

99084

t
109

T. C.
ANADOLU UNIVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

İ Ç İ N D E K İ L E R

I - GİRİŞ	1 - 7
II - LİTERATÜR ÖZETİ	8 -45
2.1- İlk çalışmalar, 8	
2.2- Yer-zaman kümelenmesi yaklaşımları, 15	
2.2.1. Knox yöntemi, 16	
2.2.2. EMM yaklaşımı, 24	
2.2.3. Barton-David Grafik Kesişim Yaklaşımı, 29	
2.2.4. David-Barton Beta Yaklaşımı, 31	
2.2.5. Mantel Genel Regresyon Yaklaşımı, 35	
2.2.6. Pike-Smith Duyarlı-Bulaşkan Model Yaklaşımı, 39	
2.2.7. Klauber-Mustacchi W yaklaşımı, 41	
2.2.8. Mantel Z istatistiğinin iki-örneklem durumuna genellemesi, 42	
2.2.9. Mantel Yönteminin q örneklem durumuna genellemesi, 43	
2.2.10. Pike-Smith olgu kontrol yaklaşımı, 45	
III - GEREÇLER VE YÖNTEM	46-63
3.1. Gereçler, 46	
3.2. Yöntem, 46	
3.2.1. Veri türetim yöntemi, 46	
3.2.2. Veri analiz yöntemleri, 51	
3.2.2.1. Knox yöntemi, 52	
3.2.2.2. David-Barton yöntemi, 55	
3.2.2.3. Mantel yöntemleri, 59	
IV - BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	64-107
4.1. Türetilen verilere ilişkin bulgular ve ist. Analizler	
4.1.1. Knox yöntemi bulguları, 64	
4.1.2. David-Barton yöntemi bulguları, 81	
4.1.3. Mantel 1 yöntemi bulguları, 91	
4.1.4. Mantel 2 yöntemi bulguları, 96	
4.1.5. Diyarbakır lösemi bulguları, 98	
4.1.6. Diyarbakır lenfoma bulguları, 102	
V - TARTIŞMA VE SONUÇ	108-119
VI - ÖZET	120-121
VII - KAYNAKLAR	122-125
EK I- PROGRAMLARIN TANITIMI	126 -130
Ek.1.1. Knox yöntemi programı, 126	
Ek.1.2. David-Barton yöntemi programı, 132	
Ek.1.3. Mantel yöntemi programı, 136	

I - GİRİŞ

İnsanlığın ilk günlerinden günümüze kadar insanlar, Sağlıklarını herşeyin üstünde tutma eğilimini göstermişler ve sağlıklı yaşam için üstün çabalar sarfetmişlerdir. Özellikle salgın hastalıkların, toplumun yoğunluğuna kısa sürede büyük etkide bulunması dikkatleri bu yöne çekmiş, ilk yüzyıllardan beri bu tip hastalıklardan korunmak için çabalar gösterilmiştir.

Bir hastalığın salgınlığının (bulaşkanlığın=epidemicity) yüksek olması toplumda hasta sayısının artmasına, sağıtım (tedavi) olanaklarıyla ters orantılı olarak ölüm riskinin artmasına yol açmaktadır. Günümüzde kesin sağıtım olanaklarının çok sınırlı ya da hiç olmadığı kanser ve nedenleri açıkça bilinmiyen diğer hastalıklar, ilkel çağlardaki salgın hastalıkların toplumlarda yaptığı yıkama eşdeğer ya da yakın bir durum almıştır.

Korkulu bir hastalık olan kanserin daha değişik yöntemlerle incelenerek toplumda yayılış biçiminin saptanması ve etyolojik nedenlerinin (etmen) klinik, epidemiyolojik ve istatistiksel araçlar yardımıyla saptanabilmesi ençok üzerinde çalışılan konulardan biri durumuna gelmiştir. Bu çalışmaların sonuçları bir anlamda insanın geleceğinin kurtuluşu olarak değerlendirilebilir.

İstatistiksel yöntemlerin geniş uygulama alanı bulduğu tıp bilim dallarında hastalıkların yer ve zamandaki dağılımlarını (Space-time distribution) en iyi şekilde açıklayacak bir modelin geliştirilmesi arzu edilir. T zaman dilimi ve A² genişlikteki bir bölgede hastalığın salgın özelliğinde olup olmadığının güçlü istatistiksel kanıtlarla ortaya konması gerekir. Toplumda seyrek olarak görülen hastalıkların neden-sonuç ilişkisiyle ilgili araştırmalarda yer-zaman kümelenmelerinin ortaya konması başta gelen amaçlardan biridir.

