Geriyeye Dönük (Retrospective) ve İleriye Dönük Ortaköz (kohort) Çalışmaları (Prospective Cohort)**

Ortaköz (kohort) çalışmaları aynı ortak özelliğe sahip hastaların oluşturduğu bir gruptur. Böylece bir ortaköz çalışması zaman içinde uzunlamasına bir grup hastanın takip edildiği bir çalışmadır. Bu tip çalışmalar hem gözlemsel hem de deneysel olabilirken hem ileriye dönük hem de geriye dönük olabilirler.

İleriye dönük bir ortaköz çalışmasında hastalar zaman içinde ileriye doğru izlenir. İlgilenilen sonuçlar çalışma başladıktan sonra elde edilir.

Geriyeye dönük çalışmalarda ilgilenilen sonuçlar hali hazırda oluşturulmuş veriler şeklindedir ve araştırmacı belli bir noktadan geçmiş zamana doğru ortaköz deneklerini izler.

İleriye dönük çalışmalar geriye dönük çalışmalardan daha kuvvetlidir çünkü araştırmacı sonuçları gözler ve standart bir biçimde onların kaydını tutar. Çünkü kayıtlı tutulacak veriler ile verilerin kayıtlarının nasıl tutulacağı çalışma öncesinde en ince ayrıntısına kadar belirlenmiştir.

Buna karşın geriye dönük çalışmalarda kayıtlar, ya daha önce tutulmuştur ya da hastanın hatırlamasına bağlı olarak alınmış kayıtlardır ve bu noktada araştırmacının nelerin kaydedildiği ve nasıl kaydedildiği hakkında bir denetimi yada müdahalesi yoktur. Bu açıdan bakıldığında ileriye dönük çalışmalarda, araştırmacının verilerin toplanması ve de kayıtlı noktasında büyük ölçüde denetimi söz konusudur.

## **Olgu-Denetim Çalışmaları (Case-Control Studies)**

Olgu-Denetim çalışmaları geriye dönük ortaköz çalışmalarının özel bir halidir ve sebep-sonuç ilişkisine yanıt verir. Bu tip çalışmalarda zaman içinde geriye gidilir, hasta ve verilerin saptanması veya belirlenmesi geçmişte kaydedilmiş olan bilgilere bağlı olduğundan olgu-denetim çalışmaları geriye dönük bir çalışma olarak nitelenir. Burada araştırmacının veri üzerinde verinin nasıl ve ne zaman kaydedildiği hususunda bir denetimi yoktur. Örneğin diabet süresinin x hastalığının gelişimine etkisinin olup olmadığı incelendiğinde; insüline bağlı diabetik hastalarda x hastalığı gelişmiş hastalar olgu grubuna girerken, insüline bağlı diabetik hastalarda x hastalığı gelişmemiş kişiler ise denetim grubuna girmektedir.

## **Denetim Grupları (Control Groups)**

Denetim grupları çalışmanın geçerliliğini sağlamlaştırır. Ne yazık ki birçok çalışma denetim grubu içermez, çalışmalar genelde tedavi alan veya müdahalede bulunan hasta dizilerinin bir sunumu şeklindedir. Olgu dizileri göğüs cerrahisinde çok sık kullanılan bir çalışma tasarımıdır. Bu tip çalışmalar ileriye veya geriye dönük olabilirler.

Bazı çalışmalarda tarihsel denetimler kullanılır. Örneğin, bacağı kırılan ve derin venöz trombozunda profilaksi almayan hastalardaki akciğer embolisi nedeniyle ölüm prevalansını

bildiğimizi varsayalım, bu grubu yani tarihsel denetim grubunu spesifik profilaktik tedavi alan geçerli bir grupla karşılaştırmak istersek bu durumdaki karşılaştırma, tedavinin bir diğer tedaviden daha iyi olduğunu ispatlamaz ama tedavinin hiç tedavi almayana göre daha iyi olduğu söyleyebilir.

Tarihsel denetimler yıllar önce yürütülmüş çalışmalar olduğundan o zamanın koşullarına göre oluşturulmuş bir gruptur. Bir çalışmada hiç denetim grubunun kullanılmamasındansa tarihsel denetimlerin kullanılması elbette daha yararlıdır. Ancak araştırmacının geçerli karşılaştırmayı daha kuvvetli yapabilmesi için tarihsel denetimlerin çalışma denekleriyle aynı şartlarda olması gerekir. Klinik bir araştırmada uygun tarihsel denetimlerin bulunması ve kullanılması çok zordur. En iyi yöntem aynı zaman diliminde tedavi gören olgu grubuyla birlikte benzer denekler içeren ve aynı araştırmacı tarafından karşılaştırılan bir denetim grubunun oluşturulmasıdır.

### **Kör Çalışmalar (Blinding)**

Körleme çalışmalar müdahalenin işleyişini ve sonuçlarının saptanmasını daha kuvvetli hale getirir. En iyi yöntem, hem uygulayıcının hem de hastanın hangi tip tedavinin uygulandığını bilmediği çift kör çalışmalarıdır. İlaç denemelerinde oldukça sık kullanılır ancak cerrahın yaptığı tedaviyi veya müdahaleyi bilmemesi söz konusu olamaz bu yüzden cerrahide tek kör çalışmaları tercih edilir. Tek kör çalışmaları ise sadece hastaların kör olduğu yani hangi tip tedaviyi aldığını bilmediği durumdur. Çalışmalarda körlemenin uygulanması o araştırmacının sonuçlarını güçlendirir. Özellikle denetim gruplarına ayırmaya yapılırken hangi tedavinin verildiğinin farkına varılması, tedavinin etkisinin daha iyi veya daha kötü olduğu şeklinde yorumlamaya neden olabilir. Bu tip bir biastan kaçınmak için kör çalışmalar tercih edilir.

### **Rasgeleleştirme (Randomization)**

Genelde deneysel çalışmalarda kullanılan bir terimdir. Rasgeleleştirmenin iki sebebi vardır. Birincisi bias önlemektir, ikincisi ise istatistiksel teoremin rastgele örnekleme temeli almış olmasıdır. Deneyde izlenecek sıranın rasgele olması önemlidir. Belirli düzeylerde belirli değişkenleri denetlemek için bir karar verildiğinde; daha denetlenemeyen başka değişkenlerin etkileri olduğu bir gerçektir. Deneyin sırasının rasgeleleştirilmesi işte bu denetlenemeyen değişkenlerin etkisini kaldırmaya yöneliktir. Rasgeleleştirme aynı zamanda araştırmacıyı ölçüm hatalarından bağımsızmış gibi düşünme olanağı sağlar ve bu yüzden birçok istatistiksel çalışmada tercih edilir.

Rastgele paylaşırma (random allocation) ise, özellikle klinik denemelerdeki olgu-denetim gruplarını oluşturmada kullanılan bir yöntemdir. Burada denekler aktif tedaviyi veya plaseboyu almada şansa bağlı bir yerleşimle belirlenirler. Rastgele paylaşırma en basit yöntem para atma yöntemidir. Örneğin hastanın “yazı” geldiğinde A tedavisine, “tura” geldiğinde B tedavisine alınması gibi. Ayrıca rastgele sayılar tablosundan veya bilgisayardan çekilen rastgele sayılardan, hastaların deney gruplarına paylaşırılmasında eşit şans esası uygulanarak yine biastan bağımsız gibi düşünme olanağı sağlanır. Böylece hataların aza indirilmesi amaçlanır.

### **Rastgele Klinik Denemeler (Randomized Clinical Trials)**

Rastgele klinik bir çalışma, eş zamanlı bir deneme grubuyla gerçekleştirilen ileriye dönük ortaköz çalışmasıdır. Sıkça kullanılır çünkü diğer çalışma tasarımlarına göre oldukça kusursuzdur. Özellikle rastgele deneme gruplu bir çift kör çalışması, bilimsel çalışmalar

içinde “altın standart” olarak nitelendirilen bir çalışmadır. Rastgeleleştirmeden önce çalışmaya katılacak olan hastaların veya deneklerin kabul ve red ölçütlerinin belirlendiği ciddi bir protokol hazırlanır. Protokolde, çalışmanın nasıl sürdürüleceği, hangi ve ne gibi bilgilerin kayıtlarının tutulacağı, müdahalenin nasıl ve hangi kurallarla yapılacağı, verilerin nasıl toplanacağı ve sonuçların nasıl ölçüleceği belirlenir. Müdahale gerçekleştikten sonra veriler protokol ilkelerine göre ileriye dönük bir biçimde elde edilir ve sonuçlar aynı şekilde toplanır. Rastgele klinik denemelerde hastalar tedavi gruplarına rasgele paylaştırılmalı ve hastaya ait hiçbir etmen bir tedaviyi diğerine göre tercih etme gibi bir seçeneği sağlamamalıdır. Bu özellik rasgele klinik çalışmaları, diğer ileriye dönük ve eş zamanlı deneme gruplu çalışmalardan ayıran en önemli farktır. Böylece olası çalışma tasarımı kuvvetlendiği gibi, güvenilir bilimsel bilgileri edinmemizi de sağlar.

