

Halk Sağlığı Açısından Temel Biyoistatistik İlke ve Kavramlar

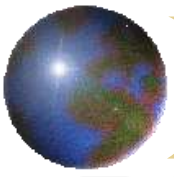
Prof. Dr. Ahmet SALTİK

www.ahmetsaltik.net

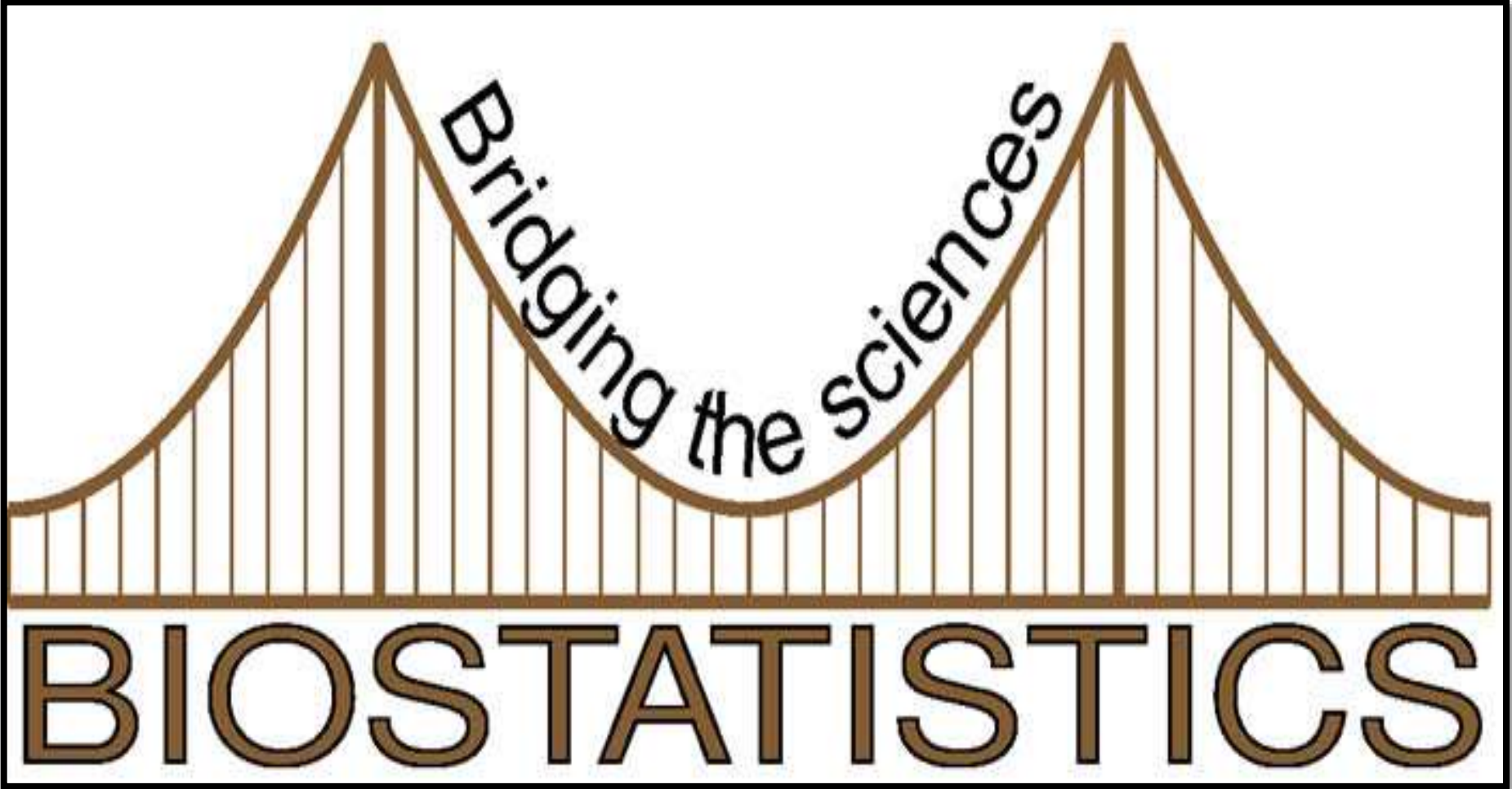
Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi

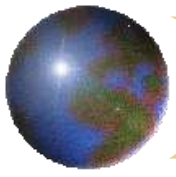
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Aralık 2014 / Ankara



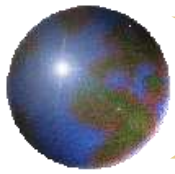
HOSGELDİNİZ





Amaçlar ve öğrenim hedefleri

- ☉ Günümüz sağlık çalışanlarının, sayısal yöntemler ile barışık, hatta alışık olması..
- ☉ **Makale okur-yazarı** olabilme..
- ☉ DSÖ'nün istemine koşut olarak, çalışılan bölgedeki **sağlık sorunlarını doğru ve yerinde belirleyebilme..**
- ☉ Ders ile öğrencilerin, **Halk Sağlığı bilimlerinde Biyoistatistiğin yerini ve önemini** kavramaları ve buna uygun davranmaları hedeflenmektedir.



History of Patient-based Assessment

✦ B.C.

- ✦ Collection of vital statistics in ancient Greece and Egypt?

✦ Mid-1600s

- ✦ Growth of vital statistics in England

✦ Mid-to-late 1800s

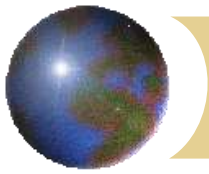
- ✦ Health interview surveys

✦ 1893-1919

- ✦ Health survey content expanded to include the duration of illness and related disability or dysfunction



Prof. Albert I. Wertheimer, Temple University, USA.



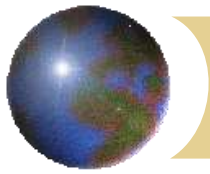
History of Patient-based Assessment Cont'd

✚ Early 1900s

- ✚ Appearance of psychometric techniques that included traditional approaches, such as those associated with Thurstone, Likert, and Guttman

✚ 1930s

- ✚ More positive definitions of health appeared, possibly first in measures commissioned by the health organization of the league of nations, which included health and vitality among the set of indicators



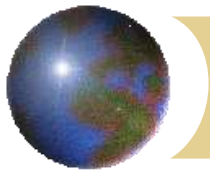
History of Patient-based Assessment Cont'd

✦ 1940s

- ✦ Health Opinion Survey used to screen recruits for mental fitness during World War II.
- ✦ Utility assessment based on work on mathematical decision theory appeared
- ✦ Karnofsky Performance Status Scale developed for use with cancer patients.

✦ 1948

- ✦ World Health Organization's constitution offered **definition of health** as "***a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.***"



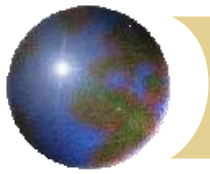
History of Patient-based Assessment Cont'd

✚ 1950s

- ✚ Shift toward measures that included positive feelings of well-being.
- ✚ Different dimensions of general health perceptions identified, including the time-bound and relation to others.

✚ 1960s

- ✚ Definition of physical health expanded in many measures to include intermediate activities of daily living in addition to the most basic self-care
- ✚ Psychometric approaches were first applied to health measurement.



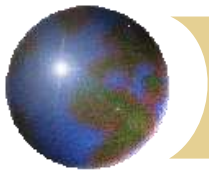
History of Patient-based Assessment Cont'd

✚ 1960s cont'd

- ✚ Landmark studies include the 1963 study by Katz and colleagues who used Guttman scalogram analysis to construct the Index Activities of Daily Living to monitor results or rehabilitative care for elderly patients

✚ 1970s

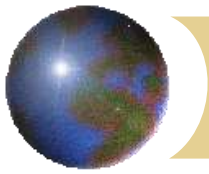
- ✚ Most physical health measures expanded the range of measurement to consider performance of or capacity to perform strenuous physical activities
- ✚ Measures of overall mental health began to tap both psychological distress and well-being



History of Patient-based Assessment Cont'd

✚ 1970s cont'd

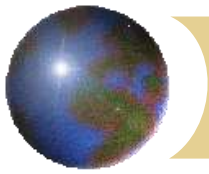
- ✚ **Psychometric** methods of enumerating general health perceptions measures became more common
- ✚ Ware and colleagues employed Likert's method of summated ratings to construct a variety of measures , including the General Health Perceptions Questionnaire, the Mental Health Inventory, and other general and mental health measures used in the Health Insurance Experiment (1973-1981) and in the Medical Outcomes Study (1986-1990)



History of Patient-based Assessment Cont'd

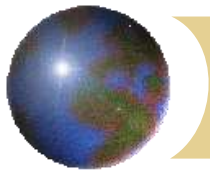
✦ 1970s cont'd

- ✦ Earliest applications of utility assessment and QALYs to health measurement appeared in work by Fanshel and Bush and by Torrance.
- ✦ Documented inclusion of health-related quality of life measures in clinical trials and research dates to the early 1970s.
- ✦ Study by Nagi of the Independent Living Index
- ✦ Bergner and colleagues used Thurstone's methods of equal-appearing intervals to construct the Sickness Impact Profile.



History of Patient-based Assessment Cont'd

- ✚ 1970s to mid-1980s
 - ✚ Social aspects of functioning and well-being tended to be measured distinctly from mental and physical aspects.
- ✚ 1989
 - ✚ Omnibus Budget Reconciliation Act creates the Agency for Health Care Policy and Research which funds research to monitor patient-based assessments.



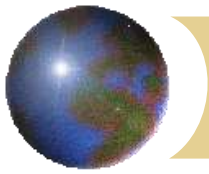
History of Patient-based Assessment Cont'd

✚ **Early 1990s**

- ✚ New psychometric models based on Rasch's Item Response Theory test measures of pain and functioning in assessing rehabilitative care n physical functioning in general populations.

✚ **Mid-1990s**

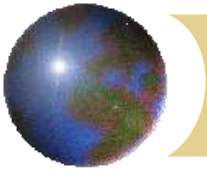
- ✚ Comprehensive overall health measures include physical functioning; health-related limitations in social and role functioning; bodily pain; energy and fatigue; and general health perceptions.



History of Patient-based Assessment Cont'd

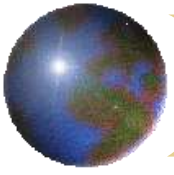
✚ Mid-1990s cont'd

- ✚ Content of the most recent questionnaires suggest that sleep and sexual functioning are becoming accepted parts of this comprehensive model of overall health.
- ✚ Research underway to conceptualize and enumerate children's health.



Neden Biyoistatistik?

- ❖ Geleceğin hekimleri “**araştırmacı, sorgulayıcı**” kişiler olmalıdır. Bu, Biyoistatistik’siz olanaksız..
- ❖ *Biyoistatistik bilgisi olmadan araştırma yapmak, yapılmış araştırmaları anlamak yorumlamak ve doğru değerlendirebilmek de olanaksız..*
- ❖ Matematiksel düşünme yaşamın temeli, evrenin temel yasası matematik.. Tıp ve sağlık bilimleri Biyomatematiğin tam da ortasında..



Neden Biyoistatistik?

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre;

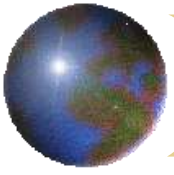
bir hekim, bulunduğu bölgedeki sağlık sorunlarını belirleyebilmelidir.

Hekimin bunu yapabilmesi için,

“temel Biyoistatistik bilgisi ve uygulama becerisi” olması gereklidir.

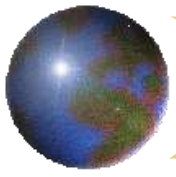
DSÖ bu amaçla, tıp fakülteleri için mezuniyet öncesi eğitimde çekirdek bir

Biyoistatistik müfredatı önermiştir.



Bilimsel araştırmaların kuralları

- ❖ Başlamadan önce: **Yerel Etik Kurul** onayı gerek.
- ❖ Ülke genelinde araştırmalarda Sağlık Bakanlığı Etik Kurulu'nun izni alınmalı.
- ❖ Bildiri veya yayın aşamasında:
Helsinki Biyomedikal Araştırma Etik Kuralları na uygunluk zorunludur..
Klinik Araştırmalar Yönetmeliği Helsinki Bildirgesi' ne gönderme (*atıf*) yaparak içselleştiriyor.
- ❖ Araştırma verilerinin her zaman ulaşılabilirliği, araştırmanın *yinelenebilirliği*, *tutarlılığı* gereklidir.
- ❖ Akreditasyon kurumları önemli.. Türkiye'de Türk Akreditasyon Kurumu **TÜRKAK** var.



Bilimsel araştırmaların kuralları

- ✿ ABD'de FDA (*Food and Drug Administration*) ve NIOSH,
- ✿ AB'de OSHA ve EFSA
 - ✦ Üniversite laboratuvarları
 - ✦ TÜBİTAK laboratuvarları
 - ✦ Refik Saydam Ulusal Referans Lab.
 - ✦ Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ulusal Gıda Referans Laboratuvarı
 - ✦ Adli Tıp Kurumu.. gibi

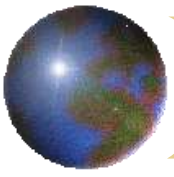


“ Dünyada her şey için,
uygarlık için, yaşam için,
başarı için,
en gerçek yol gösterici
bilimdir, tekniktir.
Bilim ve tekniğin dışında
yol gösterici aramak
aymazlıktır, cehalettir,
sapkınlıktır.”

Gazi Mustafa Kemal
ATATÜRK

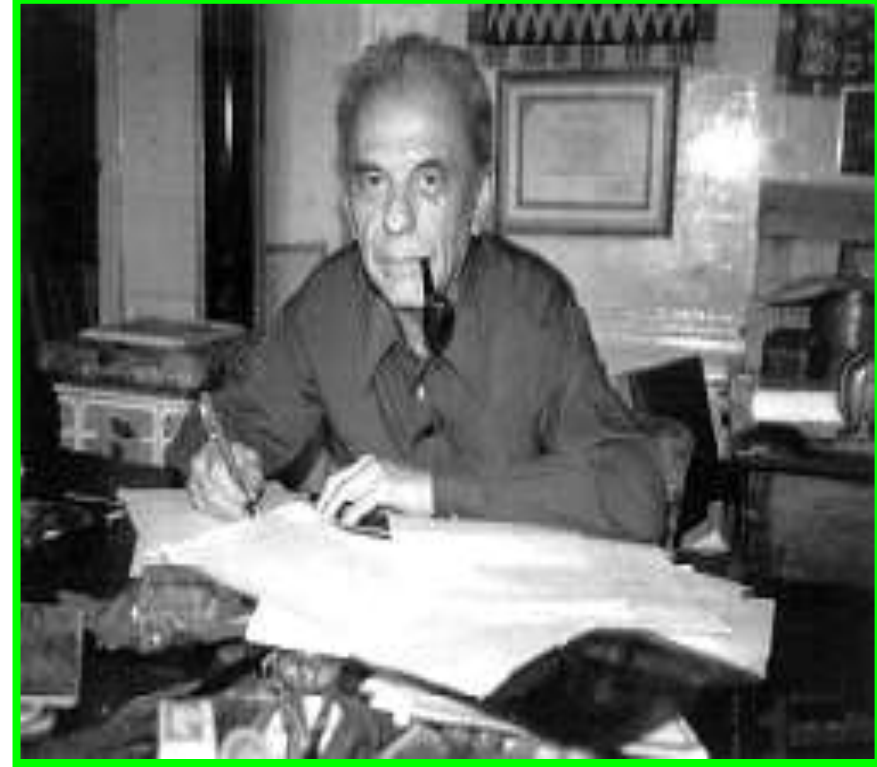
(22.09.1924, Samsun
Öğretmenleriyle Konuşma)



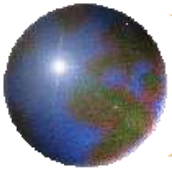


Bilim adamlığı nedir?

**“ Bilim adamlığı
bir meslek değil;
bir yaşam
biçimidir. ”**



Prof. Dr. Cahit ARF
“Arf Teoremi” bulucusu

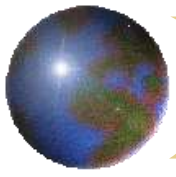


Bilim ve teknoloji üretme yükümü..

“ Bilgi ve onun ürünü olan teknolojiyi üret(e)meyen milletler, bağımsızlıklarını, dolayısıyla mutluluklarını yitirirler. ”

Prof. Dr. Cahit ARF

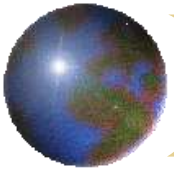
"Arf Teoremi" bulucusu



Uygulayıcı ya da Bilim İnsanı Olmak..

**Prof. Dr. Lowe, C.R.
Kardif Üniversitesi, 1962**

“ Günümüzde biyolojik ve tıpsal sorunları yansız ve eleştirel bir düşünce içinde, sayısal temellere göre değerlendirmeye alışmamış bir hekim, bir sağlık çalışanı, bir bilimin temsilcisi değil; ancak bir sanatın uygulayıcısıdır. ”

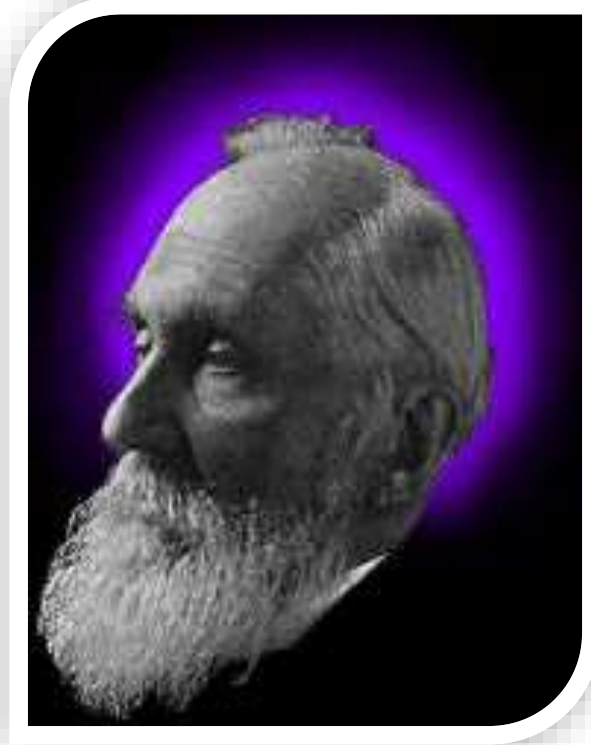


Lord WT Kelvin..

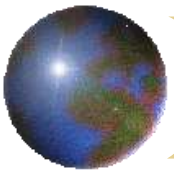
**“Gözlemlerinizi
sayılarla dile
getiremiyorsanız
bilginiz geçersizdir.”**

demektedir.

O halde; **sayısal anlatım**
çok önemlidir. Bunun için
İse **ölçüm yapabilmek**
gereklidir.



**KELVIN, Lord
William Thomson
(1824 - 1907)**



Galileo Galilei (1564 - 1642)

"Sayamadığınız, ölçemediğiniz hesaplayamadığınız olayları tanıyamazsınız."

Çağdaş bilim, şanlı Galileo Galilei'nin, olayların "**nasıl**" olduğunu açıklamak için çalışıp, bugün bilimsel araştırmanın temeli olan "**kontrollü deney**"i kullanmasıyla doğdu.





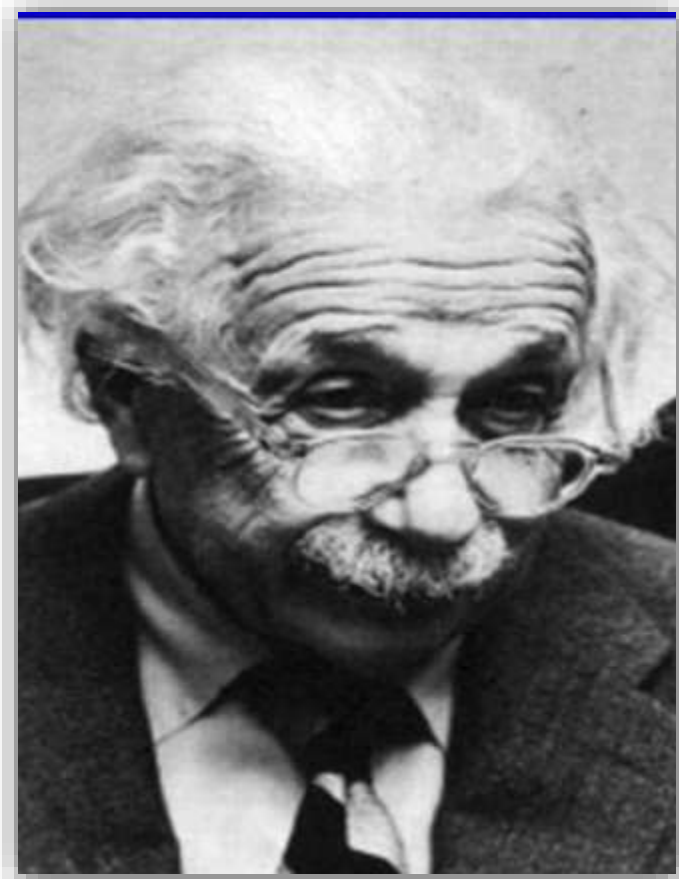
Aristo'dan G. Galilei'ye..

- ✪ **Aristo** (M.Ö. 384-222), belli ilkelerden başlayıp, **usavurma** yoluyla temel gerçeklere, deney ya da gözleme değinmeksizin (!?) varılabileceğine inanırdı. Bilim dünyasını 1000+ yıl ketledi bu aforizmalarıyla. **Deneysel ve gözlemsel bilimsel** sürece varmak hiç de öyle kolay olmadı.
- ✪ Aristo'ya göre biliminin amacı, olayların "**niçin**" oluştuğunu açıklamaktı !?
- ✪ Çağdaş bilim, şanlı Galileo **Galilei**'nin, olayların "**nasıl**" olduğunu açıklamak için çalışıp, bugün bilimsel araştırmanın temeli olan "**kontrollü deney**"i kullanmasıyla doğdu.
- ✪ "**En bedbaht millet, kaleleri ayakta olup da ahlaki harabe olan millettir.**" sözü de **Aristo**'nundur..

**“Not everything that
can be counted counts
and not everything that
counts can be counted.”**

Albert Einstein

*"More the knowledge
lesser the Ego,
lesser the knowledge,
more the Ego"*

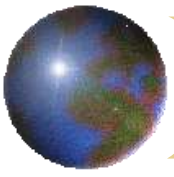


**«Sayılabilen her şey önemli değildir
ve önemli olan her şey de
sayılmış olamaz.»**

Halk sağlığı uygulamasının ve politikalarının dayandığı temel, "araştırma" olmalıdır.

- Geçmişte olduğu gibi **iyi araştırma**, başarılı **yönetsel** uygulamaların temelidir. Özellikle **Epidemiyolojik** araştırmalar hastalık için risklerin belirlenmesinde ve gerekli önlemlerin sağlanması yardım eder ve bu tür niceliksel ve niteliksel araştırma ve uygulama çalışmaları yararlı bilgiler sağlar.