Hastalıklar, toplumda yayılış ve etyolojik biçimlerine göre enfeksiyon hastalıkları ya da enfeksiyon dışı hastalıklar olarak iki grupta incelenmektedir. Bazı hastalıklar ise kesin nedenleri bilinmediğinden ikinci grupta incelenme eğilimi gösterilmiştir (Gülesen, 1981).

Salgınların doğal durumuna ilişkin uygun matematiksel modellerin kurulması ve gözlenen olaylara uyan modellerin geliştirilmesi 1900 yılları başlarından bu yana uğraşı alanı bulmuştur. Soyut olaylara ilişkin matematiksel modellerin uygun varsayımlar altında elde edilebilmesine karşın, nedenleri günümüzde açık olarak bilinmeyen kanser gibi hastalık olayları için bunu söylemek oldukça güç olmaktadır.

Kaç hastalık olgusunun salgın olarak nitelendirebileceği, araştırmacıyı salgınlığın tanımına ve hastalıkların nedensel kalıplarını bulmaya yöneltir.

Epidemiyolojik yöntemlerden prevalans ve insidans hızlarının hesaplanmaları (+) ve parametrelerin değerlendirilmeleri ile bu güçlüklerin çözümlenebileceği düşünülebilir. İnsidans ve pre-

(+) Açıklama 3. ü sayfa da verilmiştir.

valans geniş sayısal kavramlara dayanır ve sürekli şekilde değişen değerler alabilen parametrelerdir. Basit olarak, zaman dilimi değiştikçe, olay sayısı, risk altındaki topluma (++) göre büyük artış gösteriyorsa, bir salgından söz edilebilir.

Belirli bir A^2 alanında T zaman dilimi içinde olaylar seyrek olarak dağılmışlarsa, bu olayların epidemiyolojik ve nedensel kalıplarının açıklanmasında, sıklıkla görülen olaylara has teknikleri kullanmak uygun oluyabilir.

Düşük yoğunluktaki olayların toplumda dağılışı sorunlarının araştırılması ile ilgilenildiğinde üç yayılma ögesi (component) için araştırma yapılması gerekeceği öne sürülebilir:

- a- Araştırma alanının tümünde, zamandaki yoğunlaşmalar (zamansal kümelenme)
- b- Araştırma zamanının tümünde, yerdeki yoğunlaşmalar (yersel kümelenme)
- c- Hastalıkların hem yer ve hemde zamandaki yoğunlaşmaları (=Yer-zaman etkileşimleri) (Knox, 1963).

Son öge, olguların yer ve zamandaki yoğunlaşmalarının hareketliliği ve bu hareketliliğin birbirleriyle uyumunun araştırılması ile eş değerdir.

(+) *İnsidans Hızı*: Belirli bir yerde belirli bir sürede yeni meydana gelen hastalanma sayısının, risk altındaki toplum sayısına bölümünün 100 ile çarpımıdır.

(+) *Prevalans Hızı*: Bir toplumda belirli sürede mevcut hastalık sayısının risk altındaki toplum sayısına bölümünün 100 ile çarpımıdır.

(++) *Risk altındaki toplum*: Bir hastalıktan etkilenmesi söz konusu toplum (Gülesen, 1973')

Klasik olarak salgın, toplumda enfeksiyon hastalıklarının birden bire aşırı insidansı ve enfeksiyon dışı hastalıklarına yüksek prevalans olarak tanımlanabilir (Gülesen, 1981). Kanseri ve benzeri hastalıklarda bir zaman süresinde alışılmış düşük prevalansın her hangi bir zaman diliminde artışı hastalığın doğal durumunun olağan dışı bir patlamaya ya da değişmeye uğradığını belirtecektir.

Olaylar zamanda seyrek olarak dağılmışlar ve dağılışın frekansında düşüklük varsa, kaç olgunun bir salgın yapabileceği sorusuyla karşılaşılabilir. Kalıtsal şekil bozuklukları (Konjenital malformasyonlar), Lösemi, Lenfoma v.s. gibi toplumda yaygın olmayan hastalık durumlarında bu sorun daha da belirginleşir.

Bu nedenle, seyrek olarak görülen olayların, toplum yoğunluğundan bağımsız olarak yer ve zaman boyutlarına göre incelenmesi gerekir.

Belirli bir zaman dilimi içinde olan olguların yerleşim yerlerinin de (ikametgahları) bir birlerine yakın (komşu) olup olmadıklarını araştırmak bir yer zaman kümelenmesini ortaya koyar.