## **Bias**

İstatistiğin amacı çok kısa anlamda, örnek grubu değerlerinden yola çıkarak gerçek anakitle değerlerini kestirebilmektir. Ancak gerçek anakitle değeri ile örnek grubuna ait verilerle hesaplanan kestirimsel değer arasında oluşan ve araştırmanın çeşitli aşamalarındaki hataların birikiminden kaynaklanan farklılık bias olarak tanımlanır.

Rastgele klinik denemeler her ne kadar biasın oluşma olasılığını azaltsa da tamamen bertaraf edemez. Özellikle cerrahi denemelerdeki biasların bertarafı tıbbi denemelerdeki biasların bertarafından daha zordur. Biaslar bir çalışmanın tasarımından veya yürütülmesinden kaynaklandığında dizgeli hatalar olurlar ve bu hatalar çalışmanın geçerliliğini etkiler. İleriye dönük çalışma tasarımlarında biaslar değişik birçok şekilde ortaya çıkar.

*Duyarlık biası (susceptibility bias)* özellikle araştırmaya alınan iki gruba ait başlangıç değerleri farklıysa meydana gelir. Şöyleki: prognozdaki herhangi bir özelliğin varlığı veriyi daha iyi veya daha kötü yöne çekerek sonuçlandırabilir. Rastgele klinik bir deneme, seçenek tedavi grupları rasgele seçilmişse biasa olan duyarlık olasılığı engellendiğinden diğer çalışmalara göre daha değerlidir. İki gruba ait sonuçların eşit bir şekilde etmenlerden etkilenmesi için teorik olarak tüm etmenler eşit dağılmalıdır. Bir başka deyişle rastgele klinik bir denemede her iki gruba yapılan müdahale yine aynı şekilde ve koşullarda olmalıdır.

Bir prosedürün icraatında aynı seviyede olmayan bir beceriye *icraat biası (performance bias)* denir. Bir ilaç terapisi denemesinde icraat biasını engellemek cerrahi bir klinik deneye göre daha kolaydır ancak cerrahi denemede icraat biasını denetlemek zor olabilir. Cerrahların ve ameliyata katılan ekibin her iki ameliyatın gerçekleşmesinde aynı maharete olmaları gerekir. Örneğin bir cerrahın bazı hastalarına A ameliyat prosedürünü ve diğerlerine de B ameliyat prosedürünü icra etmesi istenebilir ancak cerrahın her iki prosedür için de aynı beceriye sahip olması gerekir, eğer eşit beceriye sahip değilse icraat biası meydana gelir. Aynı şekilde, iki farklı cerrahın iki farklı ameliyat prosedürünü icraatlarındaki cerrahi becerilerinin karşılaştırması ve onların sonuca olan etkisini gözlemlemek bias açısından zor olabilir.

*Bulma biası (detection bias)*, bulunan sonucun ortalamaları farklı olduğunda ortaya çıkar. Örneğin, iki gruba ait sonuçlar farklı kişiler tarafından veya farklı ölçütler içeren değişik yollarla ölçülmüşse, ölçümleri karşılaştırmak hatalı olabilir. Cerrahların kendi sonuçlarını değerlendirmeleri durumunda da bulma biası oluşabilir. Sonucun olduğu gibi değil de olması gerektiği gibi değerlendirilmesi bu problemi ortaya çıkarır. En ideali sonuçları değerlendirirken kör çalışma yönteminin kullanılmasıdır, bunun için çift kör çalışmaları (hem doktor, hem hasta) veya en azından tek kör çalışmaları bulma biasından kaçınmayı sağlar.

*İleti biası (transfer bias)* da rastgele klinik çalışma sonuçlarında, izlemde farklı tipte kayıplar olduğunda söz konusu olur. Hastaların hepsi düşünüldüğü gibi izlenemeyebilir.

Eğer izlemi sürdürmeme nedenleri bilinmiyorsa ki genelde durum böyledir, bu tip izlem eksikliği çalışmada biasa neden olur. Örneğin A prosedürünü alan hastaların tümü sonuç iyi olmadığından izlemi bırakıp başka bir doktora müracaat edebilir. Seçenek olarak, yine B prosedürünü alan hastaların tümü sonuçtan çok memnun kaldıklarından izleme devam etmeye gerek duymayabilirler. İşte böyle bir çalışmada sadece izleme devam edenlerin izlem sonuçlarının değerlendirilmesi, bu farklı nedenlerle oluşan kayıp hastalar sebebiyle biasa neden olur. Klinik rastgele bir çalışmada bu tip biaslar oluşabilir ancak araştırmacının bu tip biası önleyecek tedbirleri ve bilgileri (hastaya ait telefon, adres vs..) toplaması gerekir.

### **Rastgele olmayan (nonrandomised) klinik çalışmaları**

Terapötik araştırmalarda her ne kadar rastgele deneme gruplu klinik çalışmalar değerliyse de, rastgele olmayan çeşitli tipte çalışmalar da yapılmaktadır. Doğal olarak bu tip çalışmaların da bir faydası vardır. Aşağıda bu tip çalışmalar ve diğer çalışmalara göre bu tip çalışmaların farklı yönleri ele alınmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmalar;

*Vaka sunumu (case report)*. Burada bir vaka sunulur. Bu tip çalışmalarda amaç, olası yeni bir terapötik stratejiyi göstermektedir. Böyle bir çalışmada olayın sıklığı hakkında bir bilgi olmadığı gibi eşzamanlı bir kontrol grubu da yoktur.

*Vaka dizilerinde*, uygulanan terapötik yaklaşımın başarısı hakkında bir tahminde bulunulabilir. Ancak bu tip çalışmalar hasta seçimi bakımından ciddi bir bias içerebilir. Zira seçilen hastalar bazı açılardan alışılmadık veya zor rastlanan hastalar olabilir. Ayrıca eşzamanlı denetimleri de yoktur. Bu tip çalışmalara geçmişte tedavi görmüş hastalar yani “tarihsel denetim grubu” kullanılsa da, güvenilir olmadıkları söylenebilir. Zira tıp teknolojisindeki günden güne artan gelişmelerin, tarihsel denetim grubunun tedaviye vermiş oldukları yanıtları değiştirilebildiği önemli bir gerçektir. Özellikle modern görüntüleme tekniklerine göre geçmişte yapılan tanı ve evreleme yordamları günümüzde daha farklı değerlendirilebilmekte ve sonuçlar böylece değişebilmektedir. Örneğin, daha önce evre I diye değerlendirilmiş bir hasta yeni tekniklerle evre II veya evre III olarak sınıflanabilir ki hasta seçimindeki bu gibi etkiler biası üretir, kısaca dizgeli (sistemik) hatalar oluşur. Öyleki kullanılan tedavinin standart tedaviden daha iyi (veya daha kötü) olduğu gibi sonuç çıkarılır. Bu tip biaslar ne yazık ki örnek birimleri artırarak bertaraf edilemez. Eğer sistemik hataya bir kez girilmiş ise büyük örneklem biaslı sonucu daha kesin tahmin etmekten bir başka deyişle pekiştirmekten başka bir işe yaramaz.

Bazen de araştırmacı, *genel amaca yönelik bir veri tabanını kullanarak bir terapötik karşılaştırma* yapmak isteyebilir. Böylesi verilerin niteliği oldukça zayıftır ve biasa çok açıktır. Bu tip çalışmalar, bir aşama sonrası için düşünülen araştırmalar için yararlı olabilirler, ancak ortak değişkenlerin eksik olma ve hasta seçimindeki biasın var olma olasılığının yüksekliği böylesi araştırmalarda oldukça da rastlanan bir durumdur.

Vaka sunumu, vaka dizileri ve genel amaca yönelik bir veri tabanını kullanarak yapılan terapötik karşılaştırmalar, ancak daha sonrası için düşünülen bilimsel çalışmalar için yararlı terapötik varsayımlar (hipotezler) üretebilmemize yardımcı olurlar. Bu tip çalışmalarda özellikle herhangi bir hastalığın terapötik etkilerine alınan yanıtın evreni (anakütlesi) oldukça heterojen olduğundan bu değişkenliği azaltan eşdüzenli örnekler seçmek gerekir. Bu nedenle karşılaştırmalı ve rastgele çalışmalar potansiyel *seçim biasını* aza indirmek amacıyla daha çok tercih edilmelidir.

## Rassal Hatalar

Bir çalışma her ne kadar iyi tasarımlansa ve gerçekleştirilse de terapötik etkinin yansız tahmin edicilerini tahmin ederken büyük çapta rastgele hatalara maruz kalmış sonuçlar elde ederiz.