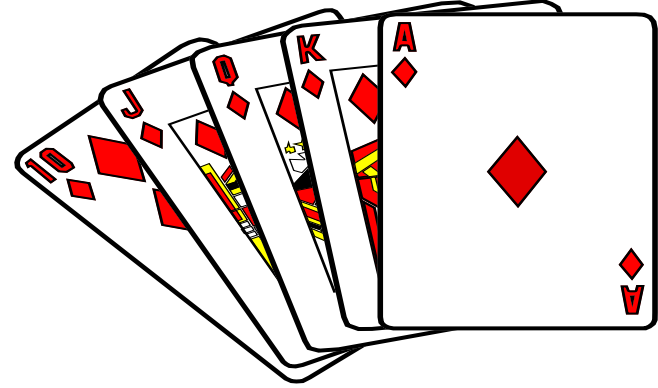
*EUPHA - European Public Health Association,
The Future of Public Health in Europa: Towards a More Active
Partnership with WHO/EURO. European Journal of
Public Health, 2006;Vol. 16, No. 2, 226-228*



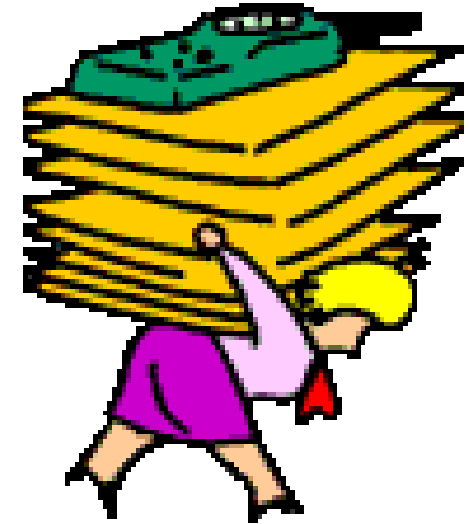
Kimi kez sayarak dönüşüm yapar ve ölçeriz..

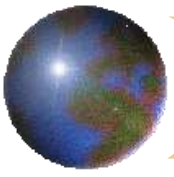
Örn. menopoz ölçüm eşeli..

- 0= Hiç Yok
- 1= Hafif
- 2= Orta
- 3= Şiddetli
- 4= Çok Şiddetli



MRS Psikolojik Puanlar (I)	1,2,3
MRS Somatik Puanlar (II)	4,5,6,7,11
MRS Ürojinekolojik Puanlar (III)	8,9,10
MRS Toplam Puanlar	I,II,III





Kupperman İndeksi hesaplaması (ağırlıklı eşel)

Ateş basması	X 4
Parestezi	X 2
Uykusuzluk	X 2
Sinirlilik	X 2
Depresyon	X 1
Vertigo	X 1
Yorgunluk	X 1
Atralji / Miyalji	X 1
Baş ağrısı	X 1
Çarpıntı	X 1
Karınçalanma	X 1
KPI toplam puanı	

0= Yok
1= Hafif
2= Orta
3= Şiddetli



Yıl içinde gündüz süresi sinüzoidal..

FROM DATA TO MODEL

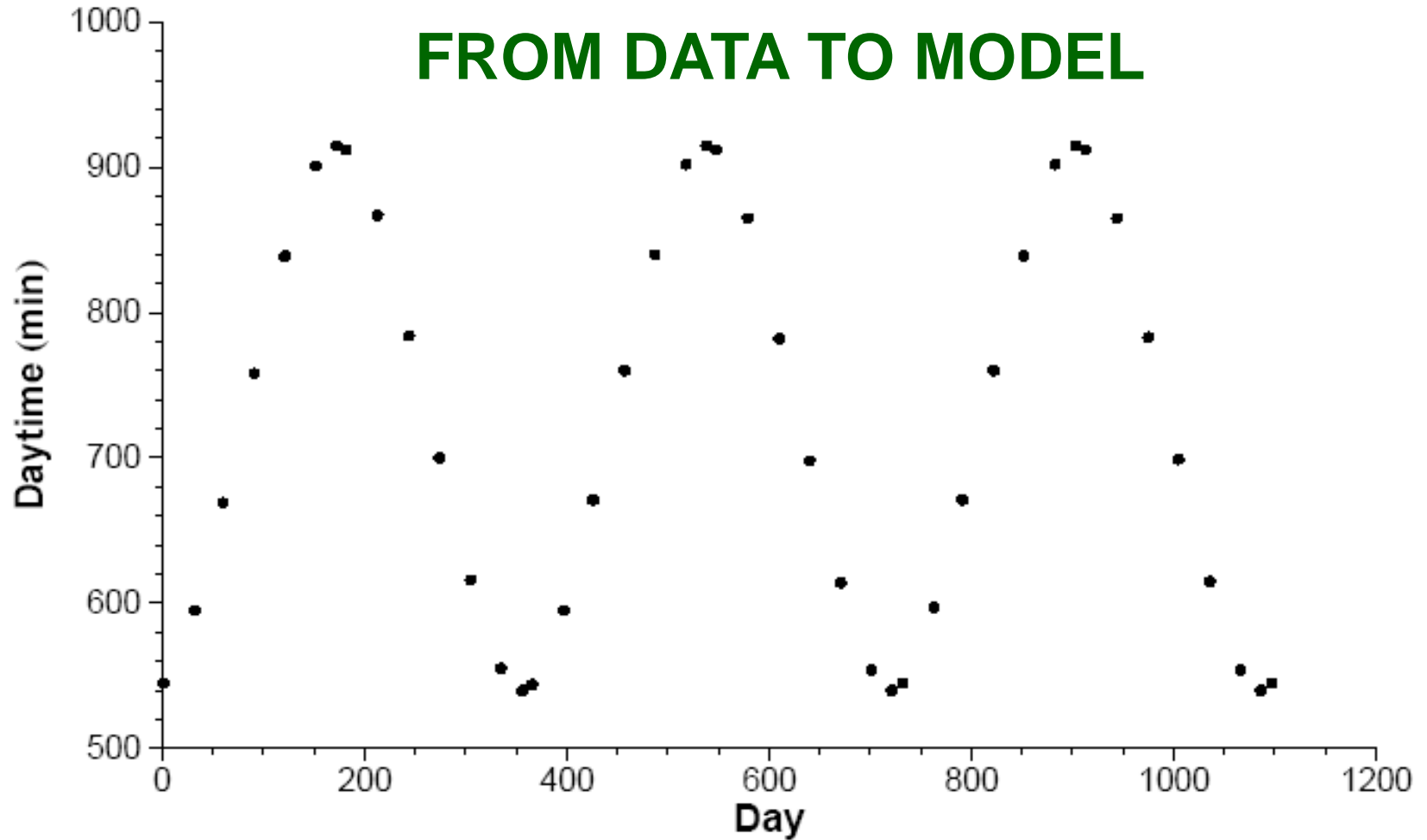
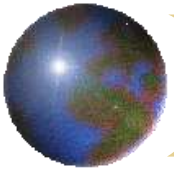
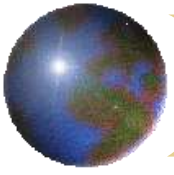


Figure 1. Raw Daytime Data



Bilimin temel varsayımları..

- ❖ Kendi dışımızda bir '**olgular**' dünyası vardır.
- ❖ Nedensiz olgu yoktur ve nedenler doğanın içindedir.
- ❖ Olgular düzenli ilişki içindedirler.
- ❖ Dünya gelişigüzel değildir; tutarlıdır ve kapristen uzaktır.
- ❖ Dünya bilim için '*anlaşılabilir*'dir.
- ❖ Bu dünyayı / evreni **bilme ve anlama** insanlar için değerli bir uğraştır. Eğer böyle değilse; bilim, yaşamı **anlama çabası** olarak gerekçesini yitirir.



Bilimsel araştırma kolay mı?

**“ Bilimsel araştırma;
her adımı tuzaklarla dolu
'kıldan ince, kılıçtan keskin'
bir bilim ve sanattır. ”**

Dr. Ahmet Saltık

Bilimsel Sürecin Basamakları - 1

Karl Pearson'dan John Dewey uyarlaması ile bu aşamalar şöyle sıralanabilir :

- **Güçlük yaratan bir durumun ayırdedilmesi**
- **Durum içindeki 'sorun'un anlaşılıp, tanımlanması.**
- **'Belki'li çözümlerin incelenerek 'denenceler'in (*hipotezlerin*) belirlenmesi.**
- **'Denence'nin uygulanması veya denenmesiyle ulaşılabacak sorunların gereğince değişikliğe uğratılması.**

Bilimsel Sürecin Basamakları - 2

Dolayısıyla bilimsel yöntem ya da süreç

Kuralcı (Normatif) özlüdür.

O halde bu basamaklarda ilerleyebilmek için bilim insanı;

- **Gözler**
- **Ölçer**
- Bulgu ve verilerini sınıflar
- **Vardama yapar**
(Endüksiyon, Dedüksiyon, Öteleme, Ulama)
- **Yordar (kestirimde bulunur)**
- **İletişim kurar**
- Olmuşu ya da olacağı betimler, ilişkileri açıklar..

Bilimsel Sürecin Basamakları - 3

Kuralcı (Normatif) yapısıyla biliminin istikrarlı ögesi olan bilimsel yöntem;

- **Kendini düzelticidir :**
 - Kendini sınar
 - Vargılarını gerektiğinde değiştirir.
 - Bilgisi Güvenilir ve Geçerlidir ama; mutlak ve değişmez değildir.
- **Böylece Bilim, asıl gücünü Yöntem'inde bulur.**

Bilimsel Sürecin Basamakları - 4

- Bu sayede de Doğal ve Toplumsal olaylar ve koşullar denetim altına alınabilir.
- Bu amaçla **Ölçme** yapabilmek gerekir. Çünkü varolan her şey “bir miktar” la vardır.
- O halde bulguların *Niceliği* (miktarı) de önemlidir, *Niteliği* (kalitesi) gibi..
- Öyleyse Ölçme kaçınılmazdır! Ölçme tekniğinin düzeyi, o bilim dalının gelişme derecesini de yansıtır. Hatta, **Ölçümbilim (*Metroloji*)** adıyla yeni bir bilim dalı gelişt(iril)miştir.

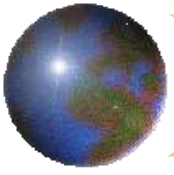
Bilimsel Sürecin Basamakları - 5

Ancak; bilimsel yöntem ve bilimsel tutumun gerektirdiği davranışlar vazgeçilmez önkoşullardır.

Aristo ve Bacon'a göre
bilimsel süreçte aşamalar şöyledir :

1. Gözlem
2. Varsayım kurma
3. Doğrulama
4. Genelleme

Bu 4 aşamaya ya da adıma,
“**Bilimsel süreç 4'lüsü**” (Quartet'i) de denir.



Bilimsel araştırma çok pahalı!

- ❖ **Araştırma gereçlerinin yüksek fiyatlı oluşu yoksul ülkelerin kıt kaynaklarını çok zorluyor..**
- ❖ Batı'daki araştırmacılar bütçe kısıtlamalarından yakınırken, görece yoksul ülkelerdeki meslektaşları laboratuvar gereçleri edinmek için aşırı yüksek bedeller ödüyor. Görece yoksul ülkelerdeki bilim insanları, aynı gereci edinmek için varlıklı ülkelerdeki meslektaşlarından %70 daha çok para ödemek zorunda. *Dolayısıyla yöntem hatası yapMAMalıyız.*
- ❖ Dünyanın geri kalanı için ufukta bir rahatlama gözüküyor. Bu durum araştırmacıları düş kırıklığına uğratmayı sürdürüyor.

(<http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nature/journal/v428/n6982/index.html>, 18.09.05)

Kanıt piramidi

Sistematik
derleme ve
meta-analizler

RKÇ

Kohort

Olgu-Kontrol

Olgu-Serileri

Olgu-Raporları

Düşünce ve klinik görüşler, editör yazıları

Hayvan çalışmaları

R

S

ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ PİRAMİDİ



Metaanaliz
ve
Sistemik
Derlemeler

RANDOMİZE KONTROLLÜ ARAŞTIRMA (RKA)

SONUÇLARI AÇISINDAN ,
TIPSAK KARARLAR OLUŞTURMADA ,
EN ÜST DÜZEYDE GÜVENİLİR KANIT ÜRETEK ARAŞTIRMA TİPİ

RANDOMİZASYON ,

İLERİ YÖNELİK KLİNİK ÇALIŞMALARDA, FARKLI TIPSAK GİRİŞİMLERİN
ETKİLERİNİ HATASIZ ORTAYA KOYABİLMEK AMACI İLE,
DEĞERLENDİRİLEN SAĞALTIM TİPİ DIŞINDAKİ ,
KONU EDİNİLEN TIPSAK SONUÇ AÇISINDAN ETKİLİ OLABİLECEK
ÖZELLİKLERİN (PROGNOSTİK FAKTÖR) ,
YARGILAMA KÜMELERİNE EŞDÜZEYLİ DAĞILIMINI SAĞLAMAK
AMACI İLE KULLANILAN YÖNTEMDİR ...

BÖYLECE RANDOMİZASYON ;

BİLİKEN VE BİLİNMEYEN RİSK ÖGELERİ AÇISINDAN
ÇALIŞMA KÜMELERİNİ KIYASLANIR DURUMA GETİRMEYİ ve SONUÇ
YARGILARIN GÜVENİLİR OLARAK ELDESİNİ HEDEFLER....

RANDOMİZE KONTROLLÜ ARAŞTIRMA (RKA)

**SONUÇLARI AÇISINDAN ,
TIPSAK KARARLAR OLUŞTURMADA ,
EN ÜST DÜZEYDE GÜVENİLİR KANIT ÜRETEK ARAŞTIRMA TİPİ**



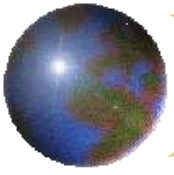
GERÇEKLEŞTİRİLMESİ ZOR...

“KALİTELİ” GERÇEKLEŞTİRİLMESİ ZOR....



**BİLİMSEL KALİTE “ÖLÇÜM” DİZGELERİNDE,
OLUMLU SONUÇLAR ALMALARI BEKLENİR..**

**BELLİ ÖZELLİKTE/ KONUDA ARAŞTIRMALARIN
ÖZGÜN YÖNTEMBİLİMSEL YAPILANMALARINI ORTAYA KOYABİLİR..**



Hatanın kaynağı önemli mi?

Bilimsel araştırmalarda yanılıya bilerek ya da bilmeyerek düşölmesi, sonucu değiştirmez.

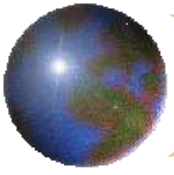
“**Gerçek**” ten aynı derecede uzaklaşılmış olur.

Dolayısıyla, Türkiye gibi dar kaynaklı bir ölkede, eldeki sınırlı kaynakların uygun bilimsel yöntemlerle değerlendirilerek, bilimsel yanılıya düşölmemesi beklenir.

“Alan bilgisi” yeterli değildir. Bilimsel araştırma “Yöntembilim”i bilgisi ve uygulama becerisi son derece önemlidir.

Köklü bir **Biyoistatistik** ve **Epidemiyoloji** eğitimi kaçınılmazdır.

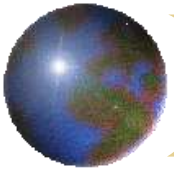
Dolayısıyla mutlaka takım (*ekip*) çalışması gereklidir..



Duyarlı, Doğru Ölçüm Yapabilmek..

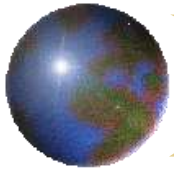
Ölçüm, öznelikten nesnelığe geçiş sürecidir.

- ❖ Zaman ilerledikçe sayısal veriler giderek artıyor. Çünkü daha çok ve duyarlı ölçüm yapılabiliyor.
- ❖ *Eskiden* karaciğer büyüklüğü parmakla değerlendirilirken şimdi ultrason sayesinde ml olarak büyüklük ölçümleri yapılabiliyor.
- ❖ *Eskiden* ateş elle bakılırken, şimdi ateşi ölçen analog ve sayısal (dijital) derecelerimiz var vb.
- ❖ 10^{-35} m, 10^{-18} gm, Litre.. düzeyine erişebildik!



Ultra Ölçüm Yapabilmek..

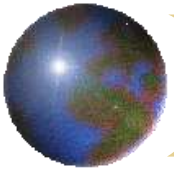
- ❖ Endokrinolojide hormon düzeyleri pikogramla (10^{-12}) ölçülüyor. Femto, Atto gm'ı ölçüyoruz!
- ❖ Bu örnekler bize, bugün için anlayamadığımız kimi olayları da ileride açıklayabileceğimizi gösterir. Ölçüm yeteneğimiz geliştikçe, mikro evrenleri daha yakından tanıyabiliyoruz.
- ❖ Ölçüm yeteneğimiz sayesinde ki, plazmadaki *kozmetik endokrin dalgalanmaları* sayısal olarak belirleyebiliyor, endokrin patolojileri tanıyoruz.



F.Galton'un yalın deneyi..

“Nohutlar bir elekten sabit genlik ile salınarak geçirilirse, biriktikleri kaptta nasıl yığılır?”

- ✚ Bu sorunun yanıtını **Aristo**'nun önerdiği gibi yanıtlarsak;
- ✚ “*Gerçek, düşünerek ve sezgi ile bulunabilir...*”
- ✚ Sezgi ile çabalayalım bakalım, herkes nasıl bir şekil çizecek?
- ✚ Yoksa **GÖZLEM** ve **DENEY**'i sezgilerimizin önüne mi alacağız? Gerçeğe ulaşmanın tek yolu, us ve **deneysel-gözlemsel bilim!**



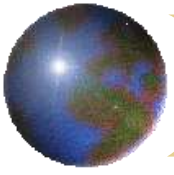
Sezgi her Şeye özüm mü?

**Herkes, Galton'un düzeneğinde
elenen nohutların birikimini
değişik biçimde çiziyor.**

Çünkü herkesin sezgisi *öznel* dir..

**Aristo, bu mantıkla 1000 yıl,
bilimi *deneye ve gözleme* kapatmıştır.**

Oysa bilim *genel ve nesnel* dir.

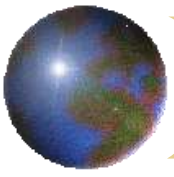


Sezgi her şeye çözüm mü?

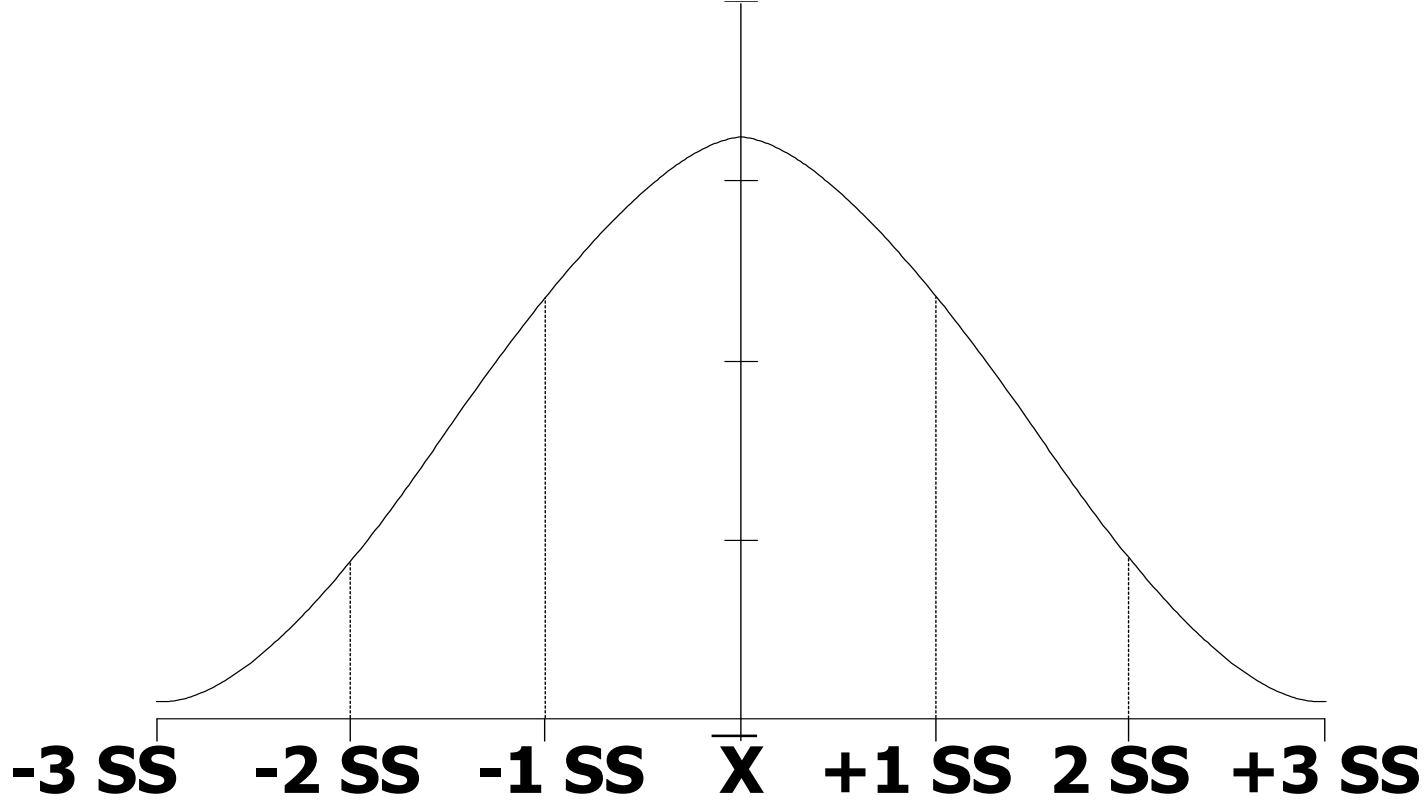
**Bilim, mutlaka, yinelenebilir
deney-gözleme dayalı olmak,
kendini doğrulamak ya da
yalanlamak zorundadır.**

**İçerik; bilimin yalnız bugün geçerli
göreceli gerçeği,
zamanla değişime zorunludur.**

**Bunu sağlayacak olan,
araştırma *yöntembilim*idir (*Metodoloji*).
Yani **Epidemiyoloji**'dir, **Biyoistatistik**'tir..**