Risk altındaki toplum gözönüne alınmadan hastalıkların oluş zamanlarıyla hastaların yerleşim yerlerinin birlikte değişim içinde olup, olmadığının (örneğin, iki hastanın oluş zamanları yakınsa, yerleşim yerleri de birbirlerine yakın mıdır?) araştırılması gerekir.

Analizin ortaya koyduğu sonuç önemli bir kümelenmeyi gösteriyorsa, belirli bir yerde ve zaman diliminde saptanan N olgunun ortak bir etmenden kaynaklandığı ya da yer ve zamandaki oluşların, yer ve zamanın birbirlerini etkiliyerek ortaya çıktıkları (salgınlık), çoğaldıkları kabul edilebilecektir.

Ele alınan bir hastalığın nedensel kalıbının aydınlatılma-

sında yer-zaman kümelenmesi analizi etkin bir rol oynayacaktır.

1959 yılından günümüze kadar toplumda seyrek olarak görülen hastalıkların Yer-Zaman Kümelenmelerinin doğru biçimde ortaya konması için geliştirilen Pinkel-Nefzger göz işgali yaklaşımı, Knox iki yönlü tablo yaklaşımı, David-Barton Beta yaklaşımı, Ederer-Myers-Mantel deneysel kümelenme yaklaşımı, Mantel genel regresyon yaklaşımı, Pike-Smith olgu kontrol yaklaşımı ve Klauber-Mustacchi yaklaşımı gibi yöntemler hastalıkların yer-zaman kümelenmelerini araştırmada uygulama alanı bulmuştur. Bu yöntemler içerdikleri istatistiksel teknik ve mantıkları açısından farklılıklar göstermektedir.

Bu yaklaşımlardan Ederer ve arkadaşlarının (EMM) yaklaşımı hariç tutulursa, diğerlerinin tümü topluma ilişkin bilgi yokluğunda da uygulanabilen ve Permutasyonel tüm mümkün çiftler yaklaşımını kullanan yöntemlerdir.

Bu yöntemlerin, düşük yoğunluktaki olayların Yer-Zaman kümelenmelerinin araştırılmasında yaygın biçimde kullanılmaması, etkin test yönteminin seçiminin güçlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu yöntemlerin bir çoğunun birbirlerinin bulgularını yeniden analiz ederek farklı yargılara varmaları nedeniyle, bu yöntemlere duyulan güven de azalmıştır.

Özellikle, etyolojisi günümüzde kesin olarak ortaya konamamış Lösemi (+), Lenfoma (++) gibi kanser (+++) türleri yanında, kanser dışı kalıtsal şekil bozukluklarının ve diğer seyrek görülen olayların Yer-Zaman kümelenmelerinin etkin bir test kullanarak ortaya konması gerekmektedir.

Bu nedenle:

1- Knox, David-Barton ve Mantel yöntemlerinin doğal ve yapay verilerle karşılaştırılmasını yapmak,

(+) Açıklama 6.c1 sayfada verilmiştir.

(++) Açıklama 6.c1 sayfada verilmiştir.

(+++)
Açıklama 6.c1 sayfada verilmiştir.

2- Etkin Yer-Zaman kümelenmesi yöntemini ortaya koyarak, nedenleri kesin olarak bilinmeyen hastalıkların epidemiyoloji çalışmalarına yardımcı olmak,

3- Düşük yoğunluktaki olayların yakınlık için bir ölçüt kullanıldığı ve kullanılmadığı (kısıtlama düzeyleri) durumlarda (risk altındaki toplum bilgilerine gerek duymaksızın) araştırmacılara objektif bir araç sunmak,

4- Ülkemizde görülen kanser türlerinden, Lösemi, Lenfoma v.s. gibi ölüm kesinliği olan hastalıklar, kalıtsal şekil bozuklukları ve diğer bir çok düşük yoğunlukta görülen olayların Yer-Zaman kümelenmelerinin incelenmesinde kolaylık sağlamak üzere yazılan bilgisayar programlarını tanıtmak,

5- Bu programların Diyarbakır'da 1970-1979 yılları arasında saptanan Lösemi ve Lenfoma verilerinde uygulanmasını vererek bir saha uygulaması örneği ile uygulayıcılara başlangıç sağlamak amacıyla