Bunun nedeni hastalığa verilen yanıtlara insanın gösterdiği farklılıklardır. Örneğin, her ikisinin de hastalığa başlama değeri aynı olan; tedavi görmüş meme kanserli iki hastadan birinde nüks erken gerçekleşirken, diğeri tamamen tedavi edilmiş olabilir. Böylesi heterojen yanıtlara rağmen 5 yıllık sağkalım oranında örneğin %10'luk bir gelişme sağlamak gibi makul bir terapötik etkiye ulaşabilmek oldukça zordur.

Heterojen etkileri denetim altına almak ve rastgele hatayı sınırlamak için 3 temel strateji vardır.

Birinci yaklaşım çalışmaya ait anakitleyi homojen (eşdüzenli) bir alt grup şeklinde sınırlamaktır. Eğer alt grup tüm hastaların küçük bir oranından oluşuyorsa bu yaklaşım mantıklı olmayacaktır. Bu yaklaşıma karşı önemli bir kritikte homojen bir alt gruba ait sonuçların genelleştirilemeyeceğidir. Ayrıca, prognostik değişkenlerle belirlenen birçok alt gruptaki klinik yanıtlar da heterojendir.

İkinci yaklaşım ise tedavi gruplarında dengeli blok tasarımları kullanılarak hataların azaltılması yönünde olmalıdır.

Üçüncü yaklaşım ise örnek büyüklüğünü arttırmaktır. Çünkü rasgele değişimin yani rassal hataların denetimi bir açıdan örnek büyüklüğünün artırılmasıyla sağlanır. Karşılaştırmaz (noncomparative) bir çalışmada, ortalama bir yanıtın standart sapması örnek büyüklüğünün kare köküne ters orantılıdır. Eşit büyüklüğüne sahip iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada tahmini terapötik etkinin standart sapması ise ortak örnek büyüklüğünün kare köküne ters orantılıdır. Böylece örnek büyüklüğü arttıkça tahmini terapötik etkinin kesinliği de ikiye katlanır.

Birçok çalışma “sıfır varsayımı” ’nı ( $H_0$ ) test etmek üzere tasarlanmıştır. Örneğin, bir kanser terapisinin ön faz II çalışması için  $H_0$ ; tedaviye verilen kısmi veya tam yanıtın 0.20 veya daha az olasılıkla olduğunu test etmek üzere tasarlanabilir.  $H_0$  ’ın reddi araştırmacılara, bir sonraki aşama olan faz II’den faz III’e geçiştir ki, standart tedaviyle yeni tedavinin sağkalım olasılıklarını karşılaştıran çalışmalar gibi daha geniş bir çalışma yapmayı düşündürebilir. Böylesi karşılaştırmalı bir çalışmanın “sıfır varsayımı”ise; iki tedavinin sağkalım zaman dağılımları veya sağkalım eğrileri aynıdır şeklinde oluşturulabilir.

Eğer bir tedavinin sağkalım olasılığı diğerinden daha iyiye sıfır varsayımı reddedilir ve sağkalım olasılığı daha iyi olan tedavi, toksik etki ve hasta yaşam kalitesine rağmen kabul gördüğünden genelde benimsenir. Ancak bu varsayımların uygulanmasında da hatalar yapabiliriz. Biasın etkisinden uzak rasgele çalışmalarda bile, rasgele değişimin  $H_0$  veya sıfır varsayımının yanlışlıkla reddine (Tip I hata) veya  $H_0$ ’ın yanlışlıkla kabulüne (Tip II hata) neden olduğunu söylenebilir.

Basit anlamda *Tip I Hata (Type I Error)*; gerçekte  $H_0$  doğru olduğunda (fark yoktur) araştırma sonucu  $H_1$  (fark var) doğru bulunduğu durumda gerçekleşir, başka bir deyişle, doğru bir varsayımın yanlışlıkla reddilme olasılığıdır. Bu yüzden varolmadığı halde sanki terapötik bir etki varmış gibi gösterildiğinden Yanlış Pozitif sonuçta denir. Tip I hata doğrudan, araştırmacının ön kabulü ile belirlenmiş olan  $\alpha$  “anlamlılık düzeyine” bağlıdır. Tip I hatayı azaltmak için  $\alpha$ ’yı doğru tayin etmek gerekir.  $\alpha = 0.05$  ise en çok kullanılan düzeydir.

*Tip II Hata (Type II Error)* ise gerçekte  $H_1$  doğru olduğunda (fark var) araştırma sonucu  $H_0$  (fark yok) doğru bulunduğu durumdur bu yüzden Tip II hataya Yanlış Negatif sonuç denir. Tip II hata  $\beta$  ile ifade edilir. $\beta$  ise araştırmacıya doğrudan bağlı değildir. Eğer

örnek sayısı yetersiz, ölçüm hataları yapılmış, uygun testler kullanılmamış, verilerin dağılım özelliklerine göre önlem alınmamış ve ön kabul değerleri yanlış ise,  $\beta$  büyür ve gerçek farklılıkları görebilme şansı düşer.

Bir başka hata tipi ise araştırmacının birçok karşılaştırmayı eşzamanlı yapmak istediğinde ortaya çıkabilir. Örneğin, araştırmanın esasını kapsayan karşılaştırmada sıfır varsayımı reddedilemeyebilir ancak birçok alt grupta terapötik bir etkiye bakılmak istendiğinde tedavinin hiçbir etkisi olmadığı halde bazı alt gruplarda sıfır varsayımı reddedilmesi söz konusu olabilir. Bu nedenlerle çözümlene yapmadan önce birkaç ana varsayımın belirlenmesi önem taşır. İşte bu tip *Çoklu Karşılaştırmalar* Tip I hatanın denetimini tehdit eder.

Bir klinik çalışmanın gücü, terapötik etki gerçekte varken sıfır varsayımının reddederek bu etkiyi saptamadır yani terapötik etki gerçekte varken araştırmacının bunu bulamaması nedeniyle varolan yanlış negatif sonuç olan Tip II hatanın yapılmama olasılığıdır. Güç terapötik etkinin büyüklüğüne, klinik yanıtlardaki değişkenliğe ve de örnek büyüklüğüne bağlıdır. Eğer terapötik etki klinik yanıtlardaki değişkenlikle karşılaştırıldığında farklılık büyükse, örnek büyüklüğü küçükte olsa güç büyür. Halbuki rastlanması zor olan vakaların dışında, değerli olan klinik terapötik etkiler, yanıtlardaki değişkenliğe göre daha azdır. Bu tip terapötik etkileri saptayabilecek güçlü bir çalışma için, büyük örnekler gerekmektedir. Halbuki değerli terapötik etkileri gösterebilecek birçok klinik denemede örnek büyüklüğü genelde azdır. Böylesi bir çalışmada sıfır varsayımı reddedilemediği zaman, Tip II hata meydana gelir. Küçük sayılı bu gibi çalışmalar genelde “tedavi etkisizdir” diye yorumlanır. Oysa bu tip çalışmalarda tahmini terapötik etkinin *güven aralığına* (confidence interval) bakmak faydalıdır. Burada amaç etkinin potansiyel aralığını görmektir, güven aralığı büyük olasılıkla çok geniş olur. Geniş bir güven aralığı da, tahmine ait değerlerin değişim aralığının büyük olduğunu ve tahminin de pek tutarlı olmadığına işaret eder. Özetle az sayıyla yapılmış çalışmaların değerli bir terapötik etkiyi saptaması için gücü azdır ayrıca tahminler olduğundan çok daha yüksek çakabilmekte ve kesin sonuçlar alınmamaktadır.

Bu açıdan bakıldığında klinik bir çalışmaya başlamadan önce, çalışmayla ilgili bir örnek büyüklüğünün tahmini hesabı söz konusudur. Birçok istatistiksel hazır paket programlarında örnek büyüklüğü (n diye ifade edilir) hesapları yapılabilmektedir. Dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda verilmiştir. Unutulmamalıdır ki, örnek büyüklüğü hesabı sonucu ortaya çıkan sayı (n), en doğru yaklaşımla hesaplanmış ve yaklaşık olması gereken en az örnek sayısıdır. Bunun yanı sıra örneğin, nitel ve nicel açıdan anakitleyi en iyi ve doğru şekilde temsil etmesi gerekir. Ancak doğru, iyi ve hatası en aza indirgenmiş karşılaştırmalı rastgele bir çalışma için hesaplanması gereken örnek büyüklüğü için ise, konuyla ilgili bir uzman görüşünün ve yardımının alınması yararlı olacaktır.

### **Örnek Büyüklüğünün (sayısının) hesaplanması**

Örnek büyüklüğünün saptanmasında 2 önemli unsur vardır:

\*Anakitle parametresi tahmininin varyansı,  $s^2$ ;  
(kitlede ne kadarlık bir değişim vardır?)