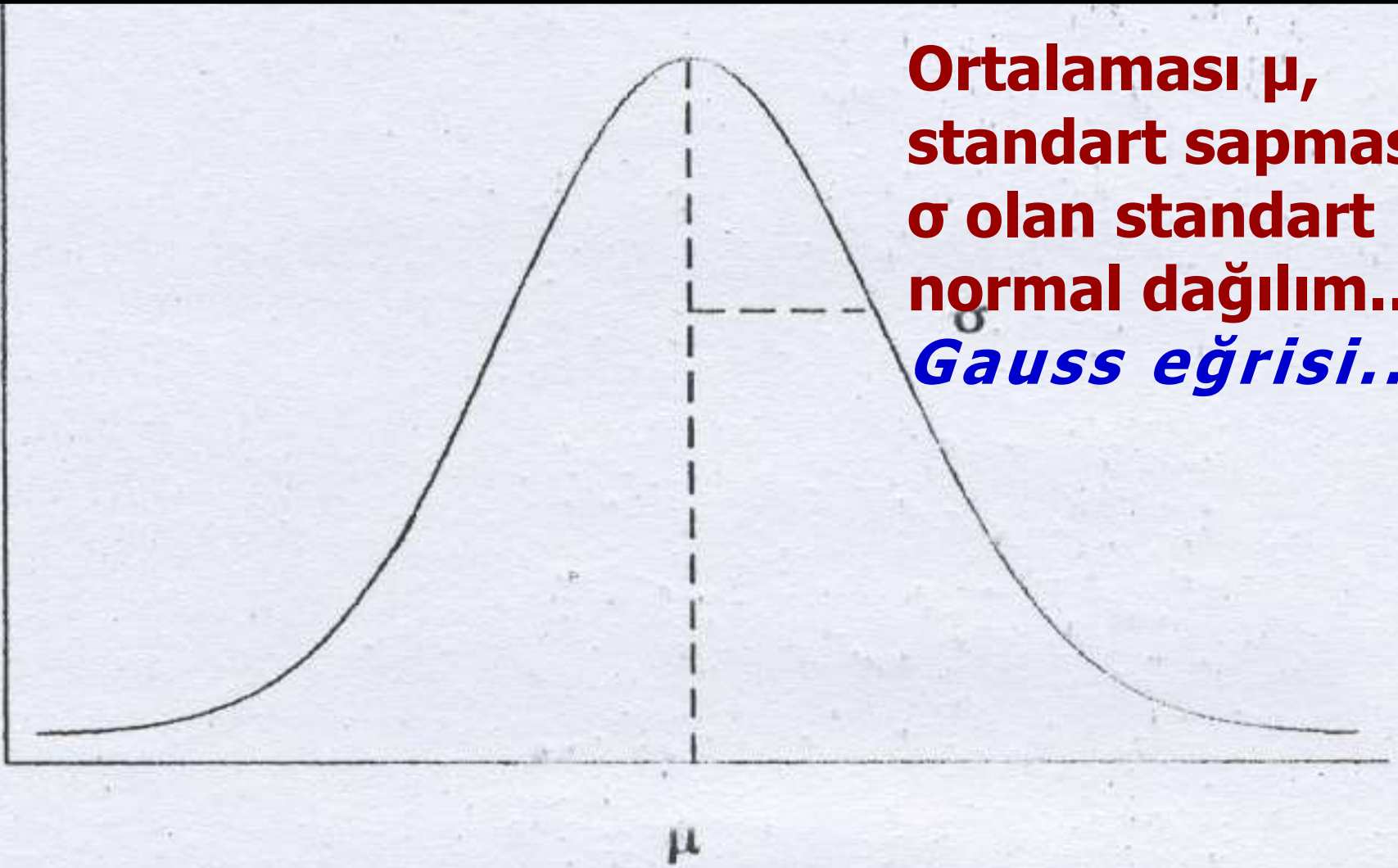


Galton'un nohutları, Çan Eğrisi çizdi!



Standart normal dağılım, **Çan eğrisi** (*bell shape*) gibidir.

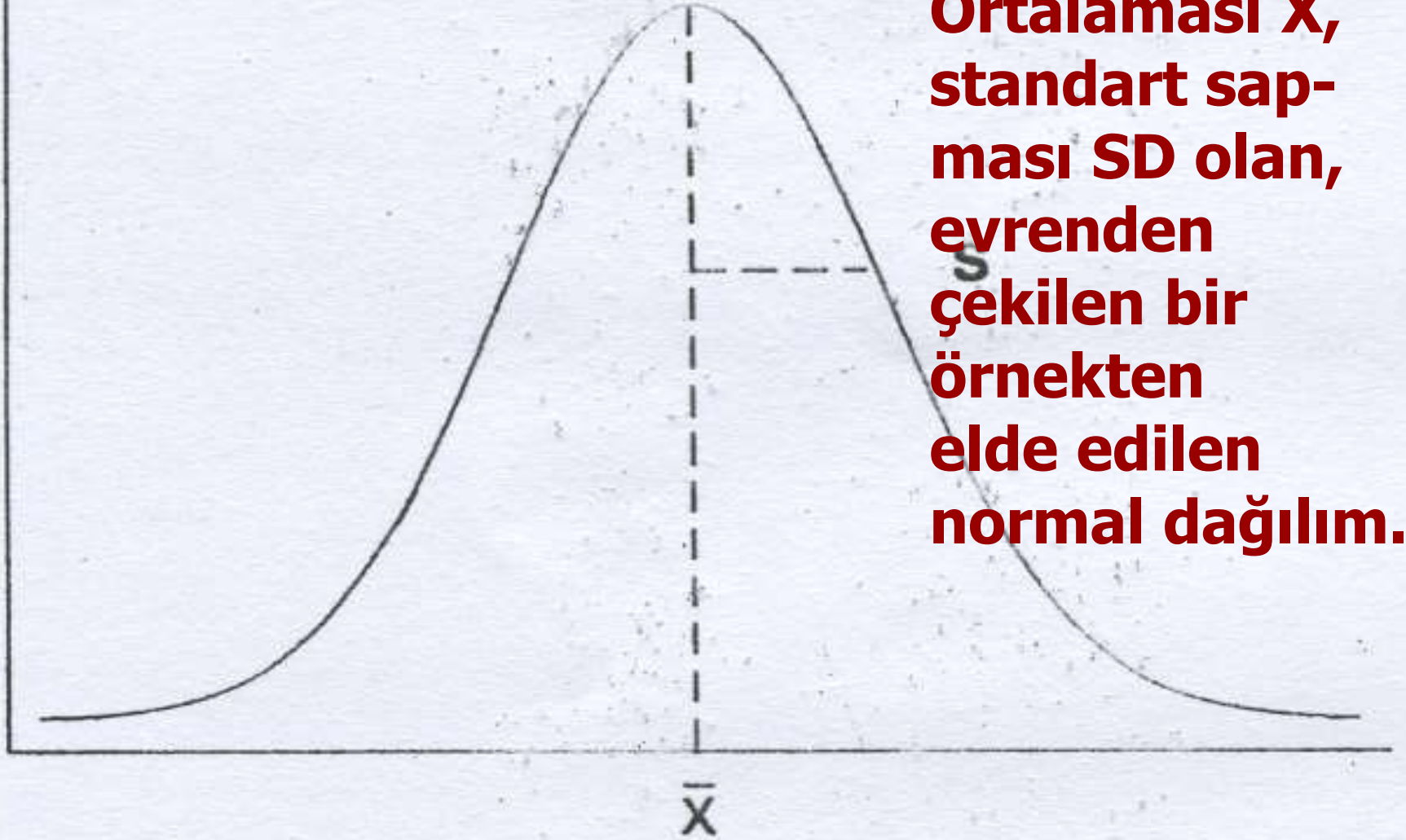
Deneyle ortaya konmuştur.. Kuramsal hesapları ardından geliştirilmiştir. Ortalamanın (\bar{X}) çevresinde $\pm 1, 2$ ve 3 St. sp. gösterilmektedir.



**Ortalaması μ ,
standart sapması
 σ olan standart
normal dağılım..
*Gauss eğrisi..***

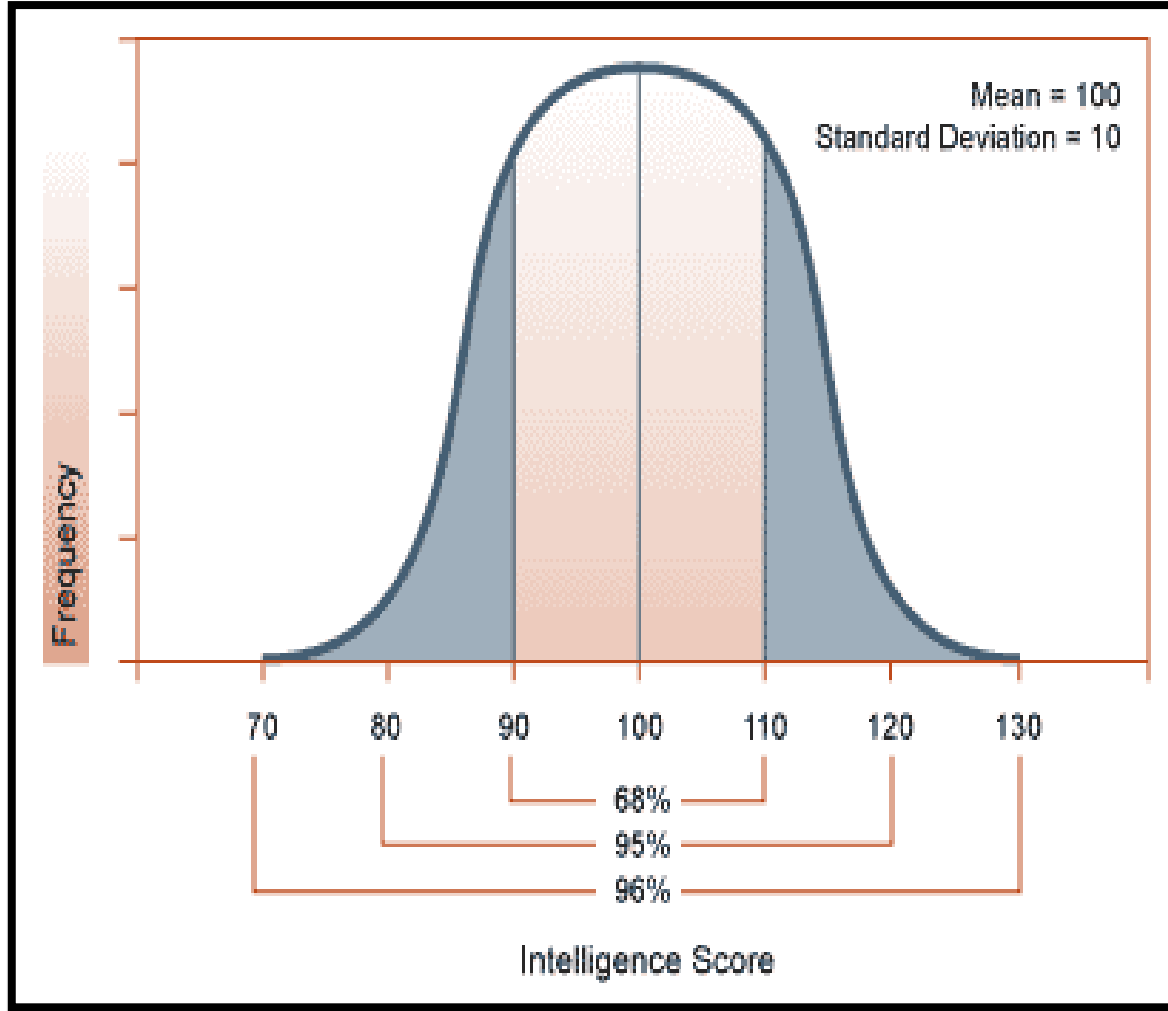
Evrenden elde edilen '*normal*' dağılım

**Ortalaması \bar{X} ,
standart sap-
ması SD olan,
evrenden
çekilen bir
örnekten
elde edilen
normal dağılım.**

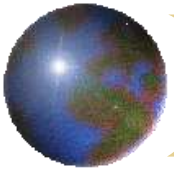


Örnekten elde edilen "normal dağılım"

Ortalaması 100 ve standart sapması 10 olan Normal Dağılım Eğrisi



$\mu=100$ ve $\sigma = 10$ olan bu normal dağılım eğrisinde, ± 1 st. sp. sınırları içinde, bir başka deyimle 90-110 arasında, incelenen kişilerin % 68'i yer alır. Ya da bu böyle ise dağılım *normaldir*.

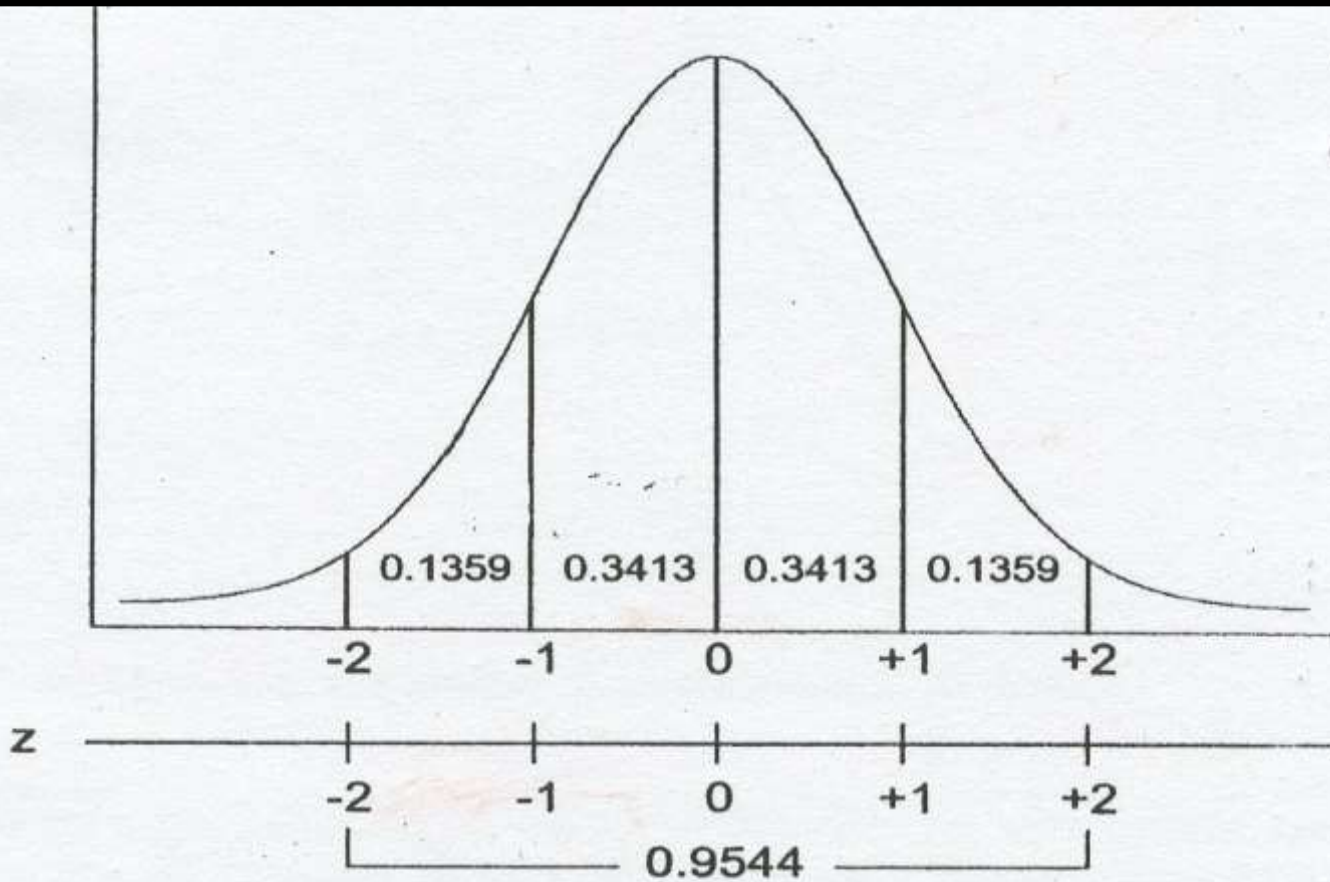


Standart Normal Dağılım

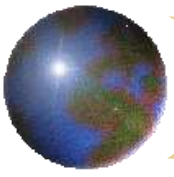
- ± 1 SD içinde, kümenin % 68.26'sı,
- ± 2 SD içinde, kümenin % 95.44'ü,
- ± 3 SD içinde ise kümenin % 99.74'ü yer alır..
- Tersinden söylenir ise, bir ana küleden (evrenden) çekilen örneklemede bireylerin ölçümlerinin dağılımı aritmetik ortalama çevresinde *böylesine* dağılıyorsa, o ölçüde "*kuramsal normal dağılım*" a yakındır.
- Yüksek varyasyonlu dağılımlarda aritmetik ortalama dağılımı temsil yeteneğini yitirir. Böylesi durumlarda yine de ortalama verilecekse; *Geometrik, Harmonik, Kareler, Kübik, Ters (1/X), Logaritmik* vb. ortalamalar alınır.
- Ortalama; n, SD ve % 95 GA değeriyle verilmelidir.**

$$S(X) = \sqrt{\sum_{i=1}^k \|(X)_i - \bar{X}\|^2}$$

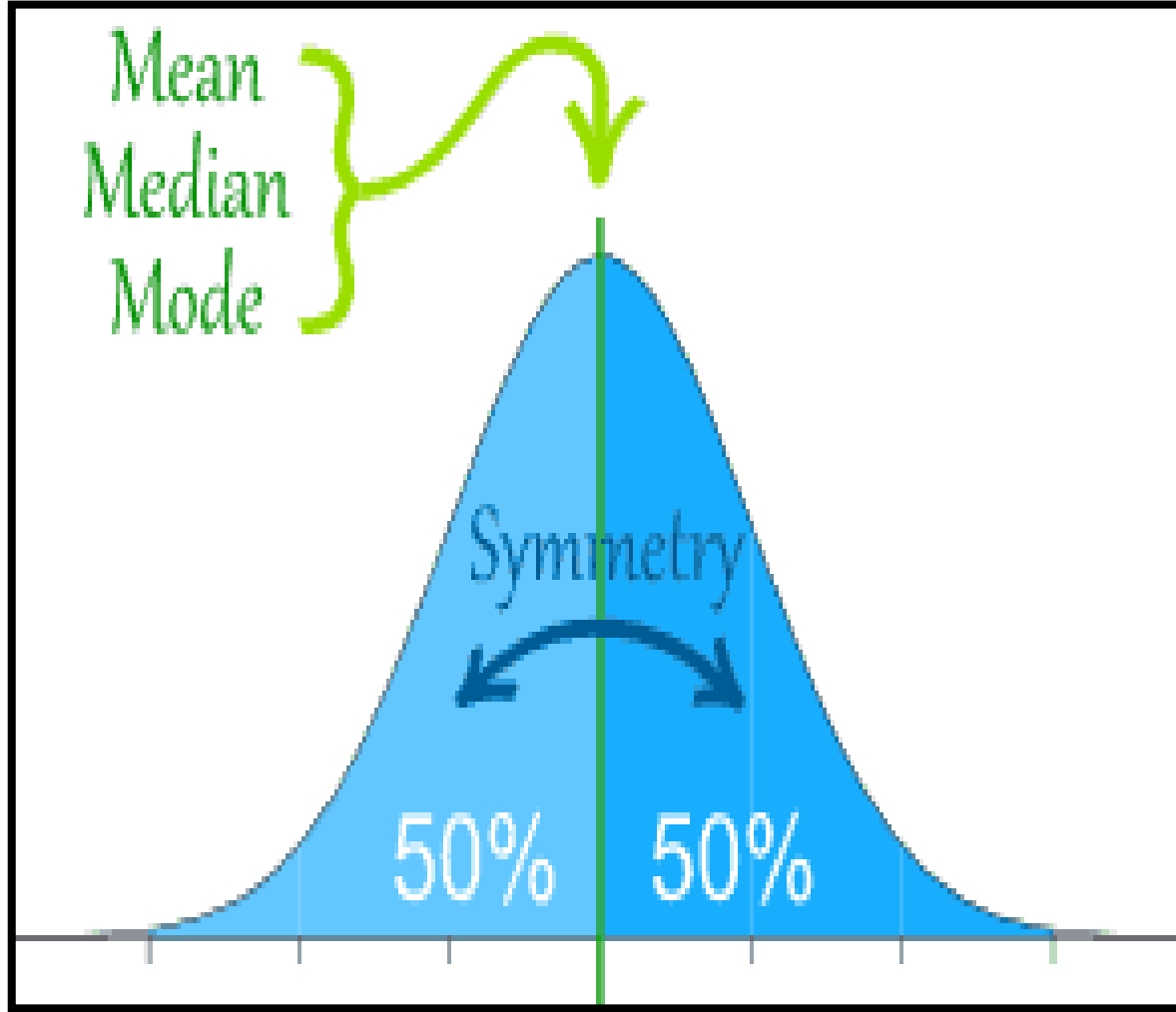
İzlendiği gibi,
Galton Modeline
de uyan standart
bir Normal
Dağılımda,
ortalamanın
 ± 1 SD sağ ve
solunda
kalan çizgi
altındaki alan
% 68.26; ± 2 SD
sağ ve solunda
% 95.44 ve ± 3 SD
sağ ve solunda
% 99.74'tür.



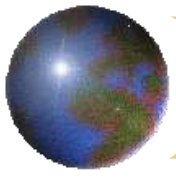
Standart Normal Dağılım (*z* dağılımı)



Tam Simetrik Normal Dağılım



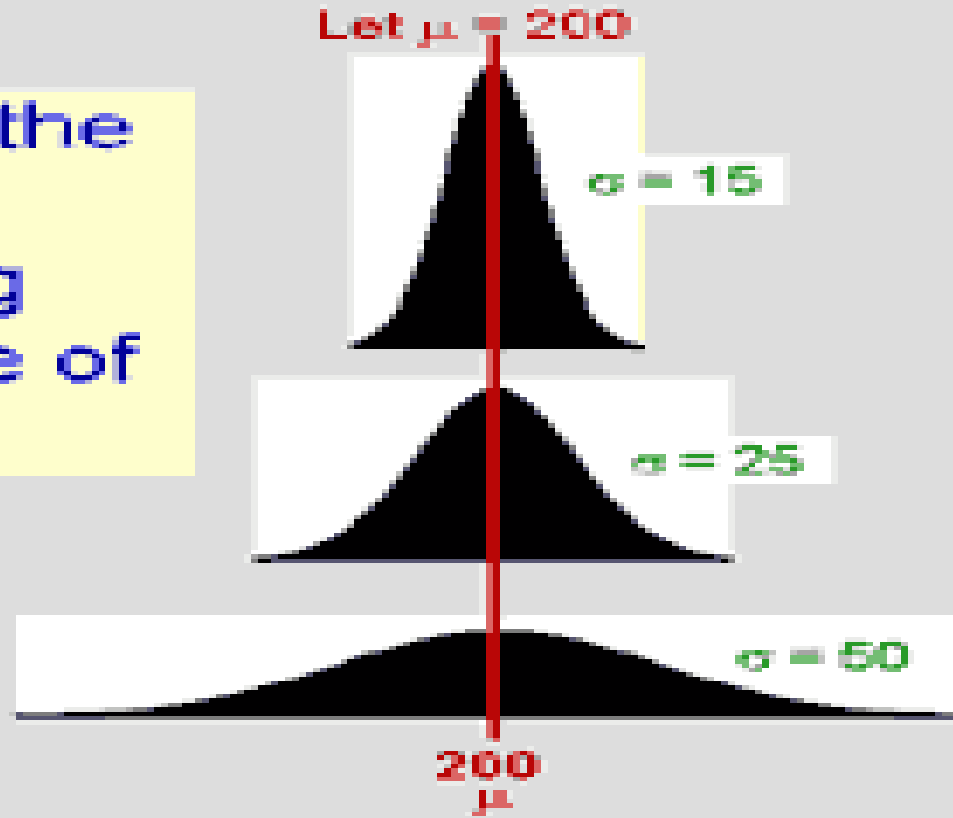
Aritmetik Ortalama (*mean*), Ortanca (*median*) ve Tepe (*mode*; en sık gözlenen değer) değerinin örtüştüğü ideal, tam simetrik normal dağılım eğrisi..