(+) *Lösemi, kan beyaz hücrelerinin kanseridir.*

".....Lösemi: Beyaz hücrelerin neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Kan dolaşımında beyaz hücrelerin olgunlaşmamış ve anormal görünmeleriyle, dalak ve diğer dokularda karaciğerde ve kemik iliğinde olağan dışı yayılması olarak belirlenebilir...." Çocuklarda yaşlılara oranla daha yaygındır. Genç erişkinlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Başlıca etken olarak ionize radyasyon, virüsler, mutajenler ve kromozom anomalileri ileri sürülmektedir (Robbins, 1967)

(++) *Lenfoma, lenf bezlerinde gelişen bir kanser türüdür.*

"...Lenfoma: Lenf nodüllerinin Primer tümörleri Lenfoma olarak isimlendirilir. Pratik amaçlar için Lenf nodüllerinde gelişen tümörler herhangi bir organın malign neoplazminin temel kalıbını izleyen malignansı olarak kabul edilmelidir. Lenf nodüllerinin primer tümörleri nodüllerin normal olarak doğumsal hücre tiplerinin herhangi birinde oluşabilir..."(Robbins,1967).

(+++) *"Kanserin nasıl geliştiğini anlamak için ilkin hastalığın bilinen dört*

bu araştırma planlanmıştır.

Araştırmanın bundan sonraki bölümlerinde; İkinci bölümde yer-zaman kümelenmesi analiz yöntemleri literatür bilgilerine dayanılarak kısaca açıklanmıştır.

Üçüncü bölümde, araştırmada kullanılan yöntemler ve gereçler açıklanmıştır.

Dördüncü bölümde, elde edilen bulgular ve bunların istatistiksel analizlerine yer verilmiştir.

Beşinci bölümde, yöntemlerin, bulgular ve istatistiksel analizlere dayanılarak tartışılması ve elde edilen sonuçlar yer almıştır.

Altıncı bölümde kısa bir özet ,

Yedinci bölümde yararlanılan kaynaklar tarih sırasına göre dizilerek verilmiştir.

Ek olarak son bölümde, araştırmada ele alınan belli başlı yer-zaman kümelenmesi analiz yöntemlerinin FORTRAN dilinde yazılmış bilgisayar programlarını ve kısaca açıklamalarını içermektedir.

..... nedeni olduğu gerçeğiyle ilgilenmeliyiz; 1. Mutajenler 2. Kimyasal Karsinojenler 3. Radyasyon 4. Onkojenik virüsler.

İkinci olarak, tek bir nedensel ajan çeşitli kanser türlerine neden olabilir. Örneğin, Polyoma virüsü yalnız bir hayvanda değişik kanser türlerini oluşturur, radyasyon farklı kanserlere neden olabilir.

Üçüncü olarak, farklı ajanlar aynı tip kanserlere neden olabilir. Örneğin, radyasyon ve RNA virüsleri aynı şekilde genel lösemi şekli ortaya koyabilir..."

".... İonize ve ionize olmayan radyasyonlar kansere neden olabilir. Röntgen ışını ve radyoaktif atomlar ionize radyasyon türüdür. İonize olmayan radyasyon güneş ışığı ve ultraviyole ışınlarıdır. İonize radyasyonun kansere neden olduğu yolundaki reddedilmeyen ve en yaygın örneği radyologlar arasında lösemi insidansının çok yüksek olması, Nağazaki ve Hiroşimada atom bombasından etkilenmiş olanlar arasında yüksek lösemi insidansı saptanmasıdır (Prescott,1973).

II - L İ T E R A T Ü R Ö Z E T İ

Toplumda düşük yoğunlukta görülen hastalıkların incelenmesi 1913 yıllarına dayanmaktadır. Bu bölümde hastalıkların yer-zaman kümelenmesine ilişkin çalışmaları,

1) İlk çalışmalar,

2) Yer-Zaman kümelenmesi yaklaşımları,

olmak üzere iki alt bölümde incelemek uygun olacaktır.

2.1. İlk Çalışmalar:

Toplumda görülen kanser olgularının analizini ilk ele alan K.Pearson "Cancer Houses" isimli makalesinde 377 kanser olgusunu ki kare analiziyle test ederek önemli yoğunlaşmayı belirten test istatistiği sonuçları bulmuştur. Yine Pearson 1913 İrlanda kanser kayıtlarını inceliyerek burada düşük test istatistik değeri bulmuştur (Ederer-Myers-Mantel, 1964).