\*Anakitle parametresi tahmini ile anakitle parametresi arasındaki tarafımızdan belirlenen fark,  $d$ ;

(parametreden ne kadarlık bir ayrılık söz konusu, bu  $\beta$  için önemli, çünkü  $\beta$ ,  $\mu$ 'nün yani anakitle parametresi değeriyle değişir,  $(1-\beta)$  testin gücünü verir)

Bir başka önemli nokta da ne kadarlık bir risk göze alınacaktır ( $\alpha, \beta$ )'ya karar verildikten sonra örnek büyüklüğü saptanabilir.

Farklı araştırma tipleri için gerekli denek sayısını saptamak amacıyla çeşitli formüller bulunmaktadır. Örneğin nicel ölçümler için en basit formül şöyledir;

$$n \geq \frac{t^2 s^2}{d^2} \quad t = \text{güven düzeyi (t-tablosundan genelde 1.96)}$$

*Örnek büyüklüğünün saptanmasında dikkate alınacak noktalar:*

- Kaynaklar (zaman, maddi kaynak, çalışan kişiler, vb..)
- Hipotezlerin sayısı veya parametrelerin sayısı
- Örnekleme yöntemi ( n ↑)
- Nadir olaylar için, küçük örnek büyüklüğü yeterli olmayabilir. (popülasyonda nadir olayların yüzdesi (%) ↓ ⇒ n ↑)
- Örnekleme hatası (hata ↓, n ↑)
- Güven düzeyi (güven düzeyi ↑, n ↑)

**Bir Araştırmada İstatistik Hangi Aşamalarda Söz Konusudur?**

- Planlama
- Tasarım
- Veri toplama
- Verilerin okunması, denetimi ve bilgisayara girişi
- Verilerin çözümlenmesi
- Sunum
- Yorumlama
- Yayınlama

# İSTATİSTİKSEL ÇIKARSAMA TABLOSU

	<u>Parametrik</u> Verilerin normal dağıldığı varsayımı ve Varyansların eşitliği varsayımı	<u>Parametrik olmayan</u> Veriler normal dağılmaz ve örnek büyüklüğü az ise (n<30)
<b>*Nicel Veriler</b>		
1. Tek grup parametresinin bir değere göre testi	Toplum değeri-Örnek grubu ortalaması karşılaştırması testi gibi.	İşaret testi gibi
2. İki grup karşılaştırması		
. Bağımsız gruplar	t-testi (unpaired t-testi)	Mann-Whitney U testi gibi
. Eşleştirilmiş gruplar veya yinelenmiş ölçümler	t-testi (paired t-test)	Wilcoxon sıralı diziler testi gibi
3. İki'den fazla grupların karşılaştırması		
. Bağımsız gruplar	Tek yönlü ANOVA testi F testi sonucu eğer $p < 0.05$ ise Çoklu karşılaştırma testleri yapılır; Tukey, Bonferroni, Scheffé çoklu Karşılaştırma testleri gibi... Sadece kontrol grubuna göre karşılaştırma da ise Dunnett çoklu karşılaştırma testi kullanılabilir	Kruskal-Wallis Testi gibi... Eğer $p < 0.05$ ise Dunn Çoklu karşılaştırma testi
. Eşleştirilmiş gruplar veya yinelenmiş ölçümler	Yinelenmiş ölçümler için ANOVA testi F testi sonucu eğer $p < 0.05$ ise Çoklu karşılaştırma testleri yapılır; Student Newman-Keuls gibi...	Friedman testi gibi... Eğer $p < 0.05$ ise Dunn Çoklu karşılaştırma testi
<b>*Nitel veriler</b>		
. Bağımsız gruplar	---	$X^2$ -testi_ * Eşdüzenlilik testi * İlişki testi Eğer ilişki saptanırsa Phi ya da Cramer's V gibi katsayılarla ilişkinin gücü bulunur.
. Eşleştirilmiş gruplar veya yinelenmiş veriler	---	*McNemar $X^2$ testi (2x2) *Stuart-Maxwell testi(3x3) veya Wilcoxon testi
<i>r</i> : Korelasyon katsayısı (İki veri arasındaki ilişkinin yönünü ve derecesini verir)	Pearson korelasyon katsayısı	Spearman korelasyon katsayısı

## KLİNİK DENEME RAPORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN DENETİM LİSTESİ

### *Çalışma Tasarımı*

Çalışmanın amacı yeterince tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çalışmanın tasarımı yeterince tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Denemeye katılımda dikkate alınan tanı ölçütlerinin ifadesi tatminkar mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Deneklerin kaynağı açıkça tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Tedaviler iyice tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Tedavi grupları rasgele olarak mı çalışılmış?	Evet	Belirsiz	Hayır
Hastaları tedaviye paylaştırmada rastgeleleştirme kullanılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Rastgeleleştirme yöntemi tanımlanmış mı? (ör: rasgele sayılar tablosu vs..)	Evet	Belirsiz	Hayır
Hastaları tedaviye paylaştırmada kullanılan mekanizma tanımlanmış mı? (ör: mühürlü zarflar vs..)	Evet	Belirsiz	Hayır
Hastaların tedaviye paylaştırılması için tasarlanmış mekanizmada bias elenmiş mi?	Evet	Belirsiz	Hayır
Hastaların tedaviye paylaştırılmasıyla tedavinin başlaması arasında geçen zaman kısa bir geçikme olarak kabul edilebilir mi?	Evet	Belirsiz	Hayır
Deneme süresince potansiyel körlük (kör çalışma yöntemi) var ve kullanılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çıktı ölçümleri için tatminkar bir ölçüt ifadesi var mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çıktıya ait ölçümler uygun mu?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çalışma öncesinde istatistiksel gücü göz önünde tutan örnek büyüklüğü hesaplamasının bir tanımı var mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Tedavi sonrası izlem süresi belirtilmiş mi?	Evet	Belirsiz	Hayır

Çalışmanın tasarımı kabul edilebilir mi?	Evet	Belirsiz	Hayır
--	------	----------	-------

### ***Çalışmayı Yönetme***

Deneklerin izlemi yüksek oranda mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
-------------------------------------	------	----------	-------

Deneklerin tedaviyi tamamlamaları yüksek oranda mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
---	------	----------	-------

Çalışmadan düşen hastalar herbir tedavi grubunda ayrı ayrı tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
--	------	----------	-------

Her grup için tedavinin yan etkileri ayrı ayrı belirtilmiş mi?	Evet	Belirsiz	Hayır
--	------	----------	-------

### ***Çözümleme ve Sunum***

Tüm istatistiksel prosedürleri yeterli bir şekilde tanımlayan veya bahseden bir ifade kullanılmış mı?	Evet		Hayır
---	------	--	-------

Her gruba ait temel özelliklerin sunumu yeterli mi?	Evet		Hayır
---	------	--	-------

Verilere uygun istatistiksel yöntemler kullanılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
--	------	----------	-------

İstatistiksel yöntemler doğru kullanılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
---	------	----------	-------

Dikkate alınan prognostik faktörler uygun mu?	Evet	Belirsiz	Hayır
---	------	----------	-------

İstatistiksel materyalin sunumu tatminkar mı? (grafikler, tablolar vs..)	Evet		Hayır
--	------	--	-------

Çözümleme yeterli mi ve yeterli çözümleme sunulmuş mu?	Evet	Belirsiz	Hayır
--	------	----------	-------

Esas sonuçlar için güven aralıkları verilmiş mi?	Evet		Hayır
--	------	--	-------

### ***Genel Değerlendirme***

İstatistiksel analizlerden çıkan sonuçlar doğrulanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
---	------	----------	-------

Yazı istatistiksel olarak kabul edilebilir bir yazı mı?	Evet		Hayır
---	------	--	-------

## GENEL TIBBİ YAZILARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN DENETİM LİSTESİ

### *Çalışma Tasarımı*

Çalışmanın amacı yeterince tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çalışmanın tasarımı yeterince tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çalışmanın tasarımı amaca uygun mu?	Evet	Belirsiz	Hayır
Deneklerin kaynağı açıkça tanımlanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Deneklerin seçim yöntemi açıkça belirtilmiş mi? (kabul ve red ölçütleri vs..)	Evet	Belirsiz	Hayır
Örnekleme ait denekler bulgular açısından anakitle ile uyumlu mu?	Evet	Belirsiz	Hayır
Örneklem büyüklüğü istatistiksel güç hesaplamalarını içeren bir ön çalışmayla mı bulunmuş?	Evet	Belirsiz	Hayır
Çalışmanın tasarımı kabul edilebilir mi?	Evet		Hayır

### *Çalışmayı Yönetme*

Tatminkar (yüksek) oranda bir yanıtta ulaşılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
---	------	----------	-------

### *Çözümleme ve Sunum*

Tüm istatistiksel işlemleri uygun şekilde tanımlayan bir ifade bulunuyor mu?	Evet		Hayır
Verilere uygun istatistiksel yöntemler kullanılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
İstatistiksel yöntemler doğru kullanılmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
İstatistiksel materyalin sunumu tatminkar mı? (grafikler, tablolar vs..)	Evet		Hayır
Yeterli çözümleme sunulmuş mu?	Evet	Belirsiz	Hayır
Esas sonuçlar için güven aralıkları verilmiş mi?	Evet		Hayır

## ***Genel Değerlendirme***

İstatistiksel analizlerden çıkan sonuçlar doğrulanmış mı?	Evet	Belirsiz	Hayır
Yazı istatistiksel olarak kabul edilebilir bir yazı mı?	Evet		Hayır

## ***SONUÇ***

Nitelikli ve sağlıklı bir veri tabanı, doğru ve iyi bir bilgilenmeye, çıkarsamaya, yoruma ve sonuca ulaştırdığından oldukça önemlidir.