Standart sapma (St. deviation, SD, SS)

- ✚ Bir dağılımda yer alan "*birey*" lerin, ölçümlerinin, küme ortalamasından gösterdiği sapmanın, bir tür *standardize edilmiş* biçimidir.
- ✚ Her ölçüm için ayrı ayrı ortalamadan sapma mı verelim, tek standart değer mi hesaplayalım?
- ✚ Pratikte gerçek sapmalar kullanılarak SS hesaplanır, standartlaştırılmış tek bir sonuç verilir : Bu standart sapmadır (SS, SD).
- ✚ Birçok üründe SS değeri vardır. Örn. bir çikolatada 40 ± 2 gm (SS) yazılması gibi..

What is the effect of changing the value of σ ?

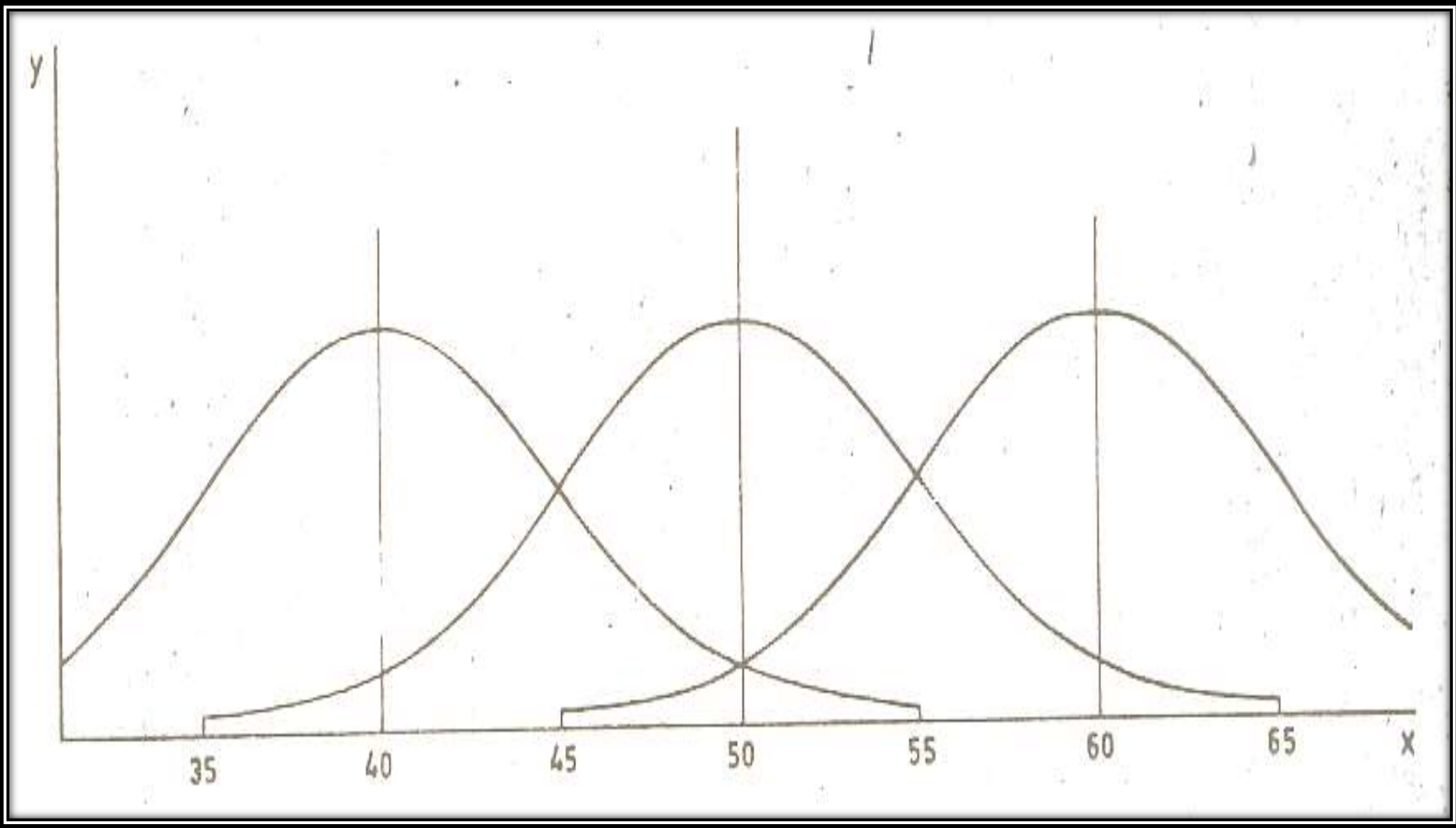


“Standart Sapma” nın büyümesi..

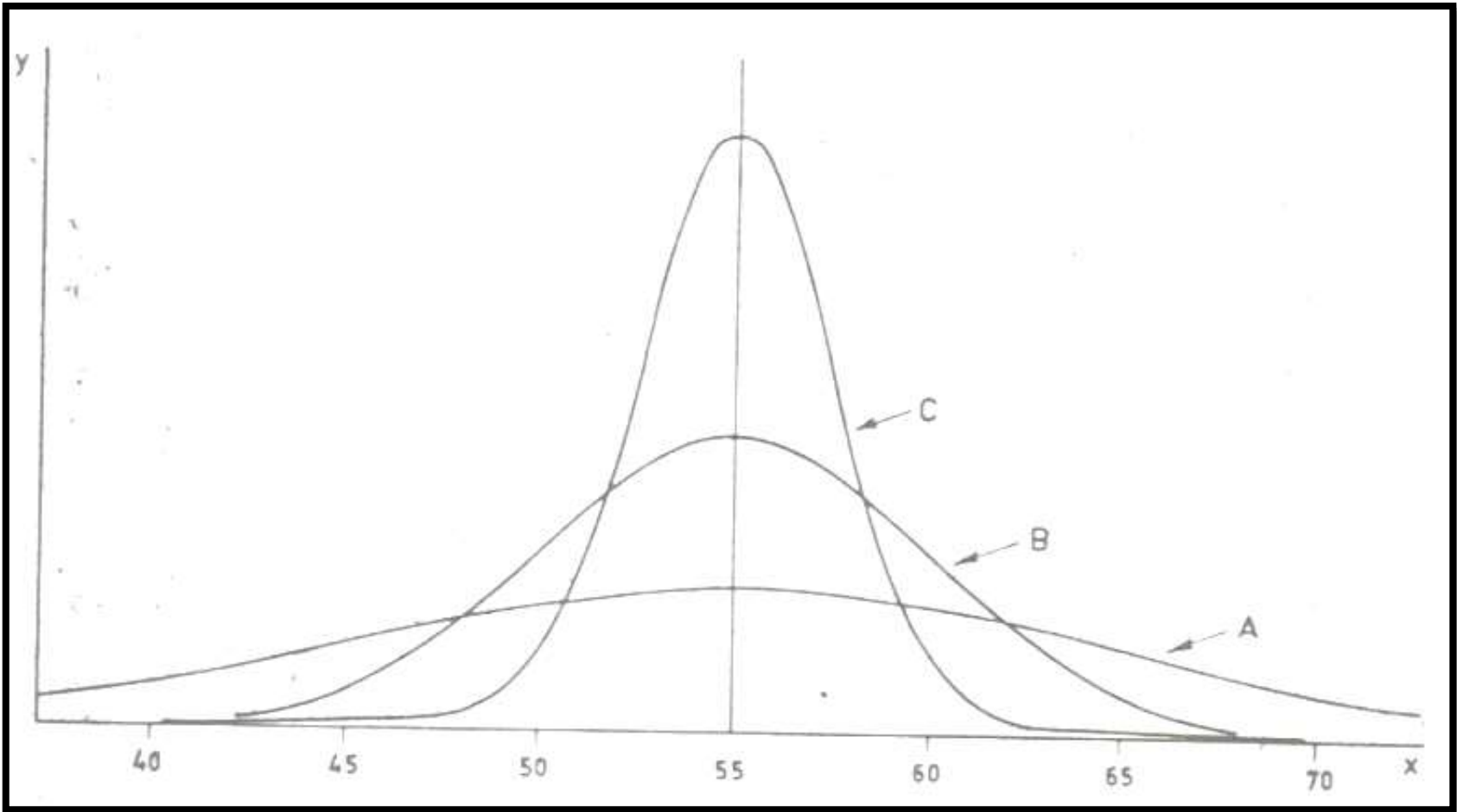
Dağılım genişliği (maks-min, range) büyüdükçe dağılım *yaygınlaşır*, bir başka anlatımla *varyasyon* yüksektir.

Örn. “dar” olan dağılımda sınav notları, sözgelimi 30-70 arasındayken, “geniş” dağılımda 10-90 arasındadır.

Ortalamaları farklı, standart sapmaları aynı olan 3 Normal dağılım eğrisi

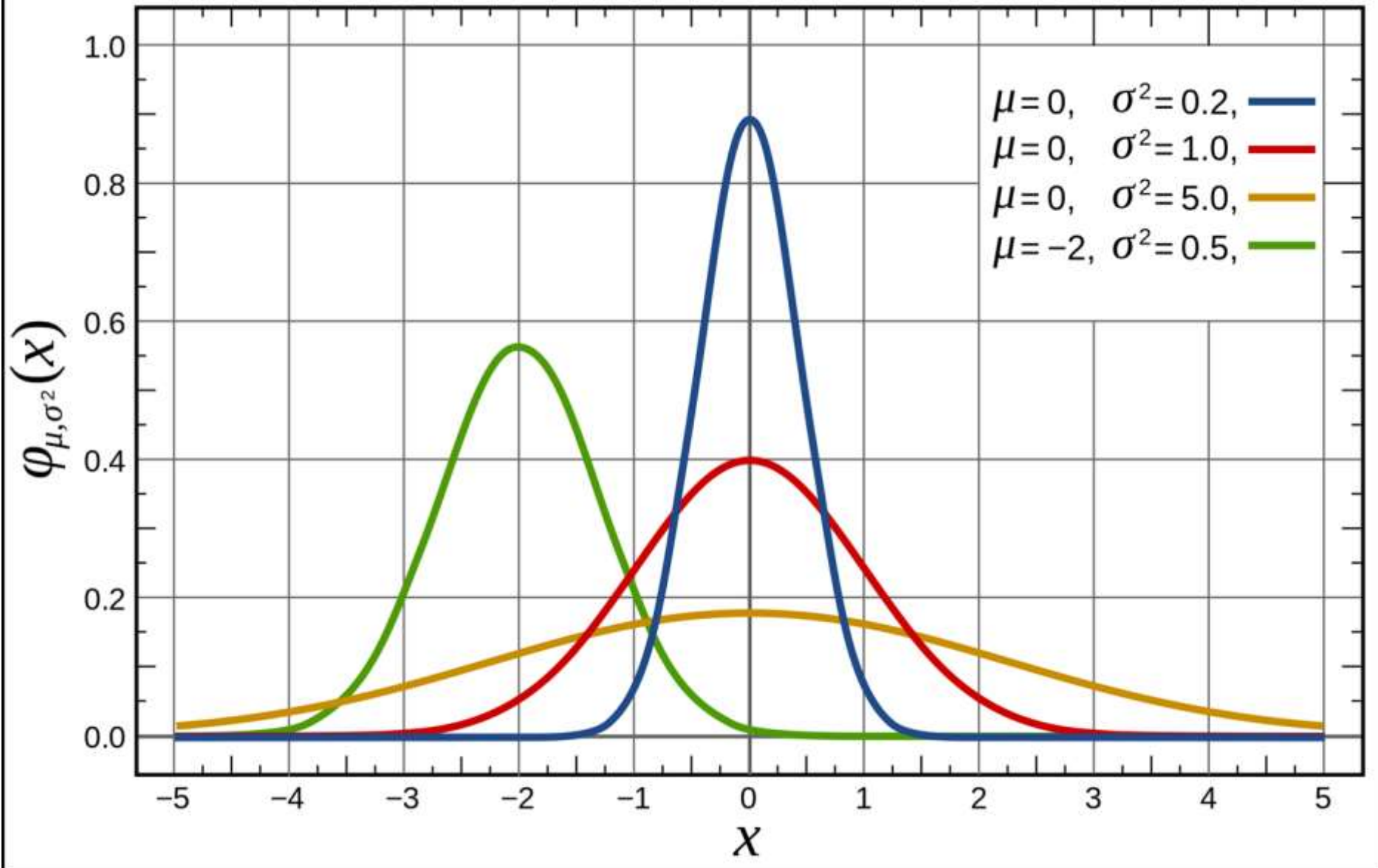


Ortalamaları aynı ($\bar{X}=55$), standart sapmaları farklı 3 normal dağılım eğrisi.. Aritmetik ortalamalar çok yanıltıcı olabilirler. Örn. ülkemizde kişi başına yıllık gelir (pc/pa) ortalama 10 bin \$'dır. Ancak uç değerler vardır; birkaç yüz \$ gelimli milyonlarla onbinlerce \$ gelimli bir avuç varsıl.

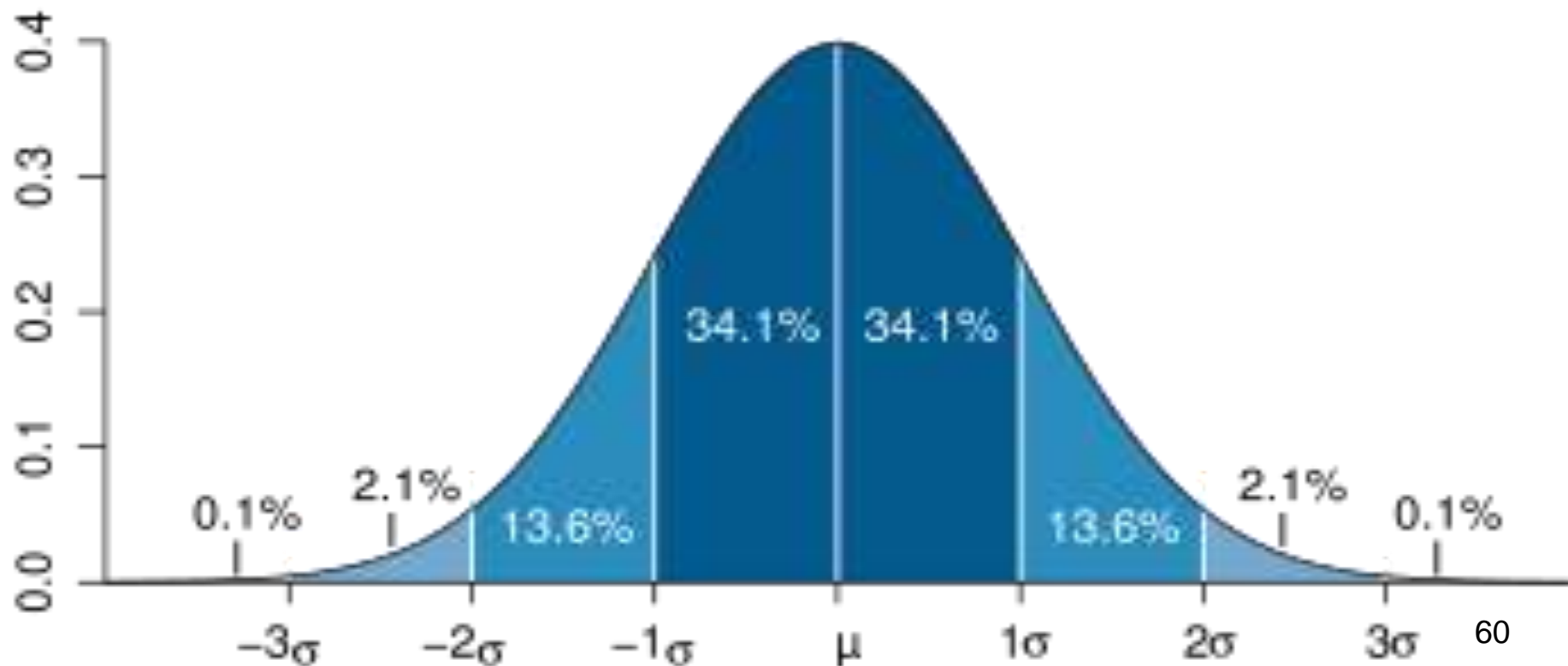




Değişik normal dağılım eğrileri..



Dark blue is less than one standard deviation from the mean. For the normal distribution, this accounts for about 68% of the set (dark blue) while two standard deviations from the mean (medium and dark blue) account for about 95% and three standard deviations (light, medium, and dark blue) account for about 99.7%.



Sağ – Sola Çarpık ve Tam Simetrik Dağılım

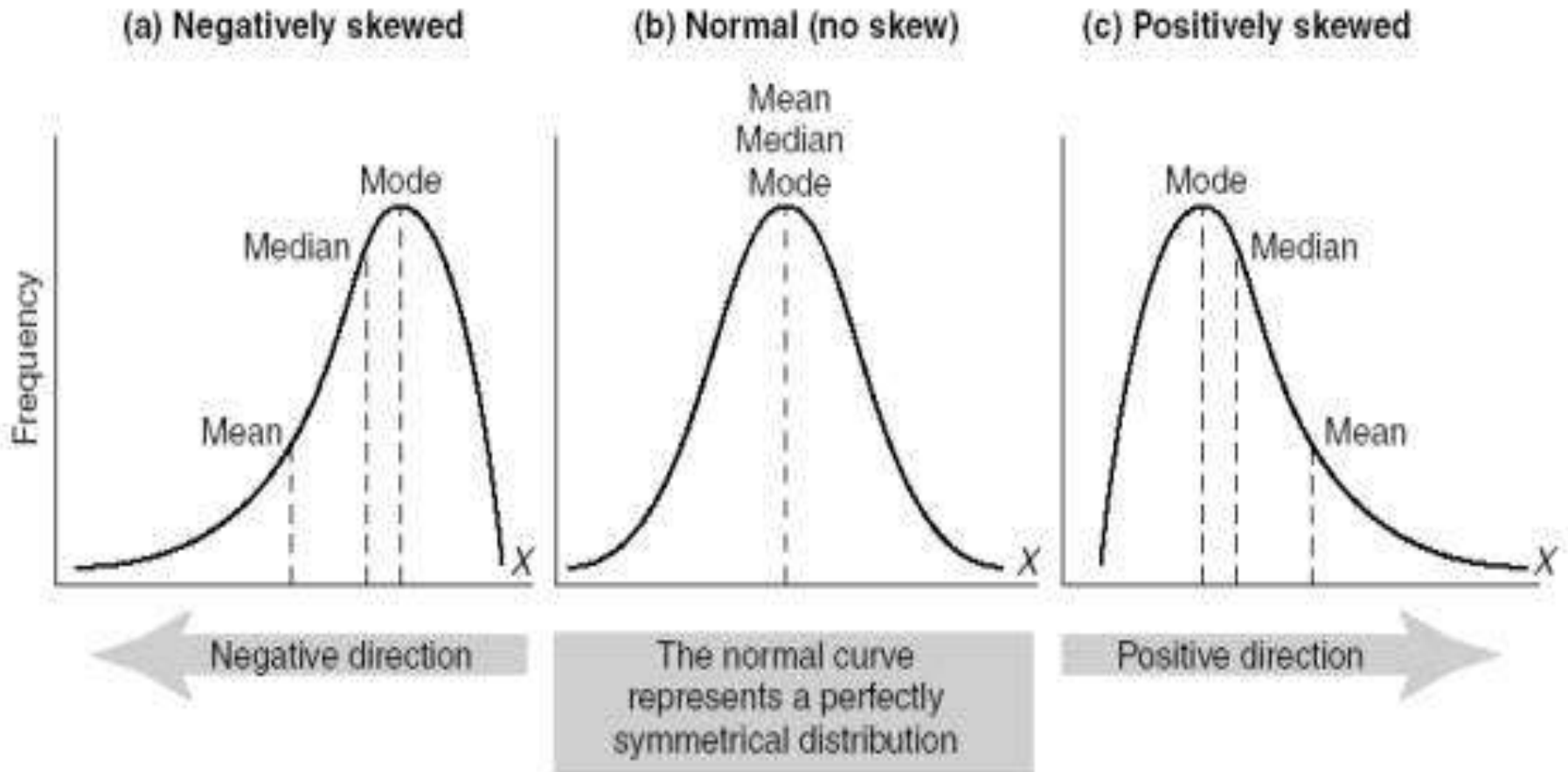
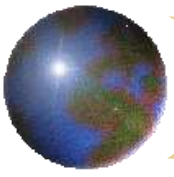


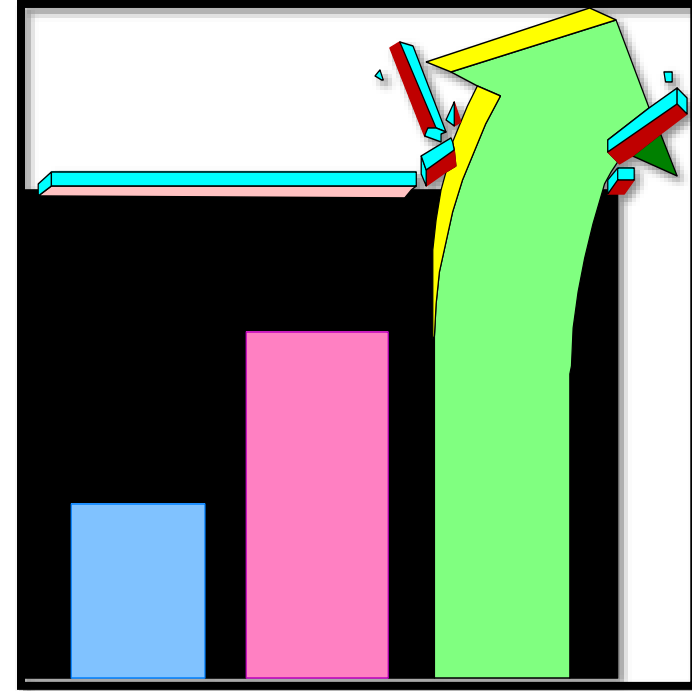
FIGURE 15.6 Examples of normal and skewed distributions.