Klett, 1937 yılında kanserin yoğunlaşmasından söz etti. Amerikan Halk Sağlığı Komitesini bu konuda uyardı (Knox,1963). Toplumda , salgın tipte olduğu açıkça bilinen Tifo, Enfeksiyöz Hepatit gibi kısa gizli süreli (low latent period) (+) hastalıkların dağılımı klasik yöntemlerle kolayca analiz edilegelmiştir. Hastalık olguları arasındaki ardışık zaman aralıklarının incelenmesi Maguire-Pearson-Wynn, Cox ve Bartolomew tarafından maden kazalarının incelenmesi ile ele alınmıştır (Knox,1964 a).

(+) Açıklama 9.cu sayfada verilmiştir.

Bartolomew (1956), yer ya da zamanda görülen olayların rastgeleliği için bir sırasal (sequential) test geliştirmiş, olaylar arasındaki aralıkların ardışık düzeninin rastgelelikten ayrılıp ayrılmadığının analizinin bu testle başarılabilirliğini ileri sürmüştür. Eğer, olaylar zaman içinde birbirlerini hızla izlemiyorsa (sıklıkla görülüyorlarsa) bir odaktan dağılan olayların ardışıklığının rastgelelikten ayrılışı:

$$P_r \{ (T, T+dt \text{ deki olay}) = \lambda(T) dT + o(dT) (\lambda T) \geq 0 \quad T > 0 \text{ için}$$

gibi bir olasılıkla ele alınabilir. Bartolomew bu durumu Poisson süreci olarak ele alıp, test için olguların zaman gözlemlerini (T_1, T_2, \dots, T_n) olarak ele almıştır. T_i nin dağılımı açıkça T_{i-1} e bağlıdır. Bunların birleşik dağılımının bulunması, olayı çözümlenmeye götürür.

$$P(T_1, T_2, \dots, T_n) = \prod_{i=1}^n P(T_i/T_{i-1}) \quad T_0 = 0 \text{ için}$$

bulunur.

$$P(T_i/T_{i-1}) = \lambda(T_i) \exp \left\{ - \int_{T_{i-1}}^{T_i} \lambda(T) dT \right\} \quad \text{den}$$

$$P(T_1, T_2, \dots, T_n) = \prod_{i=1}^n \lambda(T_i) \exp \left\{ - \int_0^{T_n} \lambda(T) dT \right\}$$

elde edilir.

(+) Latent Period (=gizli süre): Sağlam bir bireyin hastalık etmeni ile karşılaştıktan sonra ilk hastalık belirtilerinin (semptom), görülmesine kadar geçen süre. (kuluçka devri, etmeni bilinen bir hastalık için kullanılır.) (Gülesen, 1981)

$\lambda(T)$ monoton artan bir değer olarak $\lim_{x \rightarrow \infty} \int_0^x \lambda(T) dT = \infty$ koşulu, olasılık yoğunluk fonksiyonunu temsil etmesi için gerekli görülmüştür.

Bartolomew, zamandaki olayların ardışıklığı için bir ardışık test (a testi) ileri sürmüştür.

Hastalık oluşlarının, rastgelelikten ayrılışlarının incelenmesinde yer ve zamandaki dağılımlarının birlikte incelenmesi gerekir. Bir hastalık olgusu diğer olguların başlangıcı niteliğinde olmasına karşın bir anda ya da uzun bir süre içinde ortaya çıkan bir çok olgunun da nedeni olabilir. Ayrıca yeni ortaya çıkan bir olgu diğer olguların bir nedeni olabilir. Bu nedenle, sabit bir (T) tanımlamak mümkün değildir. Çünkü olguların coğrafik dağılımlarının araştırılması için ardışık aralıkların kullanımı anlamsızdır (Knox, 1964 b).

Pinkel-Nefzger (1959), Buffalo'da 1943-1956 yılları arasındaki çocukluk lösemisi araştırmasında hastalığın yaşa, coğrafik yer ve ekonomik gruplara göre dağılımını ve zaman, yerleşim yeri arasındaki olası gruplanmayı bulmak istemişler, bir göz işgali (Cell Occupancy) yaklaşımı denemişlerdir. Hastalıkların Yer-Zaman dağılımlarında olgular arasındaki komşu (birleşik) çiftler kavramını ilk ele alan Pinkel-Nefzger'dir (Pinkel-Dowd-Bross, 1963). Daha sonraki çalışmalarda da dikkatle üzerinde durulduğu gibi, olayların yer-zaman dağılımlarının incelenmesinde tüm mümkün çiftlerin (all possible pairs) araştırılması (permutasyonel yaklaşım) uygun bir yöntem olarak ileri sürülmüştür (Knox, 1963-1964 a), (Mantel, 1967), (Klauber, 1971-1974).