Tıbbi çalışmalarda veri kalitesini yükseltmek için, tıp çalışanları, istatistikçiler ve veri yönetimindeki çalışanlar arasında sürekli iletişim ve bilgi akış verişinin olmasına ve işbirliğinin geliştirilmesine ve de özellikle teknolojiye gereksinim vardır.

Uzmanları tarafından işbirliğiyle doğru planlanarak gerçekleştirilen ve uygun yöntemlerle çözümlenen kaliteli verilere ait çalışmaların yorumlarının ve çıkan sonuçlarının değeri hiçbir çalışmayla ölçülemez.

Klinik bir araştırmadaki istatistiksel yöntemlerin yararlılığı ve taşıdığı prespektif bakımından özellikle kılavuz çalışmalarda, denemelerin tasarımında, gerçekleştirilmelerinde, veri kalitesinin denetiminde, çözümlemede ve yayınlamada istatistikçilere bundan böyle daha fazla görev düştüğü de kaçınılmaz bir gerçektir.

## İSTATİSTİKSEL TERMİNOLOJİ VE TANIMLAR

**Anakitle (Population):** Belirli bir özelliğe sahip bireylerin tümünün oluşturduğu topluluk olarak tanımlanabilir. Toplum, evren, anayığın ve popülasyon gibi adlar da kullanılmaktadır.

**Anlamlılık Düzeyi (  $\alpha$  ) (Significance Level):**  $P(H_1/H_0)$ ,  $H_0$  doğru olduğu halde yadsınmasını simgelenen  $\alpha$ , Tip I hata olup anlamlılık düzeyine bağlı bir olasılıktır ve “yanılma olasılığı” da denmektedir.  $\alpha$  anlamlılık düzeyi, araştırmacının ön kabulü ile belirlenir. En çok 0.05 ve 0.01 düzeyleri kullanılırsa da tıbbi deneylerde 0.001, 0.0001 gibi düzeylere kadar inilmektedir. İstendiğinde daha başka düzeylerde seçilebilir ancak seçilen  $\alpha$  anlamlılık düzeyi testin sonucunu etkiler. Doğru bir varsayımın yanlışlıkla reddedilme olasılığı olan,  $\alpha$ 'nın saptanmasında, araştırmacı konunun özellik çerçevesinde iyi bilgilenecek seçim yapmalıdır.

**Bias (Bias):** Klinik bir çalışmaya ait terapötik etkinin tahminde yapılan dizgeli hata

**Blok Tasarım(Block Design):** Deneysel tasarımda, deneysel birimleri (genelde kişileri) eşdüzenli bir grupta yapmak için kullanılan bir terimdir. Amacı, konu dışı rassal sebeplerden meydana gelen değişkenliği saf dışı bırakmak ve gerekirse yok etmektir yani hatayı azaltmaktır.

**Cox Oransal Hazard Modeli (Cox Proportional Hazard Model):** Cox oransal hazard modeline, aynı zamanda Cox regresyon orantısız ölüm riski bağıntı modeli de denmektedir. Sağkalım izleme araştırmalarında, sürenin yanı sıra sağkalımın çeşitli ölçümsel değişkenlerle de etkilendiği bilinir. Bu tür değişkenlere “prognostik” etkenler adı verilir. Prognostik etkenler, araştırma olgularına özgü doğal farklılaşmalar (yaş, cinsiyet, ırk vs.) gösterebilir. Ancak tedavi tipi vb. gibi farklılaşmalar da söz konusu olabilir. Prognostik etkenler sürekli değişken değerleri alabilecekleri gibi örneğin tedavi tipine veya hastalık derecesine bağlı farklılaşmalarda gösterge değişken değerleri de alabilirler. Parametrik olmayan bir yöntem olan Logrank testi iki veya daha fazla grubun sağkalım sürelerini karşılaştırır ancak sağkalım üzerindeki prognostik değişkenlerin etkilerini araştırmaz. Cox tarafından ileri sürülen bir regresyon modeli ile aynı anda prognostik etkenlerin etkilerinin araştırılması da olasıdır. Bu regresyon modeline oransal hazard (ölüm riski) regresyon modeli denir. Cox metodu, “yarı-parametrik” bir yaklaşımdır. Sağkalım süreleri için özel herhangi bir dağılım tipi varsayılmaz. Ancak önemli bir varsayım; sağkalımdaki değişik değişkenlerin etkileri zaman içinde sabittir. Cox metodu, çok değişkenli regresyon modeli çözümlemesi gibidir ancak bağımlı değişken belli bir t zamanındaki ölüm riskidir (hazarddır). Eğer ilgili birçok bağımsız değişken varsa  $x_1$ ' den  $x_p$ 'ye kadar, t zamandaki oransal ölüm riski modeli,

$h(t)$ , şöyle ifade edilir:

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_p x_p)$$

Önde gelen hazard fonksiyonu da denilen  $h_0(t)$ , denklemde verilerden tahmin edilen bir niceliktir ve diğer değişkenler 0 olduğundaki ( $e^0 = 1$ ) ölüm riskini verir.  $b_1$ ' den  $b_p$ 'ye kadar olan regresyon katsayıları genelde *en çok olabilirlik tahmin yöntemiyle* tahmin edilen katsayılardır. Çözümlemeyi yapan birçok hazır istatistiksel bilgisayar paket programı vardır. Ancak Cox regresyon çözümlemesinde, gerek çözümlemede gerekse yorumlamada potansiyel zorluklar bulunduğundan bir istatistikçi yardımıyla çalışılması önerilmektedir.

**Çalışmanın Gücü (Power):** Tip II hata olan  $\beta$ 'nın, 1'den çıkarılmasıdır.  $1 - \beta$  değeri, testin “gerçek fark varken, bunu saptayabilme” özelliğidir ve testin gücü olarak adlandırılır.

**Çıkarım (Inference):** Bir anakitleden rastgele seçilmiş birimlerden oluşan bir örneği incelemek yolu ile, anakitle hakkında genel yargılara varma işlemidir.

**Çıkarımsal İstatistik (Inferential Statistics):** Örnekten elde edilen bulgularla örneğin elde edildiği anakitle hakkında tahminlerde bulunma, karşılaştırmalar yapma ve kararlara varma işlemleri çıkarımsal istatistiğin alanına girmektedir.

**Çok Değişkenli Çözümleme (Multivariate Analysis):** Birçok değişkenin aynı anda çözümlenmesi amacını içeren çözümlenmeler bu başlık altında toplanır. Çoklu doğrusal regresyon, korelasyon, etmen çözümlemesi (faktör analizi), ana bileşenler çözümlemesi, kümeleme çözümlemesi, ayrıştırma (discriminant) çözümlemesi ve lojistik regresyon çözümleri çok değişkenli çözümleme örneklerinden bazılarıdır.

**Çoklu Doğrusal Regresyon (Multiple Linear Regression):** Bir bağımlı değişken ve çok sayıda bağımsız değişkenden oluşan ve aralarındaki bağıntıyı doğrusal bir model biçiminde ifade eden regresyon modeline, çoklu doğrusal regresyon modeli denir.

Şöyle ifade edilebilir:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_k X_{ki} + u_i$$

Modelde,  $Y_i$  nicel niteliğe sahip bir değişken iken, buna karşılık bağımsız değişkenlerin tümü nicel, bazıları nicel, bazıları nitel olabilir.  $u_i$  ise hata payıdır.