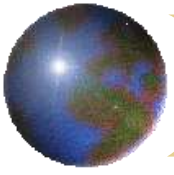


Standart Sapma'nın Ölçüsü Ne Olmalı?

**“Çok küçük” (görece!)
olarak hedeflenen
bir standart sapma,
maliyeti artırır.**

**Ancak çok ince ve önemli
ayar gerektiren malzemeler,
toksik maddeler ve süreçler
için SS çok önemlidir.
Bu durumda da maliyet-yarar
arasında “optimum denge”
kurulmalıdır.**

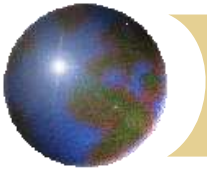




St. sapma için örnekler...

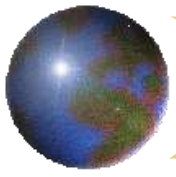
- ✿ Yarım litre bira şişesinde 500 ± 5 cc,
- ✿ Yağ tenekelerinde $5 \text{ lt} \pm 30$ cc,
- ✿ Morfin ampulünde $1 \text{ cc} \pm 0.1$ cc,
- ✿ Floresan lambalarda $120 \text{ cm} \pm 0.1$ cm..
gibi St. sapma rakamları verilebilir.

Her türlü üründe malzemenin oylumu, boyutları vb. üreten makinenin özelliklerine göre, öngörülen standartlara göre uygun sapmalarla üretim yapılır. St. sapmanın "sıfır" kılınması hedeflenmez. Bu maliyeti çok artırır ve gerekemeyebilir de.. Kabul edilebilir bir düzeyle yetinilir. Bu yüzden ulusal, uluslar arası Standart Kurumları bu alt ve üst sınırları koyarlar. Örn. ülkemizde TSE, ABD'de ANSI, AB'de CE, Dünyada ISO gibi.



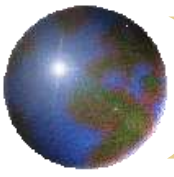
Standartların Gereği

*Yaşamda pek çok temel alanda standartlar kaçınılmazdır. Türkiye’de bu standartları, **“Türk Standartları Enstitüsü”** koyar. Şırıngalarla iğneleri, kanüller, sondalar, ilaç dozları, lab. tartaçları ve analizörler, kalem uçları, ayakkabı numaraları, giysi ölçüleri, ampuller, tüp kafaları, oto lastikleri, vidalar, somunlar, protezler.. tanımlanan standarda uymalıdır.*

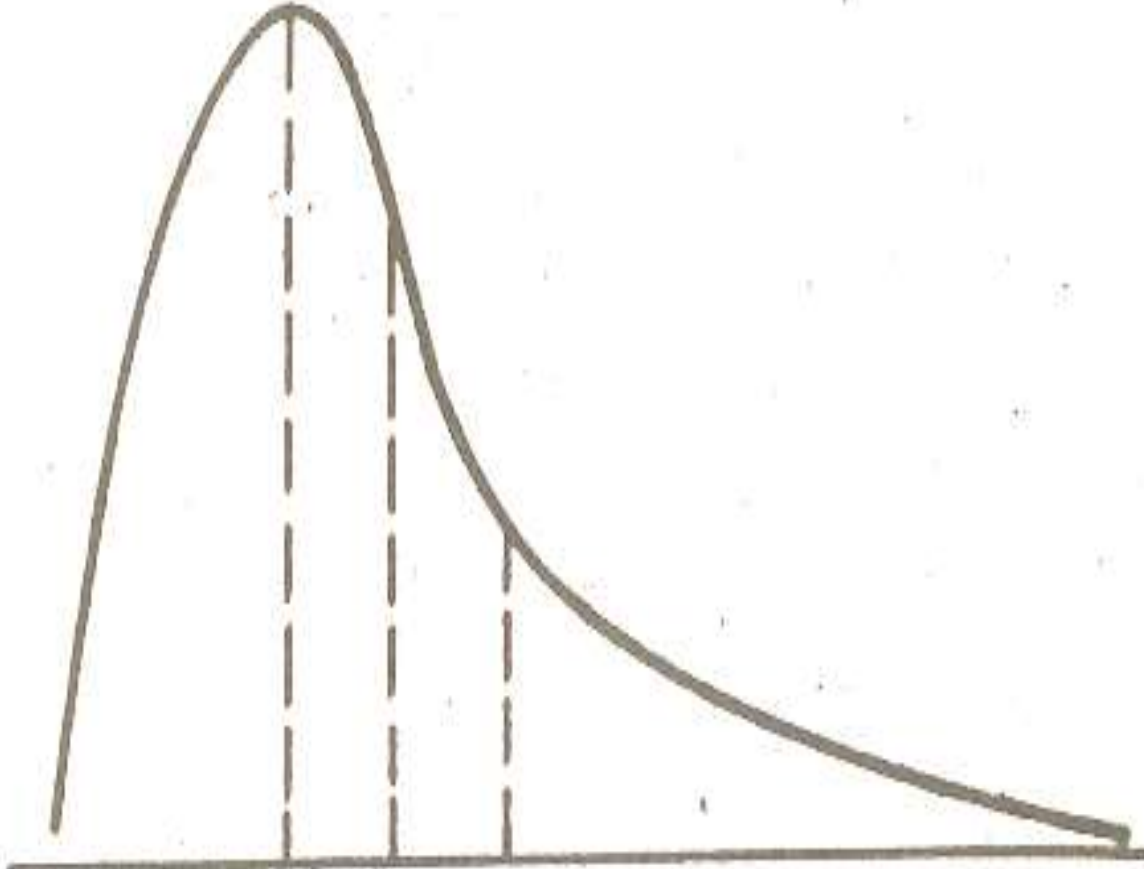


Sağa, sola çarpık dağılım eğrileri

- ❖ Yoksul insanların hemoglobini değerlendirildiğinde, *arpık bir dağılım eğrisi* ile karşılaşılır. Çünkü bu insanlarda anemi yaygındır; eęri normal dağılıma uygun çıkarsa; hatalı olarak, dūřuk bir anemi oranına ulařtıķ.. demektir.
- ❖ Benzer tarama herhangi bir yörede gebe-emziren kadınlar için yinelendiğinde, aynı biçimde, çarpık dağılım eğrileri ile karşılaşılır. Tersine; *polistemia rubra* hastalarında, yüksek Hb değerlerinin çokluğuna bağlı çarpılma olur..



Pozitif Çarpık (Skewed) Dağılım

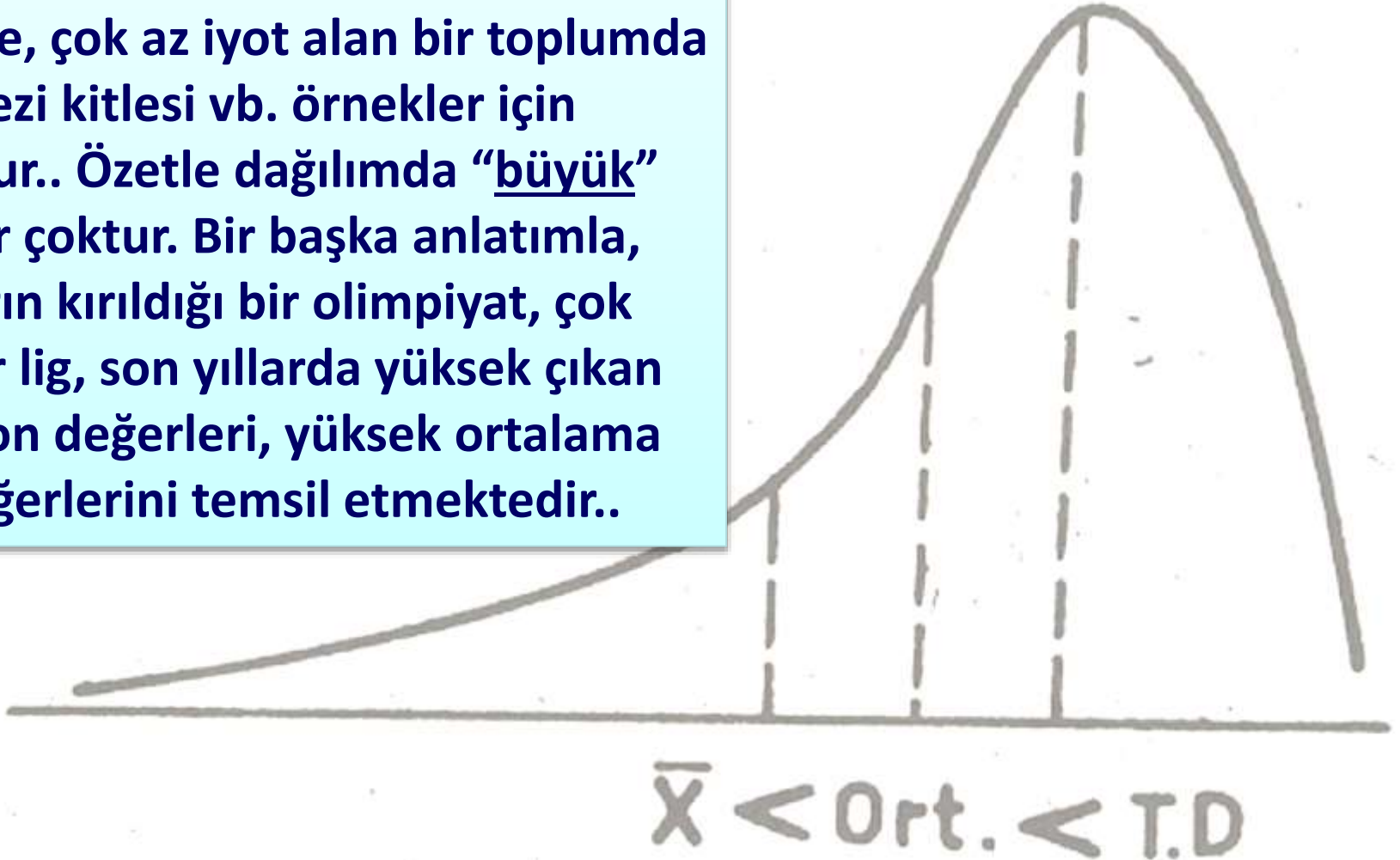


$$T.D < Ort. < \bar{X}$$

Bu dağılım, başarısız geçen bir sınav, düşük Hb değerlerinin saptandığı yüksek düzeyde anemik bir küme, çok balık tüketen bir toplumda tiroid bezi kitlesi vb. örnekler için uygundur.. Özetle dağılımda “küçük” değerler egemendir, yoğunluktadır. İzleyen dağılımda ise durum tersinedir..

Negatif Çarpık (Skewed) Dağılım

Bu dağılım, başarılı geçen bir sınav, yüksek Hb değerlerinin saptandığı bir küme, çok az iyot alan bir toplumda tiroid bezi kitlesi vb. örnekler için uygundur.. Özetle dağılımda “büyük” değerler çoktur. Bir başka anlatımla, rekorların kırıldığı bir olimpiyat, çok gollü bir lig, son yıllarda yüksek çıkan enflasyon değerleri, yüksek ortalama kur.. değerlerini temsil etmektedir..



Neden-Sonuç Bağıntısı-1

Bir başka örnek olarak, asbestli işlerde çalışanlarda gözlenen *akciğer kanseri* sorunu sunulabilir.

Asbestle karşılaşanlarda artmış bir akciğer kanseri insidensi söz konusu ise, bunun ardından, sorunun nedenlerinin araştırılması gündeme gelir. Asbest lifleri ve yüksek akciğer kanseri morbidite / mortalitesi, saptamanın 2 temel tanımlayıcı ögesidir.

Neden-Sonuç Bağıntısı-2

İki olay bir arada (*ko-egzistans*) olsa, hatta birlikte değişim (*ko-varyasyon*) gösterse bile, aralarında bir *neden-sonuç ilişkisi* ileri sürmek henüz olanaklı değildir. Her 2'sini de koşullayan, birlikte bulunan ancak fark edil(e)meyen başka birtakım etmenlerin de varlığı olasıdır. Örn. asbeste sunuk (*asbestle karşılaşan, maruz kalan*) insanlar aynı zamanda, toplumun öbür kesimlerine göre çok yüksek düzeyde **sigara** içiyor olabilirler.

Neden-Sonuç Bağıntısı ..

Bu aşamada **çözümleyici (analitik) epidemiyoloji** devreye girmektedir.

İzlenecek 2 temel strateji vardır. Her ikisinde de amaç aynıdır. İki olay arasında bir **neden-sonuç ilişkisi** (birincil ilişki, *causality*) var mıdır; varsa bu ilişki nasıl kanıtlanabilir; yoksa nasıl reddedilebilir? **Karl Popper**'in "*Yanlışlamacı Kuram*"ı bağlamında, ilişkinin-bağın ancak reddedilemeyişi karşısında kabulü gibi dolaylı bir yöntem izlenmektedir.

Dolayısıyla temel denence (sayıltı, hipotez);

Karl Popper'in "Yanışlamacı Kuram"ı

Bu aşamada **çözümleyici (analitik) epidemiyoloji** devreye girmektedir. İzlenecek 2 temel strateji vardır.

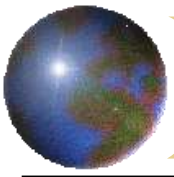
Her ikisinde de amaç aynıdır. İki olay arasında bir **neden-sonuç ilişkisi** (*birincil ilişki, causality*)

var mıdır; varsa bu ilişki nasıl kanıtlanabilir;
yoksa nasıl reddedilebilir?

Karl Popper'in "Yanışlamacı Kuram"ı bağlamında, ilişkinin-bağın ancak reddedilemeyişi karşısında kabulü gibi dolaylı bir yöntem izlenmektedir.

Dolayısıyla temel denence (sayıltı, hipotez);

"2 değişken ilişkisizdir." biçiminde kurulmakta, ancak bu reddedilirse 'ilişki' kabul edilmektedir.



Biraz gülelim...

Çan eğrisi

BAŞARI:

4 yaşında başarıdonuna işememektir.

12 yaşında başarı.....arkadaş bulabilmektir.

16 yaşında başarı.....araba surebilmektir.

20 yaşında başarı.....seks yapabilmektir.

35 yaşında başarıpara kazanabilmektir.

50 yaşında başarıçok para kazanabilmektir.

60 yaşında başarıseks yapabilmektir.

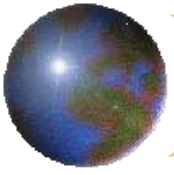
70 yaşında başarıaraba surebilmektir.

75 yaşında başarıarkadaş bulabilmektir.

80 yaşında başarıdonuna işememektir.

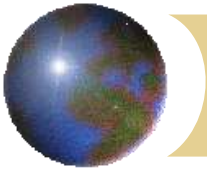
Buna ÇAN EĞRİSİ denir!..

Prof. Albert Follanberg



Aritmetik Ortalamanın Yanıltıcılığı

80 milyonun yarısı her gün 1 piliç, öteki yarısı da her gün 1 ekmeği yiyorsa; bundan, “herkes günde yarım piliç ile yarım ekmeği yiyor” sonucu çıkar mı? Dünya geliri adil paylaşılacak olsa, kişi başına 10 500 \$ düşmektedir! Oysa dünya insanların yarısı günde 2, yılda 750 \$’dan az bir para ile yaşamak = sürünmek zorunda bırakılmıştır.

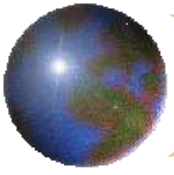


Uygun Örnekleme..

Bilimsel araştırmada belki de ilk adım, “**uygun örnekleme**” dir. Çayın şekerinin tadına bakmak da bir *örnekleme*dir. Ancak bu davranış, şeker karıştırıldıktan sonra yapılır.

Amaç birörnekliliği (*türdeşliği, homojenliği*) sağlamaktır.

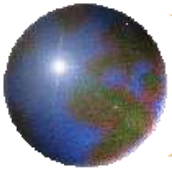
Bu yapılırsa, minik bir çay kaşığı ile tadına bakma başarılıdır.



Çorbadan örnek alma..

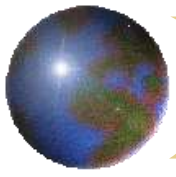
☉ Bir çorba hazırlarken, her şeyini koyup iyice karıştırdıktan sonra (*birörnek kılma*) tadına bakıyoruz. Yani, **uygun örnekleme** için evreni hazırlıyoruz. Böyle yaparsak, bir çorba kaşığının ucu kadar örnekle, tüm tencere (*evren*) hakkında geçerli bir karara varıyoruz. Oysa bunu yapmazsak birkaç kepçe de içsek, çorbanın tadı hakkında geçerli bir yargı üretemeyiz.

☉ Açıktır ki, örnekleme büyütme her durumda onun temsil yeteneğini aynı oranda artırmaz.



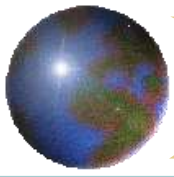
Bir örnek üzerinde ilerleyelim..

- ❖ **Tıp fakültesinin 1200 öğrencisinin açlık kan şeketine (AKŞ) bakalım..**
- ❖ **Tüm evren mi çalışmaya alınacak?**
- ❖ **Ya da kaç kişi seçilecek?**
- ❖ Bu seçim nasıl, hangi yöntemle yapılacak?
Nasıl bir ÖRNEKLEME yöntemi izlemeliyiz?
- ❖ **Örnekleme'in (*Sample*) temsil gücü nasıl sağlanır?**
- ❖ **Verileri genellerken evrenimizle sınırlıyız!**



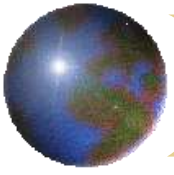
Örnekleme (sampling)

- ✚ 1200 kişilik ana kütlede, evrenin % 10'unu çekelim.. 120 öğrenci eder.
- ✚ Bu 120 kişi nasıl seçilecektir?
Ana küme *katmanlanmalı* dır.
 - ✚ yaşa, sınıfa, cinsiyete.. göre vb. tabakalanmalıdır. Katman niteliği, **bağımlı değişken**e göre ayrı ayrıdır.
 - ✚ Kimi kez ırk, sosyo-ekonomik durum vb. katmanlamada (*stratifying*) kullanılır.



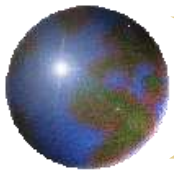
Örnekleme (sampling)

- ✚ Bu örnekte de evren, katmanlama (*tabakalama*), ağırlıklandırma ile örneklemin türdeşliği (*homojenliği*) sağlanmış olur.
- ✚ Birörneklik, ana kitledeki bireylerin örnekleme çıkma olasılıklarını eşitlemiş olmaktadır.
- ✚ Bu koşulla rastgele / random örnekleme yapılabilir. Bireylerin örneğe çıkma şansları eşitlenmediğinde, örneklem "gelişigüzel"dir **RASTGELE (*random*) olması gerekir.**
- ✚ Gelişigüzel örneklem, genellikle örneklem sayılmaz!



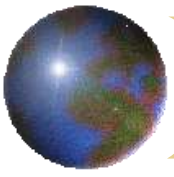
Örnek (sample)

- ✪ İnceleyeceğimiz evreni temsil ettiği düşünülen, **optimum büyüklük ve uygun bileşimde** olan evrenin (ana kitle) *bir minyatürü* olmalıdır.
- ✪ Böylece, evreni incelemek yerine seçilen küme incelenir; para, zaman, emek yitiği önlenir.
- ✪ Örneklerin optimal büyüklüğü, maliyet-zaman çözümlenmeleri ile belirlenebilir.
- ✪ “Uygun=temsil yetenekli” örnekleme çalışmak, bilimsel, etik ve ekonomik bir yükümlülüktür.
- ✪ (Biyo)İstatistik, özünde yığınlarla çalışır..



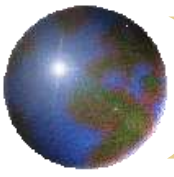
Örneği Optimum büyüklükte kılma

- ❖ Örneklemin temsil yeteneği için, öngörülen bir **güven düzeyi** konmalıdır.
- ❖ Optimum örneklem büyüklüğünü öngörmek için matematik formüller vardır; kullanılmalıdır..
- ❖ Araştırmanın tipine göre (alan, klinik..) örnek çekme yöntemi ve örnek büyüklüğü değişim gösterir. DSÖ'nün, yayınladığı bir rehber kitap vardır; yararlanılmalıdır.
- ❖ Örneklemin temsil yeteneği, büyüklüğüyle doğrusal ilişkili değildir. Bileşimi de önemlidir.



Tuzlu Küme !

- ❖ *Çalışmalarda kimi zaman, "normali" çok aşan oranlar bulunur. Örn. bir bölgede % 11-12 β Talasemi taşıyıcılığı (trait) saptanmıştır. Acaba bu durum doğal mıdır, gerçek midir?*
- ❖ Yoksa, "Tuzlu küme"ye rastlandığı, iyi örneklem çekil(e)mediği için mi böyledir?
- ❖ *Peynirin ya da yemeğin tuzlu yanı mıdır?*



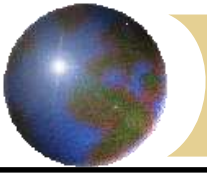
Bir Biyoistatistik deneyi yapalım..

Ana kümeden 10 kez örnek çeksek ve aşağıdaki ortalamaları bulsak..

120	% 10, 120 kişi, 106.8 ± 4.6
120	% 10, 120 kişi, 122.4 ± 7.6
120	% 10, 120 kişi, 126.8 ± 5.8
120	% 10, 120 kişi, 116.5 ± 3.4
120	% 10, 120 kişi, 104.1 ± 2.3
120	% 10, 120 kişi, 107.5 ± 1.5
120	% 10, 120 kişi, 111.8 ± 2.6
120	% 10, 120 kişi, 101.1 ± 4.5
120	% 10, 120 kişi, 105.8 ± 1.1
120	% 10, 120 kişi, 112.7 ± 4.4

Görüldüğü gibi her örnekleme farklı ortalamalar çıkmıştır. Hangisi gerçek evren ortalamasıdır? Örneklem ortalamaları doğal bir varyasyon göstermektedir. Örneklem hatasının kaynağı bu varyasyondur.

Toplam 1200, ortalamaların ortalaması $\mu = X_1 + X_2 + \dots + X_{10} / 10$..



Standart Hata = Örneklemin hatası!

Her örneklem, kendi evrenini ancak, *hesaplanabilen* bir yanılğı payı ile temsil eder.

Bu yanılğı payına "standart hata" (S_e)denir.