Pinkel-Nefzger, Buffola Eria kentinde 1943-1956 yılları arası 16 yaş altı tüm lösemi olgularının isim ve adreslerini, yaşlarını kayıtlardan elde ettiler. Olguları oluş sıralarına ve oluş yerlerine göre harita üzerinde işaretlediler.

Pinkel ve Nefzger, verilerinin istatistiksel analizine şu yorumla yaklaşmak istemişlerdir: "... rapor edilmiş (r) olgu arasında yersel ve zamansal, birbirine yakın olabilen k sayıda olgu gözlenmiştir. Bu gibi çift olguların geniş bir sayısının gözlenme olasılığı nedir? ". Yersel ve zamansal yakınlığın sayısal ölçütü, kavramsal gözler ya da küpler anlamında tanımlanmıştı. Sorun, klasik kombinatorial analiz yöntemleriyle, n gözde rastgele yer alan (r) gözlem olduğu zaman, en azından 1 olgu içeren gözlerde, k olgu ya da daha fazlasının yer alması olasılığını bulmak olarak ele alınmıştır. n göze dağılmış olguların rastgelelikten ayrılıp ayrılmadıkları belirlenmek istenmiştir.

n ve r nin verilen değerleri için k nin seçilen herhangi bir değerinin olasılığı;

$$P(k) = \frac{\binom{n}{r-k} \binom{r-1}{k}}{\binom{n-r+1}{r}}$$

eşitliği ile bulunabilir. k nin belirli bir k_0 değerinden daha büyük ya da eşit olma olasılığı

$$P(k \geq k_0) = \sum_{k=k_0}^{r-1} \frac{\binom{n}{r-k} \binom{r-1}{k}}{\binom{n-r+1}{r}}$$

eşitliği ile bulunur (Pinkel-Nefzger,1959).

Olguların çiftler ya da üçlüler olarak sınıflandırıldığı göz işgal yaklaşımında yer-zaman da yakınlık ölçütü 0.35 mil ve 2 yıl olarak alınmıştır. 0.25 mil'lik kare biçiminde yer alanı 0.0625 mil² yer alanına karşılık gelmektedir. 42.67 mil² olan Buffalo eyaleti, yüz ölçümü 0.0625 mil² lik 682.72 göze ayrılmıştır. Araştırmada kapsanan zaman 14 yıl olduğundan bu zaman süresi 2 şer yıllık 7 alt zaman dilimine ayrılmıştır. Araştırma alanı 7 ve 682.72 sayılarının çarpımı olan yaklaşık 4779 üç boyutlu yer-zaman gözüne ayrılmıştır. Böylece yukarıdaki formüllerde $n=4779$, $r=95$ (Buffalo'da araştırma süresinde 95 lösemi saptanmıştır) ve $k_0=12$ alınarak $P(k)$ nin hesaplanması 0 dan 11 e kadar k_0 değerleri formüle konup toplanarak elde edilmiştir.

Pinkel ve Nefzger'in göz işgal yaklaşımı eleştirilmiştir. Yazarlar Buffalo'nun tüm alanını eşit gözlere ayırarak r olgunun bu gözlere eşit olasılıkla dağıldığı varsayımını test etmeye çalışmışlardır. Fakat, bir eyaletin tüm alanlarının eşit yoğunlukta nüfusu içermemesi testin etkinliğini yitirmesine neden olmuştur. (Mantel, 1967).

Knox-Braitwaite (1963), Durham ve Northumberland'da 1949-1958 yılları arasında görülen yarık dudak-damak olgusunu tüm mümkün $N(N-1)/2$ permutasyonel çiftinin ilişkilerini zaman dilimlerine ve yer aralıklarına göre Tablo 2.1 deki gibi bölerek analiz etmişlerdir.

On yıllık sürede Northumberland'da saptanan bu 198 olgunun tek yönlü tüm mümkün çift sayısı $198 \times 197 / 2 = 19503$ tür. Knox, zaman aralıkları, 800 günden daha fazla olan olgu permutasyon çiftlerini göz önüne almamıştır, yalnızca 0-799 günlük süre-

deki 7587 çiftin durumu incelenmiştir. Tablodaki 4 km den az ve 800 günden az çiftlerin $\chi^2_{(7)}$ (+) analizini yaparak ($\chi^2_7 = 20.03$; $P < 0.001$) yer ve zaman arasında önemli etkileşim olduğunu ileri sürmüştür.