**Çoklu Karşılaştırma (Multiple Comparisons):** Parametrik testlerdeki varyans çözümlemesinde ve parametrik olmayan testlerdeki ikiden fazla grubun ortanca karşılaştırmalarında,  $H_0$  varsayımı reddedildiğinde, bir başka deyişle gruplar arasında en az bir grubun diğerinden veya diğerlerinden (ortalama veya ortanca bakımından) farklı olduğunun tespit edildiği durumlarda; farklılığı hangi grup veya grupların hangi anlamlılık seviyelerinde gösterdikleri önem taşıyabilir. Bu farklılığı tespit etmek amacıyla geliştirilmiş birçok yöntem vardır. Bu yöntemler; Bonferroni yöntemi, En Küçük Önemli Fark yöntemi, Tukey-Kramer yöntemi, Dunnett yöntemi, Duncan yöntemi, Dunn yöntemi, Student-Newman Keuls yöntemi ve Sheffé yöntemi gibi yöntemlerdir ve gruplararası farkın olduğu tespit edilmesi durumunda grupların ikiyeşerli karşılaştırılması esasına dayanır.

**Değerlendirme (Evaluability):** Hastanın yasal olarak tedaviyi almasından önce belirlenen ölçütler listesine uygunluk.

**Değişken (Variable):** Örneğe ait bir veri seti için herhangi bir değeri taşıyabilen nicelik olarak ifade edilir. Anakitle değerleri olan parametrelerin örnekteki ölçümleri değişkenler yardımıyla gerçekleştirilir.

**Değişkenlik (Variability):** İstatistiğin konusu büyük bir ölçüde değişkenliktir. Tıbbi araştırmada değişkenlik genelde kişiler arasındadır. Değişkenlik, bilinen ve açıklanamayan sebeplere bağlı olarak ikiye ayrılır. Açıklanamayan değişkenliğe rassal değişkenlik de denilmektedir.

**Deneme (Trial):** Araştırmacının, deneklere tedavi verdiği, verileri elde ettiği ve çıkan sonuçları değerlendirdiği ve bu üç elementi tasarım sırasında denetlediği bir çalışmadır.

**Dikotom (Dichotomy):** Rassal değişken 0 veya 1 gibi iki şıklı Bernouilli karakterine sahip değerler alıyorsa dikotom durumu söz konusudur.

**Faz I Çalışması (Phase I Study):** İlaç endüstrisinde bir klinik denemedeki, klinik farmakoloji ve toksikoloji için atılan ilk adımdır. Klinik denemelerin başında yeni bir terkinin güvenilirliğini değerlendirmek için genelde sağlıklı gönüllülerde ilacın denenmesidir.

**Faz II Çalışması (Phase II Study):** Klinik bir denemeyi yürütmek için, hastalara verilecek optimum dozu bulmak ve terkinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülen çalışmalardır. Faz I çalışmasında bir ilacın güvenilir olduğu bir kez kanıtlandıktan sonraki klinik araştırmanın başlangıç adımıdır.

**Faz III Çalışması (Phase III Study):** Mevcut standart tedavilerle ilgili olarak yeni tedavinin güvenilirliğini ve etkinliğini göstermek için geniş çok-merkezli karşılaştırmalı klinik denemelerdir. Bu çalışmalar ürünün lisans başvurusunda gerekli olan çalışmalardır.

**Faz IV Çalışması (Phase IV Study):** İlaç pazara çıktıktan sonra; güvenilirliği, etkinliği ve kullanım profili hakkındaki ek detayları sağlamak amacıyla yürütülen çalışmalardır.

**Geçerlilik (Validity):** Bir ölçüm, eğer ölçülmesi gereken koşulu tanıtıyor ve özetliyor ise geçerli bir ölçümdür. Duyarlılık ve özgüllük geçerliliğin iki önemli bileşenidir. Tarama/Tanı testlerindeki geçerliliğin diğer bileşenleri ise pozitif ve negatif kestirim değerleridir. Psikolojide geçerlilik; içerik ve kriter geçerliliği olarak iki şekilde karşımıza çıkar. İçerik geçerliliğinin belirli bir metodu ve ölçüm formülü yoktur. Ölçülmek istenen şeyin kavramsal planlamasıdır ve planlama yapılırken bu ölçümü etkileyen faktörleri dikkate almak gerekir. Kriter (ölçüt) geçerliliği ise, bir dış özelliğın birbirine benzemeyen kişiler arasındaki ölçümünü ayırıştırın geçerlilik ölçüsüdür.

**Geçici Çözümleme (Interim Analysis):** Klinik çalışmalardaki planlama sonrası ve çalışma bitimi öncesinde yapılan çözümlerlerdir. Genelde erken bir adımda tedavi farklılıklarını görmeyi amaçlar ve böylece hastaların olası “inferior-düşük” bir doz veya düzeyde tedavi almalarını önler. Bu tip çözümlerler, özellikle iyi planlanmamış ve gelişigüzel bir biçimde yürütülmüş çalışmaları ortaya koymak adına oldukça önemlidir. Aralıklı çözümleme de denmektedir.

**Görelı Orantı (Odds Ratio):** Belli koşullar altında olan bir olayın başka koşullar altında oluşuna oranlanması ile elde edilen bir orandır. İki gruptan oluşan kişilerde (örneğin kadın, erkek) iki seçeneekli bir değişkenin (örneğin başarılı, başarısız gibi) 2x2 tablodaki (dörtgözlü) sıklık dağılımında elde edilen a, b, c ve d değerleriyle hesaplanan görelı orantı formülü şöyledir:

Örneğın:

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

	Başarılı	Başarısız
Kadın	a	b
Erkek	c	d

Böylece örnekteki görelî orantı, bir gruptaki başarı oranının diğêr gruptakine göre olasılığının bir ölçüsü şeklinde tanımlanmaktadır. Eğer her gruptaki başarı olasılığı aynı ise, görelî orantı 1'e eşit olur. Daha çok geriye dönük araştırmalarda faydalıdır.

**Görelî Risk (Relative Risk):** Bir risk etmeni ile karşılaşan kişilerde ortaya çıkan bir sonucun, karşılaşmayan kişilerdeki oranıdır. Görelî risk ileriye dönük ve kesitsel araştırmalarda kullanılır. Geriye dönük çalışmalarda kullanılmaz. Prevalans veya insidans hızlarının oranına da görelî risk denmektedir. Bir görelî riskin 2 olması risk etmeni ile karşılaşan kişilerin karşılaşmayanlar karşısında 2 katı kadar risk altında olmasını ifade eder.

	+Sonuç	-Sonuç
Karşılaşan kişiler	A	B
Karşılaşmayan kişiler	C	D

Formül olarak şöyle ifade edilir:

$$RR = [ A / (A+B) ] / [C/(C+D)]$$

**Gözlemeleme (Monitoring) :** Daha önceden belirlenmiş kurallara göre klinik bir çalışmanın yürütülüp yürütülmediğinin gözlemlenmesi.

**Gözlemsel Çalışmalar (Observational Study):** Olaylar üzerinde, araştırıcının denetimi olmayarak yapmış olduğu araştırmalarda kullanılan genel bir terimdir. Bu tip çalışmalarda, risk etmenleriyle sonuç ölçümleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde araştırıcının hiçbir müdahalesi olmaz.

**Güven aralığı (Confidence Interval):** Anakitleye ait bir parametrenin ortalaması, oranı vb. değerlerini hesaplamak mümkünse de, uygulanması çok güçtür. Bu nedenle, anakitleden uygun örnekleme yöntemlerinden birisi kullanılarak bir örnek elde edilir. Bu örnekte söz konusu belirli vasfı taşıyanların ortalaması, oranı vb... bazı esaslara göre bütün anakitleye genellenir. Bu yoldan elde edilen bilginin az çok bir hata taşıması doğaldır ve bu kabul edilebilir hatadır (genelde % 5 yanılma olasılığı içinde). Güven aralığı, anakitle parametresinin n sayıda birim içeren örnek yardımıyla hesaplanmış olan oran, ortalama vb. ölçütün kabul edilebilir bir hata payı ile alt ve üst sınırlarını belirleyerek bir aralık içinde tahmin edilmesidir. Herhangi bir yanılma ihtimaline ( $\alpha = 0.05$ ) uyan güven alanının alt ve üst sınırlarını bulmaya yarayan ortalama için genel ifade şudur:

$$\hat{\theta} \pm 1.96 \frac{s_{\hat{\theta}}}{\sqrt{n}}$$

$s_{\hat{\theta}}$  = standart sapma

n = örnek büyüklüğü

$\hat{\theta}$  = parametre için ortalama tahmini

**Güvenirlilik (Reliability):** Bir ölçümün benzer koşullar altında aynı birime bir kezden fazla uygulanması sonucunda benzer ve tutarlı sonuçlar alınması, o ölçümün güvenilir olduğunu gösterir.