**Standart hata örneklem hatasıdır;
*hatasız örneklem olmaz.***

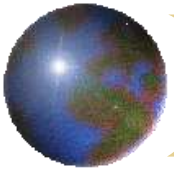
Standart hata arttıkça, örneklemin evreni temsil gücünün azaldığı düşünülür.

Bu hata sayısal olarak hesaplanabilir.

Örneklem yoksa,

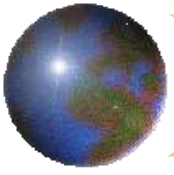
standart hata = örneklem hatası da

-*doğallıkla* - yoktur. Ancak örneklem hatası dışında da hata (***Bias***) hep olanaklıdır.



Standart Sapma (SS) Ne Zaman Sıfır Olur?

- ✦ Dağılımda değişken ölçüm / sayım değerleri (*varyasyon*) yoksa SS da yoktur.
- ✦ **Bir öykü** : **Yunus Emre**, öğretmeni Taptuk Emre'nin yanında eğitim alırken, eve getirdiği odunların hepsi aynı boy, aynı en ve biçimde imiş.. Yani SS'sı "sıfır" olan.
- ✦ Uygulamada bu olanaklı değildir. Hiç kimsenin kan şekeri, Hb değeri, boyu vb. tıpatıp aynı değildir. Dolayısıyla evrenin tümü de incelense, bir SS mutlaka olacaktır. Biyolojik varyasyonu saklı tutarak SS'yi azaltmanın yolu; güvenilir-geçerli gözlem (=ölçüm - sayım) ve kayıttır.



Standart hata ve standart sapma ilişkisi

$$\text{Standart Hata} = \frac{\text{Standart Sapma}}{\sqrt{n}}$$

- ✚ **Standart Hata, örneklemeden kaynaklanır.**
- ✚ Ancak, her evrenin, bir başka evrenin alt kümesi olduğu da unutulmamalıdır.
- ✚ Kimi zaman araştırmacılar, *standart sapmayı* çok yüksek bulunca n 'in kareköküne bölerek *standart hatayı* kullanırlar. Ancak, ortalamanın önüne yazılan ne ise, o mutlaka belirtilmelidir.
Yüksek standart sapma, çok anlamlı da olabilir.

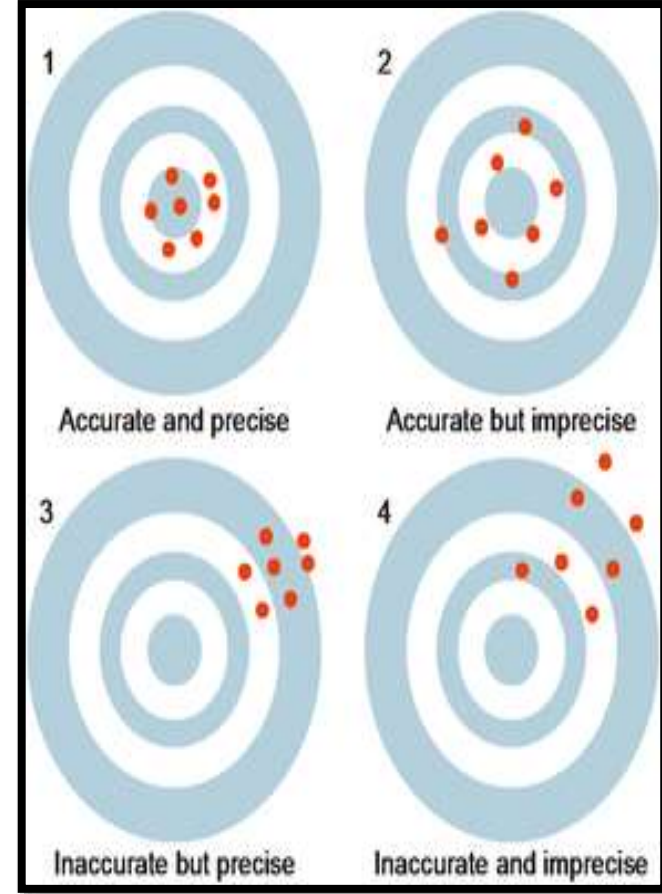
SE & The Confidence Interval

Sometimes, a confidence interval may be computed from theory alone. For instance, means of large, random samples tend to be unbiased and normally distributed. Therefore, the 95 % **Confidence Interval** (95 % CI) for any such mean is just $m \pm 1.96 \text{ SE}$, where m is the observed mean and SE is the **standard error** of the mean, as given by the equation below where σ is the population standard deviation for the data and n is the sample size.

$$\text{SE} = \frac{\text{SD}}{\sqrt{(n)}}$$

Örnekleme yanılığı..

Hipotez testlerinde test sonucunda yokluk hipotezi ya kabul ya da reddedilir. Yokluk hipotezinin kabul ya da reddedilmesi, hipotezin gerçek durumuna göre Tip I ya da Tip II hataya düşülmesine neden olur. Evrenin tümü yerine örneklem üzerinde yapılacak çalışmalarda bu hatalar kaçınılmazdır. Ancak yeterli sayıda deneğin çalışmaya alınması ile hata oranları belli bir düzeye indirgenebilir.



Örnekleme büyüklüğü..

Klinik çalışmalarda örneklem büyüklüğünün hesabında gerek duyulan parametreler :

- Çalışmanın deseni,
- Önemlilik düzeyi,
- Güç,
- En küçük önemli klinik farklılık,
- Kullanılacak hipotez testidir.

Minimum Sample Sizes

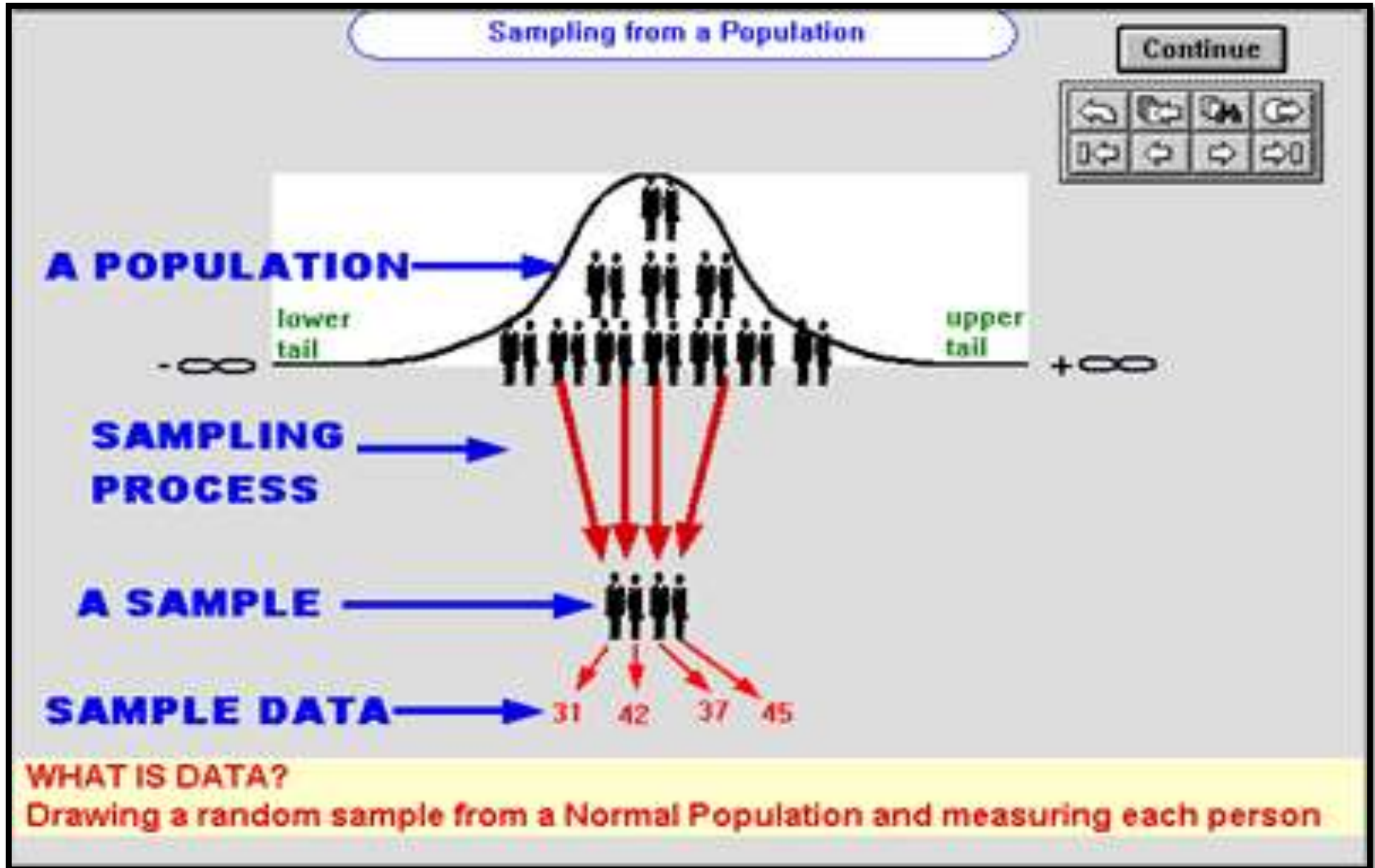
binomial

$$n = \frac{z^2 pq}{E^2}$$

hypergeometric

$$n = \frac{N z^2 pq}{E^2 (N-1) + z^2 pq}$$

Evren Örnek(lem) Çekimi



Örnekleme büyüklüğü..

Örnekleme büyüklüğü,

3 temel nedenden dolayı önem taşır :

1. Ekonomik gerekçeler
2. Etik sorunlar
3. Bilimsel geçerlilik

Questions:

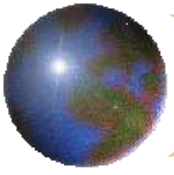
How large should my sample be?

Answer:

It depends...

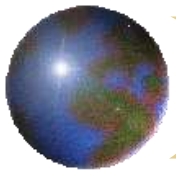
...large enough to be an accurate representation of the population
...large enough to achieve statistically significant results





Standart Sapma (SS) Ne Zaman Sıfır Olur?

Sensus (=tam sayım, tam alım) yapılsa da (örneğimizdeki 1200 öğrenci) sonuçların ortalamasının bir standart sapması olur. Çünkü herkesin değeri birbirinden, doğal biyolojik varyasyon gereği farklıdır (örnekteki AKŞ gibi). Ancak değerler belli bir aralık (range) içinde dalgalanır. Fizyolojik / Patolojik ayrımında SS'dan çok yararlanır.



Bilimin işlevi : Standart koyma..

- ❖ Yığınlar, genellikle kendi ortalaması ve kendi ölçümleri içinde değerlendirilmektedir.
- ❖ IQ, BKİ, bel / kalça oranı, kan basıncı, Hb, AKŞ, boy, enflasyon hızı.. vb. ölçümler, '*normal dağılıma uydukları*' varsayılarak incelenmektedir.
- ❖ Elbette Binom, Poisson, Fisher, Pearson, Weibull gibi dağılımlar da vardır. Fakat çoğu biyolojik, sosyolojik.. özellik, ölçülebiliyorsa *normal dağılır*.
- ❖ Fizyolojik norm, normal, standartlar; uzun *yığın çalışmaları* ve biyo-matematik desteğiyle konabilmektedir ve zamanla değişime açıktır : '**Evrin**' sonucu, müdahale, yeni bilgi üretimiyle.

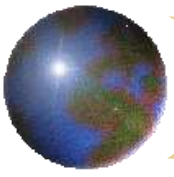


Bilimin işlevi : Norm koyma..

Kategorik olarak (*bir eşik değer atayarak*) ya da alt kümenin veya evrenin ortalamasına dayanarak ± 2 st. sapma değerlerinin dışındakiler *patolojik / anormal*, aradıkları *normal* olarak kabul edilir.

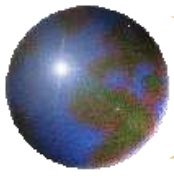
Sınır, geçiş (*border*) değerler de tanınabilir. Ancak bilgilerimiz arttıkça sınırlar gözden geçirilir.

Örn. kan basıncı *normal değerleri* sürekli aşağı çekilmektedir.



Norm koyma : PSA örneği

Varyasyonu çok yüksek bulunan bir kümede, diyelim ki PSA (*prostat spesifik antijen*) değerlerinde; bu maddenin kadın-erkek ayrılarak ölçülmesi ile kadınlarda bulunacak “sıfır” değeri çok anlamlı olur. Söz konusu antijenin önce «*erkeklere*» sonra da «*prostata ait*» olduğu *giderek* anlaşılır.

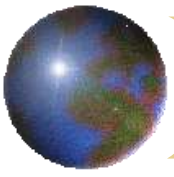


Norm koyma : PSA örneği

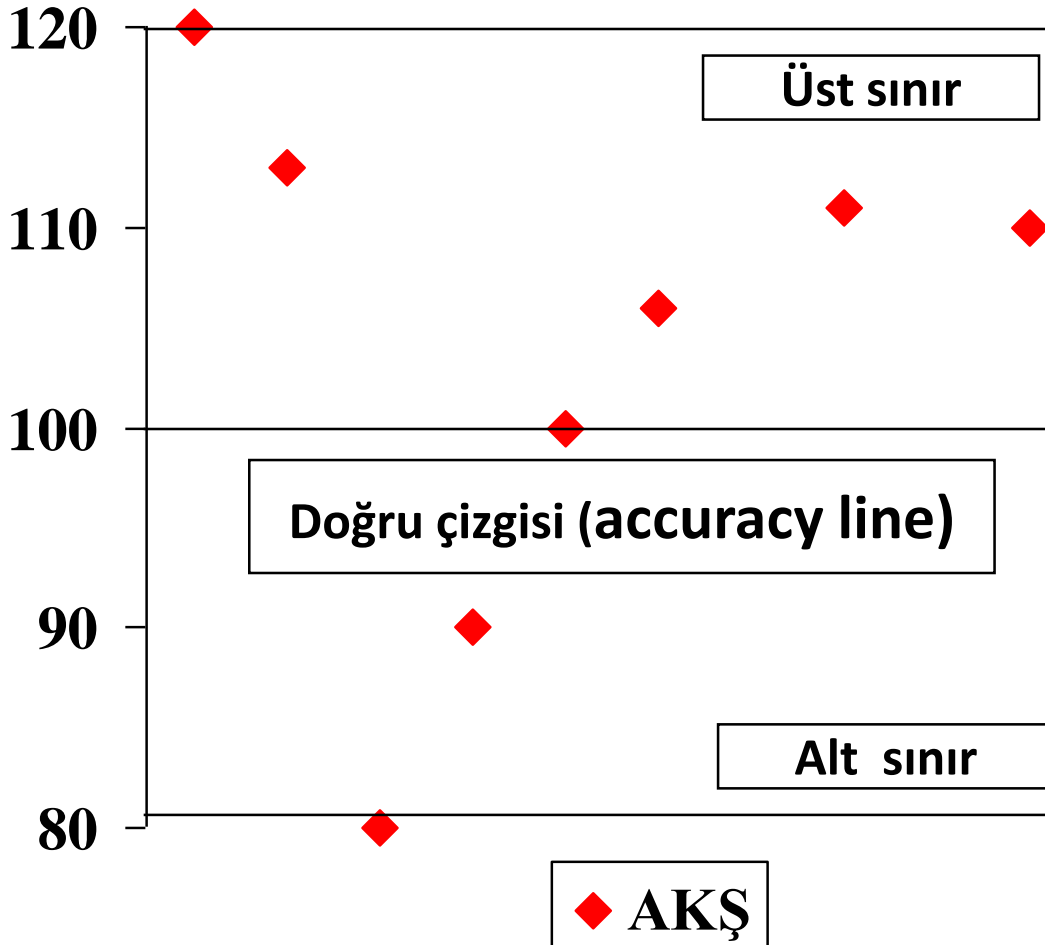
Yaşla ilişkisi de, hâlâ süren yüksek varyasyonla kurulur.

PSA çocuk ve gençlerde çok düşük, yaşlılarda yüksek olduğundan, sonunda

prostat tümörü için bir belirteç (*marker*) işlevi, **Biyoistatistik**, **Epidemiyoloji** ve **Kliniğın** (*alan bilgisinin*) ortak çabasıyla aydınlatılır.



Referanstan sapmanın irdelenmesi..

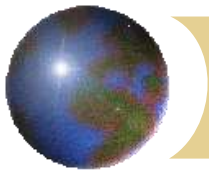


Referans değeri 100 birim ise, hangi alt ve üst sınırı koyarak gerisini "anormal", kabul edilemez sayacağız?

NORM koyma,
"normal"i tanımlama
o denli kolay mı?

Referans ölçüm; laboratuvar, yöntem, kişi ya da gözlem; kategorik sınırlarla bunu yapabileceği gibi, çan eğrisinden yararlanarak, ± 2 st. sapma sınırlarını **normal** olarak belirleyebilir.

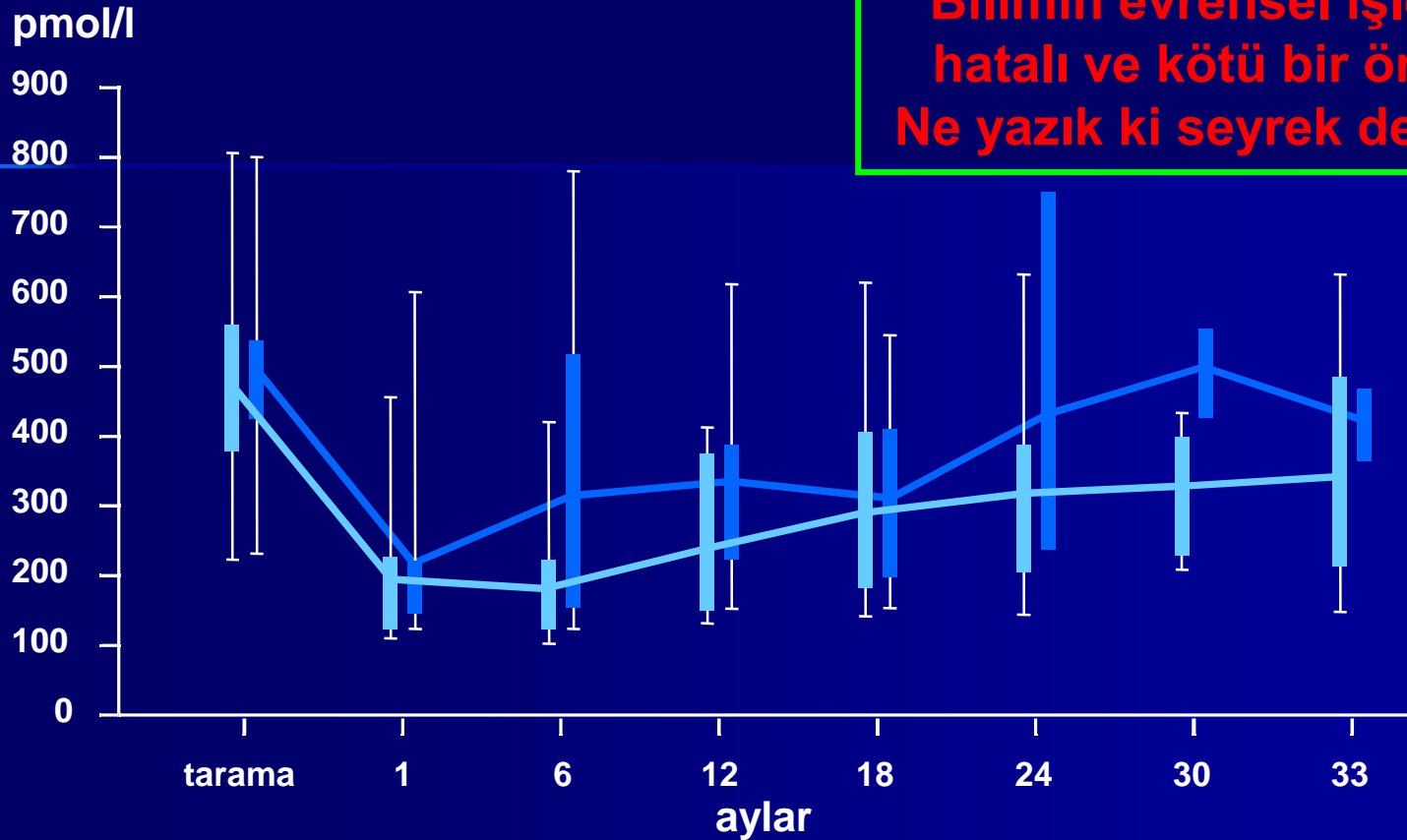
Bu durumda ölçümlerin % 95'i **a priori** (baştan) normal kabul edilmiş olur. **Bilim-Matematiksiz soluk alamaz.**



FDA Hakkında...

Bitkisel, hayvansal ya da sentetik bir formülasyonun “ilaç” durumuna gelmesi 10 yılı bulan Faz 1-4 deneylerini gerektirir ve yaklaşık 250-400 milyon \$’a malolur. İlaç firmaları, akredite kurumların raporu ile FDA’ya ruhsat için başvurur. FDA bu raporları inceler, gerekirse yineler, yineletir ve sonucunda bu ilaç ya da besin maddesinin “kullanılabilir izin belgesi” ni verir. Ayrıca FDA, **referans laboratuvar** olarak, ölçmesi için ülkedeki tüm laboratuvarlara kimi maddeler yollar.. Belirlediği üst ve alt sınırların dışında değer verenleri uyarır, lisanslarını askıya alır ya da iptal eder. Bu süreçlerde çok yoğun olarak **Temel Biyoistatistik** yöntemleri kullanır..

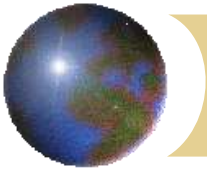
E₂ Serum Düzeyleri



**Bilimin evrensel işlevine hatalı ve kötü bir örnek..
Ne yazık ki seyrek de değil!**

■ Implanon	N =	16	16	13	11	10	7	7	7
■ Norplant	N =	16	16	14	11	11	3	3	3

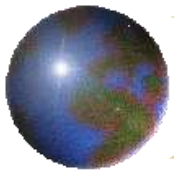
(Croxatto and Mäkäräinen. Contraception 1998; 58: 91S-97S)



Yöneylem Araştırması

(Operational research)

1. Dünya Paylaşım Savaşı sonrasında İngilizler, “*..yanmış ve yıkılmış durumdan nasıl çıkabiliriz..*” diye düşünürken, kimi araştırmalar yaptılar.
“Sayısal karar verme teknikleri”
(quantitative decision making procedures)
bu biçimde gelişti ve “**Yöneylem Araştırmaları**” sıkça uygulanmaya başladı.

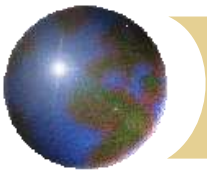


Yöneylem Araştırmaları

Türkiye'de de "**Hastalık Yüğü**"
(*Burden of Disease - DALY*) kavramı
sıkça konuşulmaya başlandı.