Tablo 2.1: 1949-1958 yılları arasında Northumberland da saptanan 198 yarık dudak-damak olgularının permutasyonel ilişkileri (*)

Zaman Aralığı (Gün)	Yer aralıkları (km)					Toplam
	0-2	-4	-8	-16	16+	
0-99	74	121	174	278	410	1057
-199	61	114	178	267	399	1019
-299	52	94	217	263	404	1030
-399	46	81	180	261	383	951
-499	43	90	185	236	400	954
-599	43	91	177	242	360	919
-699	51	95	143	217	348	854
-799	52	93	144	242	272	803
0-799	428	789	1398	2006	2376	7587

Kaynak: Knox(1963): Detection of low intensity epidemicity Application to cleft lip and plate, Brit.J.Soc.Prev. Med., 17:121-127

(*) Tablo yayından olduğu gibi alınmıştır.

Knox, aynı yöntemle 1949-1958 Durham'daki 355 yarık dudak olgusunuda incelemiştir.

(+) $\chi^2_{(7)}$: 7 serbestlik dereceli

χ^2 analizi test istatistiği.

Aynı verileri Knox, 4 Km'den az yer aralıkları ayırımını sabit tutarak zaman dilimlerini 0-99, 100-199, 200-299, 300-399, 400-499, 500-599, 600-699 ve 700-799 gün sınıflandırması yaparak 800 günden az zaman aralığındaki çiftlerin (yarık damaklı ve yarık damaksız dudak verileri arasındaki etkileşimlerin ortaya çıkarılması için verileri yeniden analiz ederek $\chi^2_7 = 14.373$, $p < 0.05$ önemlilik düzeyinde test değeri saptamıştır.

Abe(1973), Northumberland ve Durham'daki yarık dudak-damak verilerini yeniden ele alarak, Knox'un yer-zaman kısıtlamalarının değişik şekilde ele alınmasıyla χ^2 test değerinin değiştiğini ileri sürmüştür. Knox'un (1963 b) verileri gözlemlere ayırarak χ^2 ile analizinin,

$$K = \sum \frac{(O-e)^2}{e}$$

olarak ele alınabileceğini belirtmiştir.

Tablo 2.1'de verilen verileri zaman kısıtlamasını 0-199, 200-499, 500-799 ve 800 günden fazla olarak 4 alt gruba, yer aralıklarını ise, 0-4, 5-7, 8-16 ve 16 Km'den fazla olarak 4 alt gruba ayırarak yeniden düzenlemiştir. Bu yeni düzenlemeye göre elde edilen test istatistiği K, 21.05 olarak hesaplanmıştır. Bu istatistiğin 9 serbestlik dereceli χ^2 olarak dağıldığını varsayarak $P < 0.025$ olasılık düzeyi saptamıştır. Bu sonuca göre verilerin önemli kümelenme gösterdiklerini, gerçekte K değerinin düzeltilmemiş bir önemlilik düzeyine sahip olduğunu, Knox'un ileri sürdüğü gibi Northumberland verilerinin önemli kümelenme analizinin bu yer ve zaman sınırlandırılmalarından sonuçların etkilendiğini ileri sürmüştür.

Abe(1973), Knox'un yukarıdaki yaklaşımına karşı çıkarak bu χ^2 yaklaşımının eksik olduğunu, analizin seçilen test istatis-

tiği Q ye göre verilerin yeniden düzenlenerek $(r-1)(c-1)$ serbestlik dereceli χ^2 dağılışı ile karşılaştırılabileceğini ileri sürmüştür.

Abe, Q test ölçütünün hesaplanma biçimini $Q=x^1v^{-1}x$ olarak vermiştir. Burada x:Knox tablosundaki elemanların tahminlerden sapmaları $(h_{ij}-n_{ij})$ nı gösteren sıra vektörü; V :ileri sürülen varyans kovaryans matrisini belirtmektedir.

Abe tarafından $r \times c$ tablosundaki veriler tüm olası çiftlerin tüm permutasyonlarını $(N(N-1))$ kapsamaktadır.

Abe, Knox'un orijinal makalesindeki 198 yarık-dudak, damak olgusunun 800 gün içindeki verilerinin 5×8 tablosunun $K = 21.05$ değeri verdiğini, fakat bu tablonun tüm olası çiftleri kapsamadığını ileri sürerek tabloyu yeniden düzenliyerek 4×4 düzenine indirgemıştır.