**Hazard Fonksiyonu (Hazard Function):** Hazard fonksiyonu, kısaca son noktaya ulaşıldığındaki başarısızlık riskidir. Mortalite gücü, ansal ölüm hızı veya belli bir yaş veya zamanda başarısızlık oranı diye de bilinir. Ancak olgunun son noktaya erişmedeki riskini zamanın bir fonksiyonu olarak yansıttığından büyük önem taşır. Hazard fonksiyonu şöyle ifade edilir:

$$\lambda(t_{mi}) = \frac{2q_i}{h_i(1+p_i)}$$

Burada:

$h_i$  : zaman aralığı derinliği

$\lambda_{t_{mi}}$ : zaman aralığının ortasındaki ölüm hızı

$q_i$  : aralığın sonundaki ölüm olasılığı (risk)

$p_i = 1 - q_i$ , aralık sonundaki yaşama olasılığıdır.

Hazard fonksiyonuna ait regresyon ise, prognostic etmenlere biyomatematiksel bir regresyon modelinin uygulanmasıdır.

**Hazard Oranı (Hazard Ratio):** Logrank testi, iki veya daha çok grubun sağkalımlarının karşılaştırılmasında kullanılan testtir. Ancak grupların nasıl farklı oldukları hakkında doğrudan bir bilgi vermez. İki gruptaki görelî sağkalımı ölçmenin bir yolu gözlenen (O) ile beklenen (E) olgu sayılarını karşılaştırmaktır.  $O_1 / E_1$  oranı, sıfır varsayımı doğru olduğunda, 1. gruptaki gözlenen olayın beklenene oranı şeklindedir. Böylece iki grup için görelî olay hızları oranı şöyledir:

$$R = \frac{O_1 / E_1}{O_2 / E_2}$$

Bu orantıya hazard oranı denmektedir. Hazard oranının 1 olması risk bakımından bir farkın olmadığı anlamına gelir.

**Kafa Karıştırıcı (Confounding):** Bazı faktöriyel tasarımlarda gözlenen bir süreçtir. Kullanılan özel tasarımın temelinde, bazı ana etkiler veya etkileşimler arasında farklılaşmayı yapmak olası olmayabilir. Etkilerden birini ölçen farklılığın diğerindeki ölçülmüş farklılıkla tamamen aynı olması kafa karıştırıcı halidir. Yani prognostik bir etmenin terapi ve diğer grubu aynı şekilde etkilemesidir. Bu iki etkiye genelde, sahte (aliases) etkiler de denir.

**Kesinlik (Precision) :** Epidemiyolojik ölçümde hata, kesinlik ve geçerlilik çok önemlidir. Hataların varlığı olabildiğince ortadan kaldırılarak anakitleden çekilen örneğin anakitleyi en güçlü ve doğru şekilde yansıtması yani “kesin” ve “geçerli” olması istenir. Rastal hata etkisinin oldukça az olduğu varsayılması demek olan “kesinlik” temelde 3 etkene bağlıdır.

1. Örnek büyüklüğü
2. Örneklem yöntemi
3. İncelenen özelliğin ölçümsel değişkenliği (varyans)

**Klinik Deneme (Clinical Trial):** İnsanlar için planlanmış çalışmalar

**Lojistik Regresyon (Logistic Regression):** Çok değişkenli istatistiksel çözümlemelerde, gözlemleri verilerin yapısında bulunan olası gruplara atamak için kullanılan bir yöntemdir. Lojistik regresyon çözümlemesinde, bağımlı değişken (yanıt değişkeni) nitel iken, bağımsız (açıklayıcı) değişkenler hem nitel hem de nicel olabilirler. Böylece bağımsız değişkenlerin dağılımları hakkında hiçbir bilgiye ihtiyaç duyulmaz. Lojistik regresyondaki katsayılar ile

olgu-denetim çalışmalarındaki görelî orantının ya da ortaköz çalışmalarında görelî riskin kolayca yorumlanabilmesi, yöntemin en önemli avantajıdır. Bu yüzden lojistik regresyon çözümlemesi tıp alanındaki uygulamalarda sık sık kullanılmakta ve tercih edilmektedir. Yöntem, lojistik veya bir olasılığın logit dönüşümüne dayalıdır.

$$\text{logit}(p) = y = \ln \frac{p}{1-p}$$

p, 0'a yaklaştığında logit(p) de  $-\infty$ 'a doğru yaklaşır. Aynı şekilde p, 1'e yaklaştıkça logit(p)  $+\infty$ 'a doğru yaklaşır. p, 0.5 civarında sigmoid bir eğriye sahip olan logit(p) fonksiyonu, simetriktir. Bu dönüşümün regresyon şeklindeki ifadesi şöyledir:

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_q X_q$$

Burada p = olasılık(bağımlı değişken=1) ve  $x_1, x_2, \dots, x_q$  da açıklayıcı değişkenlerdir. Lojistik dönüşüm yardımıyla, p dolaysız olarak açıklayıcı değişkenlerin doğrusal fonksiyonu olarak modellendiğinde, ortaya çıkabilecek bazı problemler bertaraf edilmiş olur. Bu problemlere en önemli örnek (0,1) değişim aralığı dışında elde edilen bir olasılık değeridir. Modeldeki parametrelerin tahmininde genelde en çok olablirlik tahmin yöntemi kullanılır.

**Meta Çözümlemesi (Meta Analysis):** Birçok alanda aynı konuda yapılmış değişik klinik çalışmalar bulunabilir ve doğal olarak tüm bu benzer çalışmalara ve tüm kanıtlara bir değer biçilmek istenebilir. Tüm yayınlanmış çalışmalardaki verilerin istatistiksel çözümlemelerinden yararlanarak tedavinin etkinliğine genel bir değer biçilmek istendiğinde, meta çözümlemesi yönteminden yararlanır. Meta çözümlemesi çalışmalarında, bazı bireysel çalışmalarda anlamlı bir sonuç çıkmayabilirken meta çözümlemesiyle tedavinin lehine bir anlamlılık bulunabilir. Meta çözümlemesi çalışmalarında en önemli nokta, farklı hasta özellikleri taşıyan ve değişik tasarımlı çalışmalardaki bilgilerin birleştirilmesi ve çözümlemeye alınmasıdır.

**Model (Model):** Genelde parametre ( $\beta$ 'lar) ve değişkenleri ( X'ler) içeren mantiki matematiksel bir yapıdır.

**Ortak Değişkenler (Covariates):** Genelde açıklayıcı değişkenler için kullanılan bir seçenek terimdir. Daha kesin olarak belirtmek istenirse, araştırmada birincil ilgilenilen değişkenler olmayan ancak bağımlı değişkeni etkilediğine inanılarak ölçülmüş ve bunun sonucu olarak da çözümlemelere ve modelin kurulmasına dahil edilmiş değişkenler olarak ifade edilir.

**Örnek (Sample):** Anakitle içinden belli yöntemlerle çekilen ve anakitleyi nitelik ve nicelik bakımından temsil ettiği düşünülen ve anakitleden çok daha az sayıdaki birim kümesine örnek denir. Genelde n olarak ifade edilir.

**Örnekleme (Sampling):** Bir anakitleden örneği seçmek için yapılan işlemler bütününe örnekleme denir.

**Örnek Büyüklüğü (Sample Size):** Örnek grubu anakitleyi simgelemek üzere seçilir; dolayısıyla örnek çekildiği anakitlenin bir minyatürü olmalıdır. Bir başka deyişle, örnek grubunun nitelik ve nicelik açısından ana kitleyi temsil etme yeteneği olmalıdır. Nicelik açısından olaya bakıldığında çalışmaya hastanın alınacağı sayıdır.

**P Değeri (P Value):** Tip I hata, varsayım testlerinde reddedilen  $H_0$  varsayımın gerçekte doğru olma olasılığıdır. Bir başka ifadeyle doğru bir varsayımın yanlışlıkla reddilme olasılığıdır. Bu olasılık  $\alpha$  ile gösterilebilir, yanlışma olasılığı diye de adlandırılır ve araştırmacı tarafından seçilir. En çok 0.05, 0.01 ve 0.001 düzeyleri kullanılır, istendiğinde daha değişik düzeylerde kullanılır.  $\alpha$  bir olasılık değeri olduğundan p ile de simgelenir ve p değeri, anlamlılık düzeyi olarak kullanıldığında  $p > 0.05$  veya  $p < 0.05$  gibi ifadelerle gösterilir. P değerinin yorumu ise şöyledir: eğer p değeri kritik değerin kesim noktasının altında, yani  $p < 0.05$  ise, sonuç istatistiksel olarak anlamlı olarak ifade edilir, bu durumda  $H_0$  reddedilir. Eğer  $p > 0.05$  ise anlamlılık yok demektir,  $H_0$  kabul edilir. P değerleri tek ve çift kuyruklu olarak varsayımın kuruluşuna göre verilir.

**Parametre (Parameter):** Anakitle hakkında bilgi veren, ortalama, varyans gibi karakteristik değerler parametre olarak adlandırılır.