Örn. ülkede böbrek aktarımı için bekleyen hastaların ne kadarı transplantasyona gitmeli?
Eldeki dar kaynakların en uygun kullanılması için hangisi, ne ölçüde maliyet-etkili?

Biyoistatistik, ***linik karar verme süreçlerinde*** sayısal temelli, yerinde, nesnel karar üretmede son derece yararlı, vazgeçilmez işlevdedir.



Bir uygulama...

- ❖ Bir TSM hekimi, bölgesinde 2 köyün sularında serbest klor (SK) ölçümü yapıyor ve 0-6 yaş çocuklarda "ishal atak hızı" (İAH) hesaplıyor..
- ❖ 1. köyde, SK'ü 0.5 ppm, İAH'nı 1.8; 2. köyde bu verileri sırasıyla 1 ppm ve 2.4 olarak buluyor..
- ❖ **Soru** : İAH'ları birbirinden anlamlı (*signifikan*) olarak *farklı* mı yoksa *rastlantısal* mıdır?
- ❖ Farksızlık (H_0 hipotezi) : İAH'ları farksızdır.
- ❖ Seçenek hipotez ($H_1 - H_{A,}$) : İAH'ları farklıdır.

HİPOTEZ

(sayıltı, denence, sınanca, varsayım)

- Deneme sonucunda sınanacak hipotezlerden en önemlisi, işlem kümeleri arasındaki farkın rastlantıdan ileri gelip gelmediğidir.

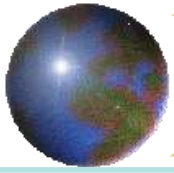
$$H_0 : \alpha_i = \alpha_{i'}$$

$$H_1 : \alpha_i \neq \alpha_{i'}$$

BİLİMSEL TUTUM, BİLİM ADAMLIĞI..

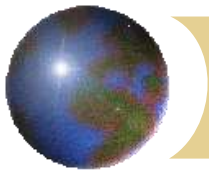
- **Bilim toplum, insan içindir; salt bilim için değildir. İnsan gönencinin aracıdır.**
- **Bilim insanı donanıktır, yaratıcı olmak zorundadır.**
- **Yansız, önyargısızdır; ama vardığı bilimsel sonuçların da kellesi pahasına yandaşıdır. (Prof. Server Tanilli, *Uygarlık Tarihi*)**
- **Nesneldir. Beklentisi yoktur, eriştiği bilimsel sonuçla kendini bağlı sayar.**
- **Açık fikirli / bilimin varsayımlarına saygılıdır.**
- **Ne denli akla yatkın olsa da, her tür dogmadan uzaktır.**





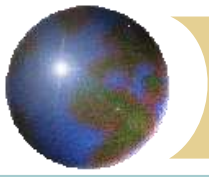
Hangi İstatistik Tekniği Kullanmalı?

- ✦ Bu tür soruları yanıtlayabilmek için çeşitli istatistiksel yöntemler vardır ve sonucunda bir **test istatistiği** (t , U , Z , χ^2 vb.) ve bir de **p** değeri (*probabilite = olasılık*) elde edilir.
- ✦ Örnekteki soruyu yanıtlamak içinse, "2 yüzde arası fark testi"ni kullanırız. Bu test sonucu test istatistiği olarak "t" ve bir "p" değeri hesaplanır.
- ✦ Kimi istatistik analizlerde, karşılaştırmalarda salt p değeri de verilebilmektedir. Bilgisayarlar günümüzde p'nin sayısal eşitini vermektedir.



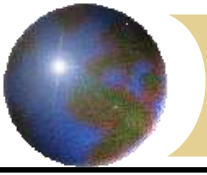
"p" değeri ve Tip 1 Hata..

- ✦ $t=2.12$, $p=0.121$ olarak bulunursa yorum ne olurdu?
- ✦ Burada $p > 0.05$ 'tir ve " H_0 " kabul edilmezse, düşülecek yanılığ % 12.1 düzeyindedir!
Dolayısıyla 2 İAH birbirinden istatistiksel olarak farklı değildir; suda SK düzeyinden bağımsızdır.
- ✦ Yani farksızlık hipotezi olan " H_0 " kabul, farklılık hipotezi olan " H_1 " reddedilir. Tersini yapırsa (**Tip 1 hata**), gerçekte doğada, toplumda bulunmayan bir "ilişki", hatalı (**bias**'lı) biçimde kurulmuş olur.
Oysa bu verilerle "*gerçekte*" SK ve İAH ilişkisizdir..



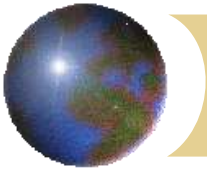
"p" değeri ve Tip 2 hata..

- ❖ Diyelim ki, $t=4.72$, $p=0.024$ bulunursa, yorum ne olacaktır?
- ❖ $p < 0.05$ olduğundan, bulunan iki değer (İAH) birbirinden istatistiksel bakımdan farklıdır. Yani farksızlık hipotezi olan " H_0 " reddedilir. Bu durumda düşülebilecek hata $p=0.024$ (% 2.4) düzeyindedir ve kabul edilebilecek yanılğı boyutundadır. İstatistiksel yanılğı, % 5'e dek tolerans kabul görmektedir..
- ❖ Bu " p " ile " H_0 "ın kabulü ise, $1-p = \% 97.6$ düzeyinde hata (**Tip 2 hata**) demektir ki, kabulü olanaksızdır!



Şu ünlü "p" değeri..

- ❖ Dikkat edilirse, SK düzeyinin yüksek olduğu Sağlık Ocağı'nda, öbüründen daha büyük bir İAH saptanmıştır. Bu saptama "*anlamlı*" ve *yanlış etiketleme (tagging)* değilse, güvenli ise, çok değerlidir. İAH, SK ölçümleri **ters ilişkilidir**. Nedenlerini aramak gerekir.
- ❖ Bu örnekte uygun bir p ile " H_0 " reddedilir ve " H_1 " (H_A) kabul edilirse, bu kez, kurulacak ***ilişkinin yönü*** büyük önem kazanır.



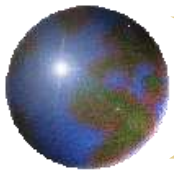
Şu ünlü "p" değeri..

❖ Dikkat :

- ❖ SK düzeyi ile İAH "doğru" orantılıdır! SK düzeyinin artışına karşılık İAH da artmaktadır. Ölçüm, gözlem, etiketleme.. her şey doğru ise; bu sonuç çok değerlidir. Burada, klasik bir koşullanma ile, bulunan ilişki, dikkat edilmeden, *yön bakımından yanlış değerlendirilerek* artan SK düzeyinin İAH'larını azalttığı yargısına - çıkarımına (*statistical inference; istatistiksel çıkarsama*) varmak, bir başka ciddi bilimsel yanılgıdır: **Tip 3 (θ) Hata..**
Gerçekten her adım tuzaklarla dolu değil mi?

Hipotez Testinde Kullanılan Kararlar ve Hatalar

Çapraz seçenekler (Contingency options)		Karar	
		H_0 red	H_0 reddedilemez
Gerçek Durum	H_0 doğru	Yanlış Karar Tip 1 hata (α hata)	Doğru karar $1 - \alpha$
	H_0 yanlış	Doğru karar (Testin Gücü) $1 - \beta$	Yanlış Karar Tip 2 hata (β hata)



Nasrettin Hoca'dan bir fıkra..

Nasrettin Hoca bir gün almış sazı eline..

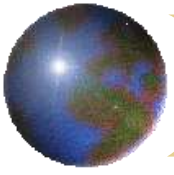
Bir eli bir '*perde*' de sabit, öbürü ile tellere monoton vurup duruyor.. Hoca'nın eşi sorar :

- *Hoca Efendi, benim bildiğim o el aşağı-yukarı gezer durur, seninki gibi bir yerde yapışıp kalmaz..*

Hazır yanıt Hoca :

- *Hanım, onlar benim tuttuğum yeri arıyorlar!..*

Notanın yeri sabit bir «nokta» değil; nota perdesi, bir «*aralık*» tır. Bilim sıklıkla '*aralık kestirimi*' yapar. '**Noktasal**' kestirim, belirleme, norm.. güçtür.



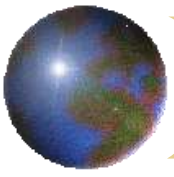
Nota perdesinden *Güven Aralığı*'na

Evrenin ya da örneklenen alt kümelerinin ortalama, oran, hız gibi parametrelerinin noktasal, kesin, tek bir değer olarak belirlenmesi çoğu kez «**oldukça**» güçtür.

Bu bakımdan, belirli bir sayısal aralık (*range, marj*) olarak belirleme yapılır. Söz konusu kestirim için **güven aralığı (GA)** da verilir. % 90, genellikle % 95, % 99 veya serek olarak % 99.9 düzeyinde..

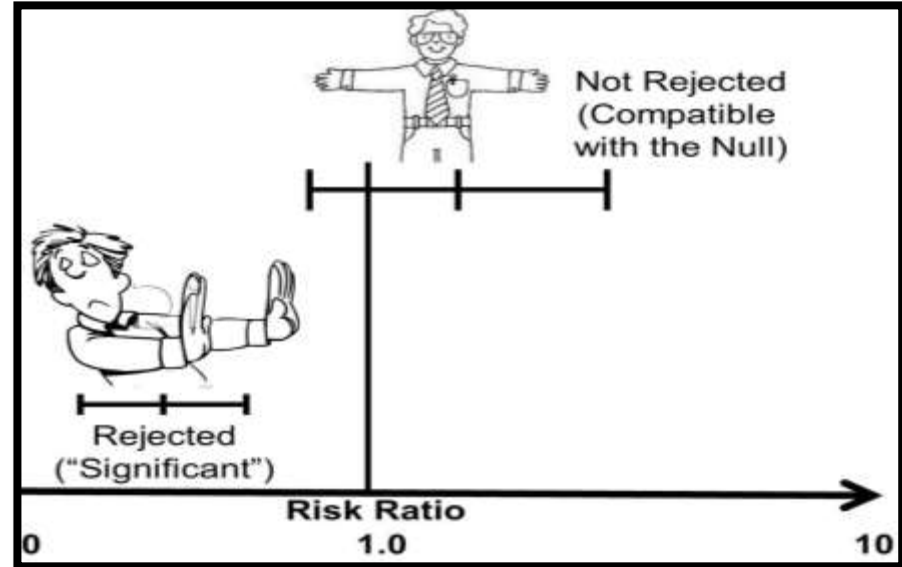
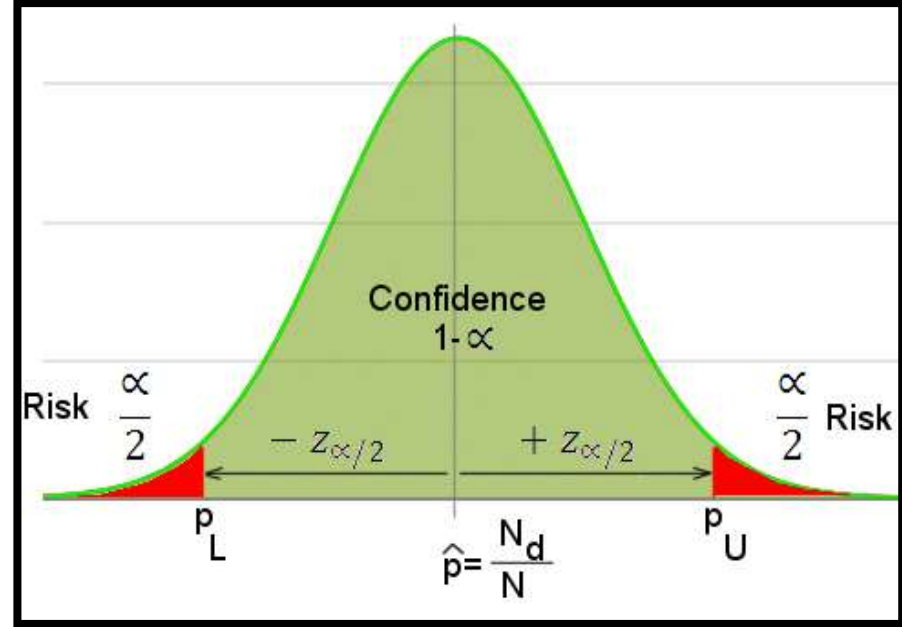
1200 tıp öğrencisinin AKŞ ortalaması (\bar{X}) şöyle gösterilmelidir : 105 ± 4.4 (% 95 GA : 101.2-108.6)

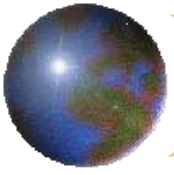
Yorum : Bu kümeden 100 kez örneklem çekilip AKŞ ortalaması hesaplınsa, 95 kezinde bu ortalamalar, % 95 GA sınırları içinde kalacaktır..



Güven Aralığı (Confidence interval)

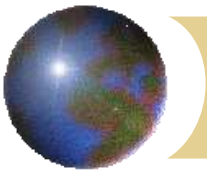
- ✦ Bir çalışmanın yinelenebilirliğini (*repeatability*), kabul edilebilir sapmalar taşıdığını gösterir.
- ✦ Notalar, saz / gitar perdeleri.. bir aralığa örnektir. Bu aralıkta nereye basılsa 'yakın' ses çıkar. Bu da onların güven aralığıdır.
- ✦ Kilo kestirimi yapılsa; "Ben kaç kiloyum?" "70-80 kg arasında.." yanıtı, görece dar **güven aralığına** uygun bir örnektir.





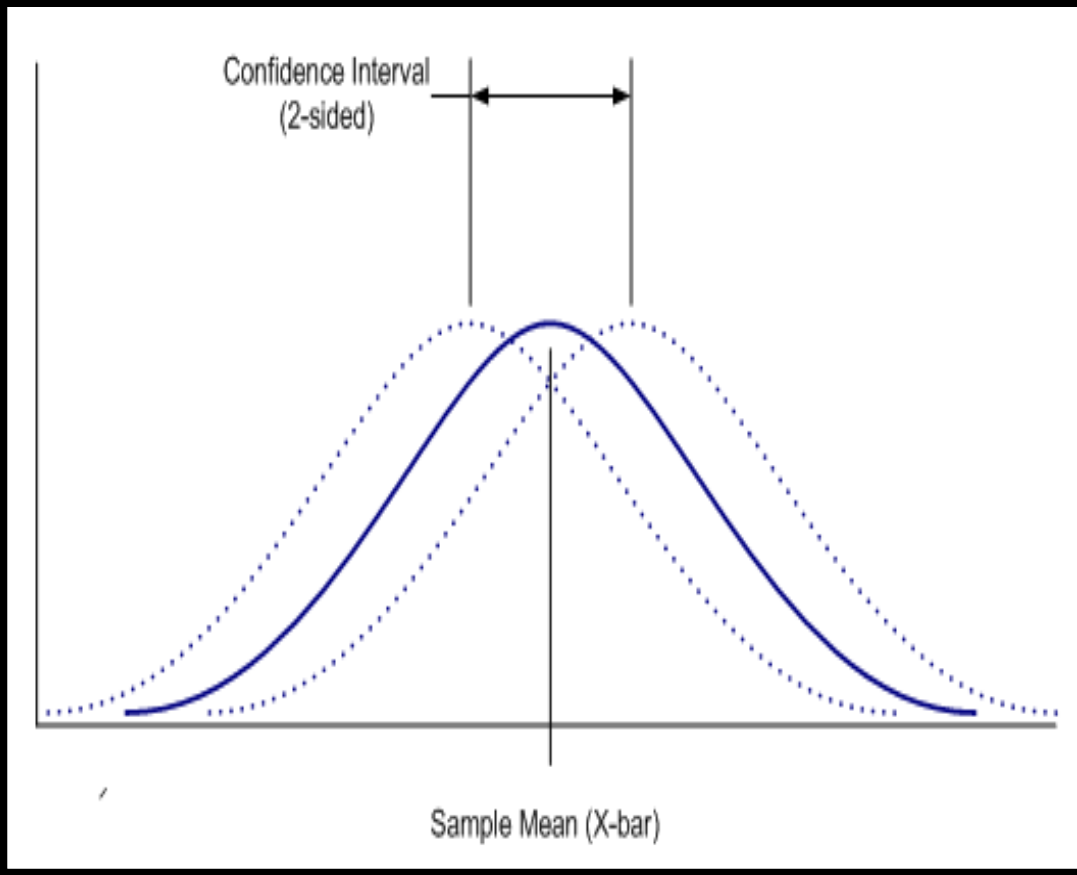
Güven Aralığı *(Confidence interval)*

- ❖ Tartım "50-100 kg arası.." dense, çok **geniş bir güven aralığı** içerir. Yanılma payı çok düşüktür ancak, bu denli geniş bir "***aralık kestirimi***" nin değeri yoktur.. Amaç, doğru *noktasal değeri* içeren, *yeterince dar* bir aralık hesaplamaktır.
- ❖ **Noktasal kestirim** çok güçtür ve yanılma payı oldukça yüksektir. Tartı örneğinden devamla, "Bana 75 kilosunuz.." denirse ve büyük bir olasılıkla değilse, yanılmış olunur.

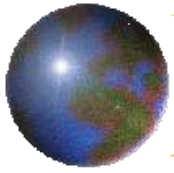


% 95 GA (95 % CI)

Evrenden çekilen örneklem sonucu kestirimleri (*oran veya ortalama*), % 95 olasılıkla (.... -) aralıkta bir değerdir.



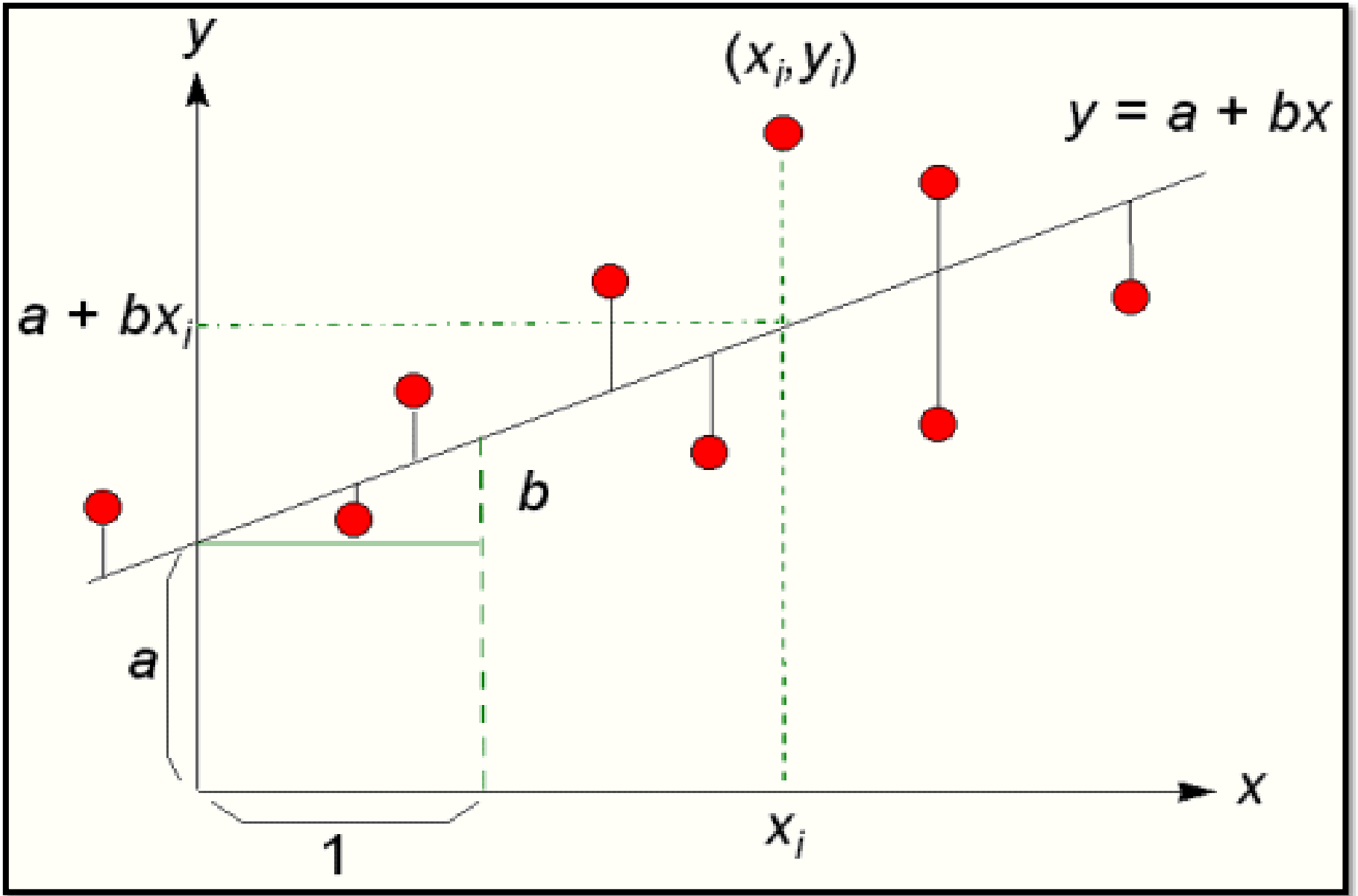
Evrende doğumsal kalça displazisi (DKD) ne orandadır? Diyelim bu prevalans % 2'dir. Çekeceğimiz örneklerle bu değeri *noktasal* olarak kestirimimiz birçok nedenle pek güçtür. Dolayısıyla bu değeri içinde barındıran bir “**aralık**” bulmaya çalışırız.. Bilmediğimiz *evren oranı* P'yi, *örnek oranı* p ile kestirmeye çalışırız. % 95 GA sınırlarını % 3-5 bulduysak; “100 örneklem yapılırsa, 95'inde bu sınırlarda kalan bir oran bulacağız..” demektir.