**Prognostik Değişken (Prognostic Variable):** Tıbbi araştırmalarda kullanılan ve açıklayıcı (bağımsız) değişkenlerle aynı anlamı taşıyan değişkenlerdir. Zamana bağlı prognostik değişkenlerin değerleri ilerleyen zamanla değişir, bu tip değişkenlerin kullanıldığı istatistiksel modeller de oldukça zordur.

**Protokol (Protocol):** Klinik bir çalışmayı, denemeyi veya deneyi yürütmek için detaylı yazılmış plan ve koşullardır.

**Rastgeleleştirme (Randomization):** Genelde deneysel çalışmalarda kullanılan bir terimdir. Rastgele paylaştırma, yerleştirme anlamındadır. Rastgeleleştirmenin iki sebebi vardır. Birincisi biası önlemektir, ikincisi ise istatistiksel teorelin rastgele örneklemeyi temel almış olmasıdır. Rastgele paylaştırma, her hastanın genelde eşit şansa sahip olarak her tedaviyi görmesidir; ancak verilen tedavi önceden bilinmemektedir. Rastgele paylaştırmada en basit yöntem para atma örneğidir. Örneğin hastanın “yazı” geldiğinde A tedavisine, “tura” geldiğinde B tedavisine alınması gibi. Ayrıca rastgele sayılar tablosundan veya bilgisayardan çekilen rastgele sayılardan, hastaların deney gruplarına paylaştırılmasında eşit şans esası uygulanır.

**Seçenek Varsayımı ( $H_1$ ) (Alternative Hypothesis ( $H_1$ )):** Değerlendirilmesi yapılan ölçütün anakitleden farklı olduğunu veya farklılaşmanın özelliğini de vurgulayarak, anakitleden büyük veya küçük olduğunu öne süren bir varsayımdır. İstatistiksel değerlendirme sonucunda, seçenek varsayımının kabulü ile değerlendirilmesi yapılan kriterin anakitleden gerçekten farklı olduğu sonucuna varılır.

**Seçilme Uygunluğu (Eligibility):** Klinik bir çalışma boyunca tedavi edilecek kişilerin, çalışma öncesinde belirlenen kabul ve red ölçütler listesine uygunluğu.

**Sıfır Varsayımı ( $H_0$ ) (Null Hypothesis ( $H_0$ )):** Sıfır Varsayımı  $H_0$ , bir toplulukta yapılan ölçümlerin, anakitleden gösterdiği farkların rastgele olduğunu, ölçüm ve gözlem özelliklerine veya yanlışlıklarına dayandığını, gerçekte anakitleden “istatistiksel açıdan fark olmadığını” öne sürer. Bir başka deyişle farksızlık varsayımdır. Bir testte öne sürülen ve asıl test edilmek istenen varsayımdır.

**Son Nokta (End Point):** Kısaca çalışmaya alınan bir kişinin tedavi sonucu hakkındaki son, kesin ve tam bilgiyi veren klinik veya laboratuvar sonucu olarak yorumlanabilir. Örneğin sağkalım çözümlerinde genelde son nokta değerlendirmesi sağkalmak/ölmek şeklinde

yapılır. Son nokta için mutlaka sağkalmak/ölmek gibi ikili seçeneğin bulunması zorunlu değildir örneğin ortopedide takılan bir protezin belli bir süredeki ömrünün olasılığını ölçmek istendiğinde, araştırmanın sonlandırıldığı nokta protezin değişme gereği doğduğu zaman olarak kabul edilir.

**Tahmin (Estimate):** Tahmin edici tarafından belirli koşullarda oluşturulan özel bir değerdir: Nokta tahmini, aralık tahmini gibi. Bu terim geniş anlamda bu gibi özel değerlerin hesaplandığı kural anlamına gelmektedir. Tahmin edici kelimesi kuralın prosedürü için kullanılır tahmin ise özel durumlarda ulaşılan değerlerin ifade edilmesinde tercih edilir.

**Tahmin Edici (Estimator):** Tahmin edici, bir anakitle sabitini tahmin etmedeki yöntem ve kuraldır. Genelde, örnek değerlerinin bir fonksiyonu gibi ifade edilir. Böylece ulaşılan tahmin, güvenilirliğinin doğrulanmasında büyük önemi olan dağılıma ait bir değişkendir.

**Tedavi etmeye amaçlı (Intent to Treat):** Rasgele klinik denemelerde tedavi gruplarına paylaştırılmış hastaların, aldıkları tedaviye göre değil de paylaştırıldıkları terapötik gruba göre çözümlenmeye tabi tutulmalarıdır. Potansiyel bias içerdiği düşünülen çalışmalardır çünkü bazı hastalar niyetlenen terapiyi almayabilirler ve çözüme ait sonuçları etkileyebilirler. Bu yöntemin en önemli özelliği, rasgeleleştirme nedeniyle oluşan prognostik dalgalanmaları ve hastaların olası uyum biasını önlemeyi amaçlamış olmasıdır.

**Tekdeğişkenli İstatistik (Univariate Statistics):** Tek bir rassal değişkenin çeşitli parametrik ve parametrik olmayan testlerle test edilmesine genel anlamda tek değişkenli istatistik denmektedir.

**Tutarlılık (Consistency):** Tahmin edicinin belirli bir özelliği için kullanılan terimdir. Bir anakitleden çekilen örneğin büyüklüğü arttıkça tahmin edilen parametrenin gerçek değerine yaklaşmasına tutarlılık denir. Kısaca örnek büyüklüğü arttığında bias da sığra yaklaşır. Psikolojide kullanılan şekliyle tutarlılık, daha çok ölçme testlerindeki iç tutarlılığı ifade eder. Bir testin maddelerindeki kişi skorlarının birbirleriyle korelasyonu iç tutarlılığı yansıtır.

**Yansız Tahmin Edici (Unbiased Estimator):** Parametrelerin tahmin edilmesine yarayan formül veya yöntemler olarak tanımlanan bir tahmin edici,  $\hat{\theta}$ 'nin beklenen değeri tahmin altındaki tüm örnek boyutları için  $\theta$  denilen parametreye eşittir. Kısaca,  $E(\hat{\theta}) = \theta$ 'dır. Örneğin, örnek varyansı, anakitle varyansı  $\sigma^2$ 'nin yansız bir tahmin edicisi olamaz.

$$E\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^n(x_i - \bar{x})^2\right] = \frac{n-1}{n}\sigma^2, \text{dır.}$$

Diğer taraftan  $\frac{1}{n-1}\sum(x_i - \bar{x})^2$  istatistiği, ancak aşağıdaki şekilde anakitle varyansının yansız tahmin edicisi olur.

$$E\left[\frac{1}{n-1}\sum(x_i - \bar{x})^2\right] = \sigma^2$$

Buna karşın örnek ortalaması anakitle ortalaması  $\mu$ 'nün yansız bir tahmin edicisidir. Yansız olmayan bir tahmin ediciye, yanlı tahmin edici veya bias denmektedir. Eğer tahmin edici

örnek büyüklüğü arttığında yansızlaşıyorsa (tarafsızlaşıyorsa), bu tahmin edici asimtotik olarak yansız bir tahmin edici olarak ifade edilir.

**Yayın Biası (Publication Bias):** Yayınlanan makalelerin negatif bulgulu çalışmalardan ziyade pozitif bulgulu (anlamli fark çıkmış) sonuçlar taşıyan çalışmaların yayınlandığı yönündeki bir eğilimdir. Özellikle metaanaliz çalışmalarında önem taşır. Böylece terapötik etkinin öne çıkarıldığı bir bias izlenimi oluşur.

## Kaynaklar

1. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London:Chapman&Hall;1991.
2. Bekiroğlu N. Açıklamalı Biyoistatistik Terimleri Sözlüğü, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri LTD.ŞTİ.;1998.
3. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportion. NewYork: John Wiley&Sons,Inc.;1973.
4. Fisher LD, Van Belle G. Biostatistics. NewYork:John Wiley&Sons,Inc.;1993.
5. Johnson-Elandt RC, Johnson NL. Survival Models and Data Analysis. NewYork:John Wiley&Sons,Inc.;1980.
6. Keller RB, Rudicel MA, Liang HM. Outcomes Research in Orthopaedics. The Journal of Bone and Joint Surgery 1993;75-A:10:1562-1574.
7. Kleinbaum DG. Logistic Regression. NewYork:Springer-Verlag; 1994.
8. Piantadosi S, Mitchelle HG. Statistical Issues Arising in Thoracic Surgery Clinical Trials. Thoracic Surgery. Yıl;Vol:1652-1670.
9. Piantadosi S, Kirklin J, Blackstone E. Statistical Terminology and Definitions. Thoracic Surgery. Yıl;Vol:1649-1652.
10. Runyon RP. Fundamentals of Statistics in Biological, Medical and Health Sciences. Boston: Duxburry Press; 1985.
11. Şenocak M. Özel Biyoistatistik. İstanbul:Çağlayan Kitabevi;1992.