Güven Aralığı *(Confidence interval)*

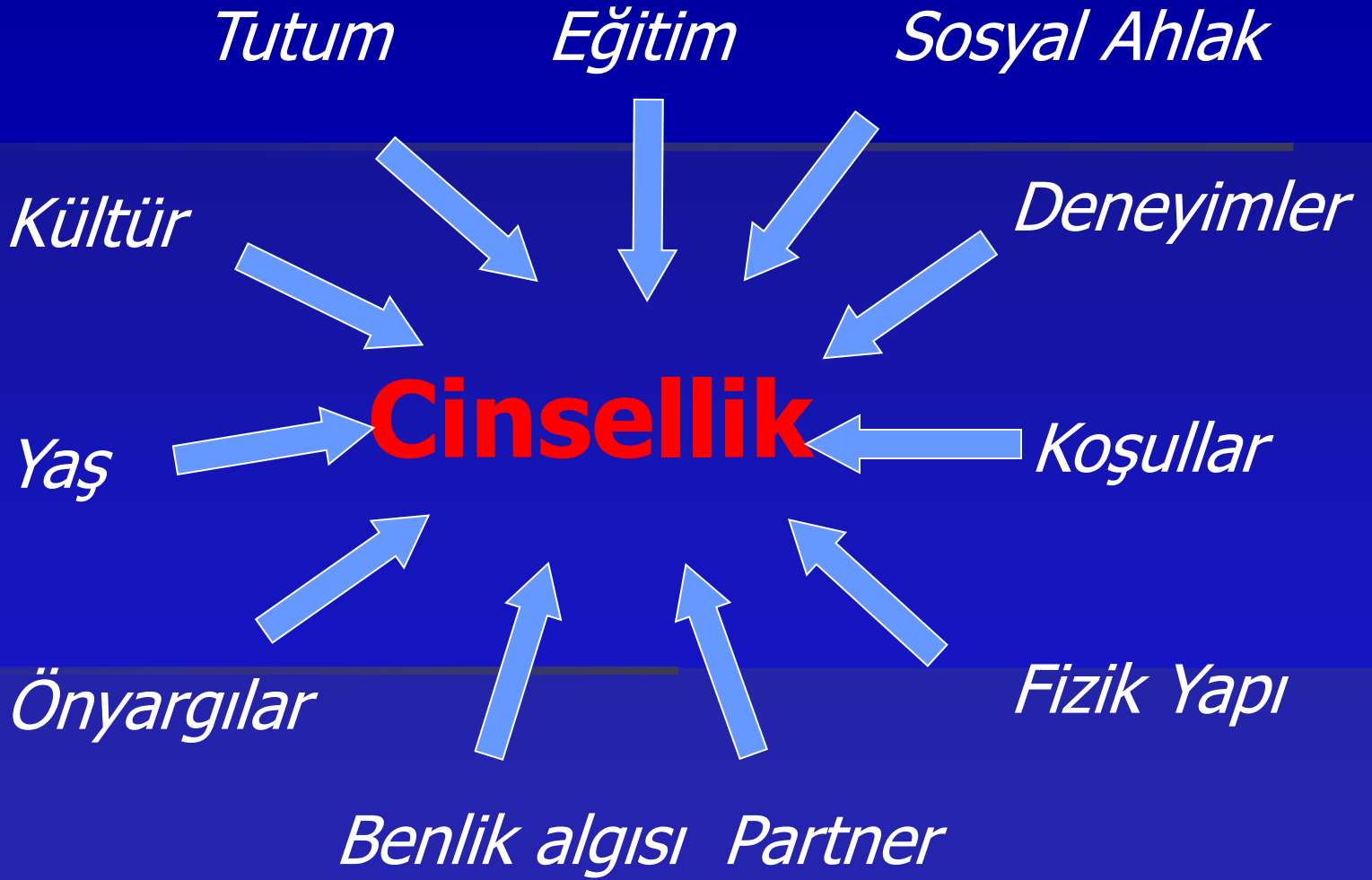
Örneklemden hesaplanan, çekildiği evrenin incelenen parametresinin noktasal (point) değerini % 90-99.9 olasılıkla (*% 90, % 95, % 99, % 99.9 düzeyi seçilebilir*) içinde barındıran bir **aralık** (*interval*) **kestirimidir**.

- **Oran, hız** (*prevalans, insidens..*)
- **Ortalama**
- **Görel risk (RR),**
- **Olasılık oranı (OR) gibi evren parametreleri için bir "değerler aralığı" belirlenir.**



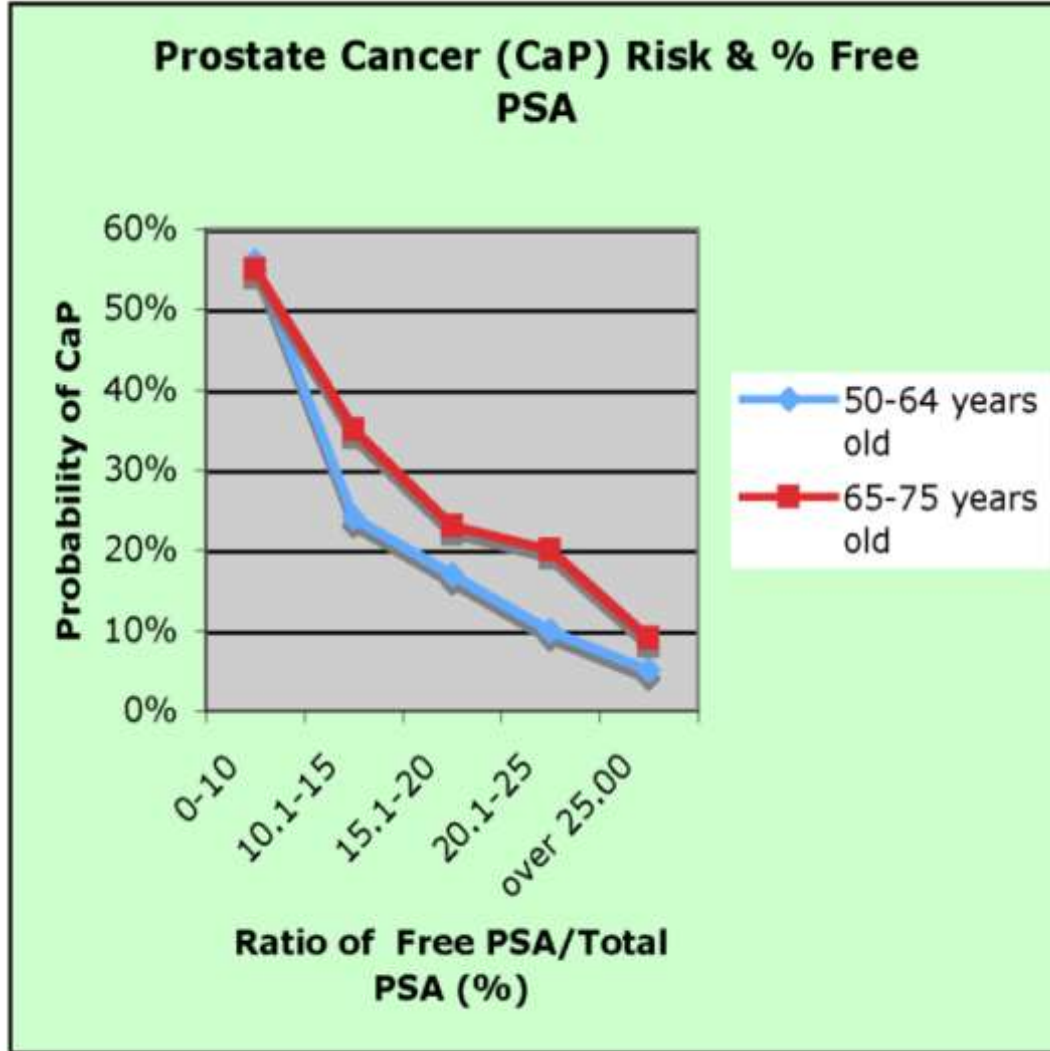
Doğrusal (*Linear*) regresyon modeli..

Değişkenler arasındaki ilişkiler her zaman bire bir yalın olmayıp, karmaşık ve çok etmenlidirler..



Tıp ve sağlık bilimlerinin (Biyomedikal bilimler) inceleme konuları çok değişkenlidir. Uygun analiz gereklidir..

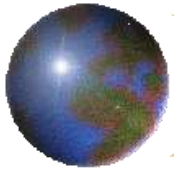
Üstel fonksiyon ile Prostat Ca riski hesaplama..



Yandaki grafikte 'serbest PSA' değerinin' toplam PSA' içindeki oranına (Y) göre prostat kanseri riski % olarak görülüyor. Bu oran büyüdükçe, basit bir üstel fonksiyonla gösterebileceğimiz Kanser riski azalıyor:

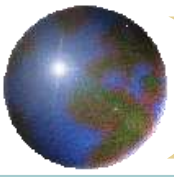
$$\text{Risk} = e^{-10 Y}$$

(serbest PSA / toplam PSA) = Y = 0,30 ise " prostat kanseri riski yaklaşık 0,05'tir (%5).
(Prof. Dr. D. Ali Ercan, 17.3.11)



Biyoistatistik ve Epidemiyoloji İlişkisi

- ❖ **Biyoistatistik**, tıp ve sağlık bilimlerinde, sayım ya da ölçüme dayalı sayısal verilerin incelenmesi, karşılaştırılması ve matematiksel analizle değerlendirilmesi (*statistical inference*) olanağını verir.
- ❖ Piliç - ekmek örneğinde olduğu gibi, sayısal analizlere biyolojik, sosyal, tıbbi... türlü *anlam yükleyip yorumlayacak* olan **Epidemiyoloji**'dir.

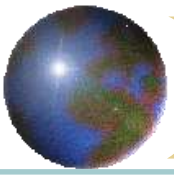


Biyoistatistik ve Epidemiyoloji İlişkisi

- ✦ Depremler sonrasında, doğumlar artıyorsa, bundan doğrudan deprem mi sorumludur? Aradaki ilişki, bağı Birincil mi, İkincil midir?
- ✦ Burada sorun "**epidemiyojik sağduyu**" (*epidemiological commonsense*) ile çözülür.
- ✦ Tüm tıp ve sağlık bilimlerinde (*Biyomedikal Bilimler*), "yeterince **Biyoistatistik ve Epidemiyoloji bilen**" uzmanlar ile **takım (ekip) çalışması** kaçınılmazdır..

Morris' seven uses of epidemiology

1. Trend study
2. Community diagnosis
3. Health services evaluation
4. To know the individual risks and chances
5. Syndrome identification
6. Completing the clinical picture
7. Searching for **causes / risk factors** for establishing **causal relationship** (New diseases or existing diseases)



Biyostatistik ve Epidemiyoloji İlişkisi

✚ **Biyostatistik**,
değişkenler arasında
sayısal ilişkileri irdeler.
Bu değişkenlerin biyolojik,
sosyal, psikolojik,
ekonomik.. yükü / türü /
anlamı ile ilgilenmez..
Erişilen sayısal sonuçları
anlamlandırarak olan,
Epidemiyoloji'dir.
Klinikte de, alanda da,
her yerde..



Araştırma Aşamasına Göre Yan Tutma / Bias Sınıflaması

Dorak (2005), Sackett sınıflamasını temel alarak, klinik bir denemeyi (*trial*) yanlılığın oluşabileceği 7 aşamaya ayırmış ve 18 alt başlıkta **103 yanlılık (bias) türü** tanımlamıştır!

1. Literatür incelemede
2. Çalışma düzeninde
3. Çalışmanın yürütülmesi sırasında
4. Veri toplama sürecinde
5. Veri çözümlemesinde (analizde)
6. Sonuçların yorumlanmasında
7. Yayın sürecinde

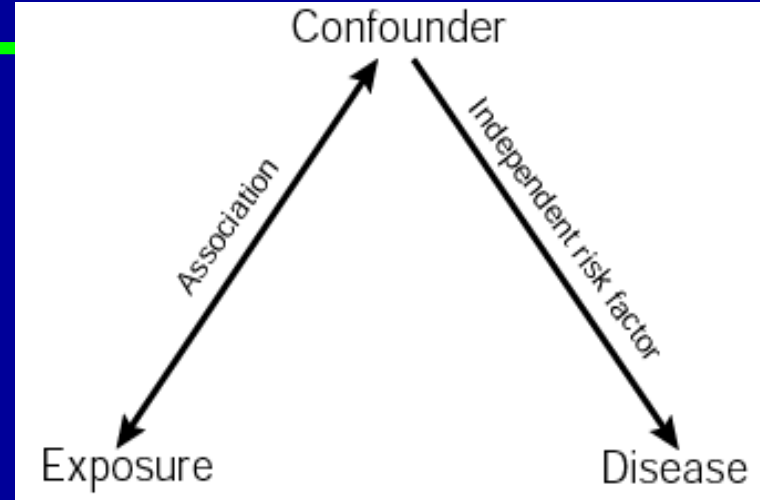


Etki Karışımı (Confounding)

Literatürde, rastgele hata ve sistematik hataya ek olarak, kimi kez **Etki Karışımı** da 3.

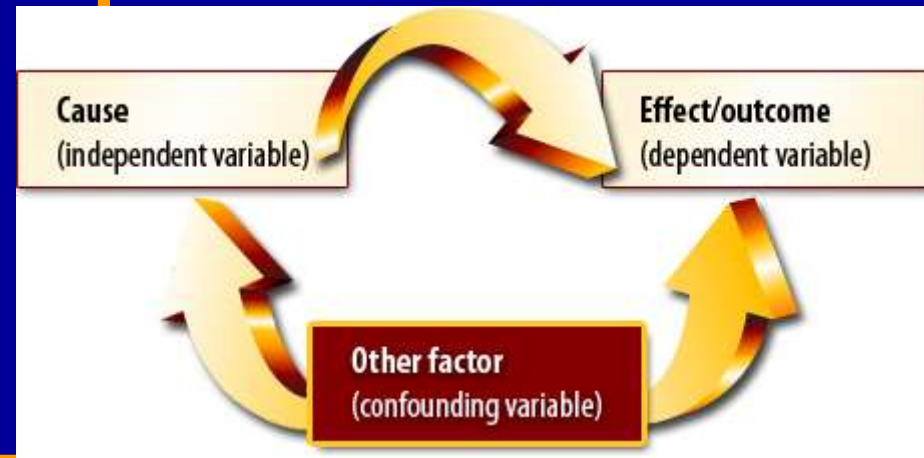
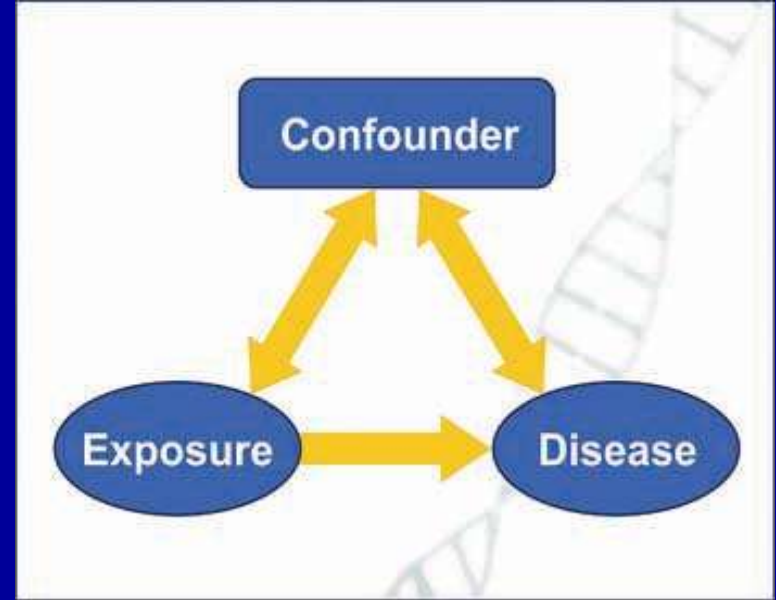
bir hata kaynağı olarak yer almaktadır.

Etki karışımı, çalışılan sunuk (maruz) kalmanın sonuç üzerine etkisinin, sonuç için bağımsız bir risk etmeni ve sunuk (maruz) kalmayla ilişkili 3. bir etmenle karışımıdır.



Etki Karışımı (Confounding)

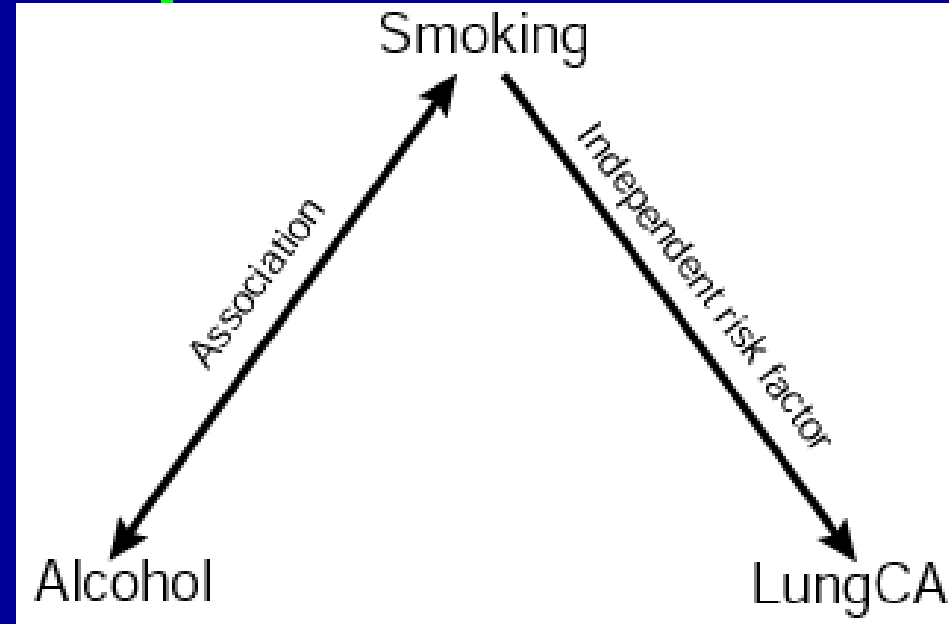
- **Etki karışımı**, kestirilen ilişkinin doğru etki ile aynı olmamasına neden olur.
- **Etki karışımı**, doğru ilişkinin çok ya da eksik kestirimine neden olabilir; hatta gözlenen etkinin yönünü bile değiştirebilir.
- **Etki karıştırıcılar**, pozitif veya negatif olabilir. Pozitif etki karıştırıcılar bir ilişkinin aşkın (*fazla*) kestirimine, negatif etki karıştırıcılar ise düşük (*eksik*) kestirimine neden olurlar.



Etki Karıştırıcı (Confounder)

Etki karışımının tipik örneği, alkol tüketimi ve akciğer ca arasındaki ilk ilişkidir.

Buradaki etki karıştırıcı, alkol kullanımıyla ilişkili ve akciğer ca için bağımsız bir risk etmeni olan sigara içimidir.



Etki Karışımı (*Confounding*)

Etki karışımı, yanlılığa (*Biasa*) benzerdir ve genellikle birbirine karıştırılır.

Kimi kez, **yanlılık** tipleri içinde bile sayılır.

Ama **Yanlılık**, bir denemenin planlanmasındaki veya bir değişkenin ölçümündeki hatayı içerirken;

etki karışımı, doğru planlanmış bir denemenin veya doğru olabilecek bir ölçümün

Biyoistatistik modellemede yanlış kullanılmasından dolayı sonuçların hatalı olmasına neden olur.

Doğru model geliştirilirse, hata yerine bilgi kaynağıdır.

Yetersiz yöntembilimsel özellikler

✦ Örneklem büyüklüğü hesabı ve süreçte değişimi !!

✦ Randomizasyon ve ayrıntıları !?

✦ Körleme !!?

✦ Biyoistatistiksel "değerlendirmenin" genellikle basit ,
çift değişkenli yargılamalarla gerçekleştirilmiş olması !?
ve derinlemesine irdeme eksikliği



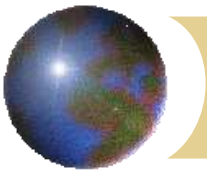
Birikimli insidens

- **Cumulative incidence** is a measure of frequency, as in [epidemiology](#), where it is a measure of disease frequency during a period of time.
- Cumulative incidence is the incidence calculated using a period of time during which all of the individuals in the population are considered to be at risk for the outcome. It is sometimes referred to as the incidence proportion or the attack rate.
- Cumulative incidence is calculated by the number of new cases during a period divided by the number of people at risk in the population at the beginning of the study.
- It may also be calculated by the [incidence rate](#) multiplied by duration.



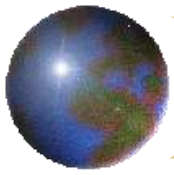
İnsidens, çoğunlukla *İleriye Dönük* (prospektif) araştırmalardan elde edilir. *Geriye Dönük* bir çalışmadan insidens hesaplayabilmek için, toplumla ilgili kayıtlar «*tam ve doğru*» olmalıdır.

İleriye Yönelik (prospektif) çalışmalarda kaçınılmaz denek yitikleri (*drop out*) nedeniyle, insidens hızı yerine “**insidens yoğunluğu**” kullanılması gerekir. Bu ölçütte pay (*nominator*) değişmemekte, payda (*de-nominator*) her deneğin izleme katkısı (kişi-süre) biçiminde oluşmaktadır. Kontraseptif yöntemlerin etkinlik irdelemesinde kullanılan “**Pearl İndeksi**” tipik bir örnektir..



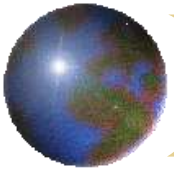
Yaşanmış bir olay..

- ✦ Bir tarihte Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nden bir miktar hasta kaçmıştır.. Başhekim (Dr. Mutemit Yazıcı), kaçanları bulmak için, dahice bir yol izler. Beyaz önlükleriyle bir bölüm hastane çalışanını alıp, kent merkezine inerler.. *Trencilik oynarlar..* "Ben lokomotifim.." der, sağlık ekibini arka arkaya dizerek, birkaç ana caddeyi dolaştırır. Gözü kuyrukta olan Başhekim, bir de bakar ki, "epey" insan - hasta katara katılmış!... Kuyruk «*yeterince*» uzayınca, "*Lokomotif Başhekim*" katarı hastaneye çeker. Yeni hastalar bulunmuştur. Yaratıcı zekânın, polisiye yöntemler yerine, akıllıca, "Epidemiyolojik olgu bulma» ya (*depistaj*) katkısı..



SAYILARIN GİZEMİ...

✚ $1 \times 8 + 1 = 9$
 $12 \times 8 + 2 = 98$
 $123 \times 8 + 3 = 987$
 $1234 \times 8 + 4 = 9876$
 $12345 \times 8 + 5 = 98765$
 $123456 \times 8 + 6 = 987654$
 $1234567 \times 8 + 7 = 9876543$
 $12345678 \times 8 + 8 = 98765432$
 $123456789 \times 8 + 9 = 987654321$



Biyoistatistiği yaşamınızda kullanmalısınız..

**Ders bitmiştir, ilginiz için
teşekkür ederiz...**

**Soru ve katkılarınızı
bekliyoruz...**

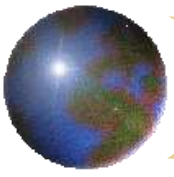
**Dosyayı web sitemizden
indirebilirsiniz..**

www.ahmetsaltik.net



*“Çalışmadan, öğrenmeden, yorulmadan
rahat yaşamayı alışkanlık haline getirmiş milletler;
Evvela haysiyetlerini, sonra hürriyetlerini ve daha sonra da
istikballerini kaybetmeye mahkumdurlar.”*

Atatürk



Eğitim y6nlendiriciniz;

- ✿ Katılım, katkı ve sabrınız için içtenlikle teŐekk6r eder..
- ✿ Sizleri sevgi ve saygı ile selamlar..
- ✿ Dosya, g6ncel olarak web sitemizden indirilebilir..

www.ahmetsaltik.net

Dr. Ahmet SALTİK - AÜTF