$e_{ij} = (n_{i.})(n_{.j})/n$ yaklaşımı ile beklenen değerleri hesaplayıp $Q = 17.035$ değerini bularak SD-9 serbestlik dereceli χ^2_9 ile karşılaştırmıştır. Q değeri $0.025 < P < 0.05$ düzeyinde önemli kalırken Knox'un K istatistiğinin önemlilik düzeyini koruduğunu belirtmiştir. Abe'nin yaklaşımı $N(N-1)$ tüm olası çiftleri içermesi açısından Knox'un $N(N-1)/2$ yaklaşımından farklıdır. Fakat Q ve K nın $\alpha=0.05$ düzeyinde her ikisinin önemli kümelenmeyi belirttiği ortaya çıkmaktadır.

2.2. Yer-Zaman Kümelenmesi Yaklaşımları:

Toplumda seyrek olarak görülen olay ve hastalıkların yer-zaman kümelenmelerinin araştırılması için geliştirilen yöntemler burada kısaca açıklanacaktır.

2.2.1. KNOX YÖNTEMİ

Knox-Braitweite(1963), Knox(1963,1964a,1964b) bir dizi makalelerinde hastalıkların yer-zaman kümelenmelerinin ortaya konması için ilk gerçekçi yaklaşım dizisi ileri sürmüştür. Pinkel ve Nefzger (1959) tarafından ileri sürülen tüm olası çiftlerin yer ve zamandaki dağılımlarının birlikte ele alınması yaklaşımı denenmiştir.

N olay için aralıkların toplam sayısı $N(N-1)/2$ dir. Bu olgular arasındaki permutasyonel ilişkinin tek yönlü ilişki olarak ele alınmasıyla bulunan tüm olası çiftleri içermektedir.

Knox, Pinkel ve Nefzger'in incelediği 95 lösemi olgusunu ele alarak yeniden analiz etti. Olguları, Tablo 2.2 deki düzene göre ele alarak analizi yaptı.

95 olgunun tüm mümkün çift sayısı $95 \times 94 / 2 = 4465$ tir. Bu verilere ilişkin beklenen değer $EX = 221 \times 94 / 4465 = 4.6526$ dir.

Tablo 2.2 de görülen 8 komşu çiftin görülme olasılığı

$$P(X \geq 8) = 1 - \sum_{x=1}^7 \frac{m^x e^{-m}}{x!}$$

olarak ele almış, önemsiz sonuç bulmuştur(Knox,1964a). Pinkel-Nefzger(1959), bu verilere ilişkin önemli kümelenme bildirmişlerdir.

Knox (1964a), Durham ve Northumberland'daki çocukluk lösemisi insidansını incelerken sorunu, hastalığın yer-zaman kümelenmesini bir yer-zaman etkileşimi (interaksiyon) olarak almayı uygun bulmuştur. Zamanda göresel (relatif) olarak yakın olan çiftler acaba yerde de göresel olarak yakın mıdır? Bu soru, çiftlerin her iki kısıtlama ölçütüne göre sınıflandırılması ile çözüle-

Tablo 2-2: 1943-1956 yılları Buffalo-Eria kenti lösemi olguları (+)

Zaman Aralığı (gün)	Y e r a r a l ı k l a r ı (km),					Toplam
	1	-2	-4	-8	8+	
Komşu çiftler (X)	8 (4.6)	5	28	47	6	94
1-4	20 (18.1)	35	118	170	23	366
5-8	14 (17.3)	34	101	182	19	350
Tüm mümkün çiftler	221	445	1423	2094	282	4465

Kaynak: Knox(1964a): *Epidemiology of childhood Leukemia in Northumberland and Durham, Brit.J.Soc.Prev.Med.*
18:17-24

(+) Tablo kaynaktan olduğu gibi alınmıştır.

bilir. Bu bir 2x2 iki yönlü tablo düzenleme biçimi olarak kar-
şımıza çıkar. Knox yöntemine bu nedenle Knox iki yönlü tablo
yöntemi ismi de verilmektedir.

2.2.1.1. Knox Yönteminin Anahatları:

Lösemiden ölmüş ve lösemi geçirmekte olan çocuklarda her
olgu için hastalığın başlangıç tarihi ve hastaların meskenlerinin
(yerleşim yerlerinin) coğrafik koordinatları kayıt edilir. Hastalı-
ğın çocuk toplumunda başlangıç tarihlerinin zaman sırası ardışık
olarak dizilir. Ardışıklıkta bir uyum varsa bazı kümelenmeler fark
edilebilir. İkinci olarak zaman sırasına bakmaksızın yerleşim yer-
leri çocuk toplumunun bulunduğu coğrafik bölge haritası (krokisi)
üzerinde gösterilir. Bu durumda araştırma alanında bir kümelenme
görülebilir. Son olarak, bu iki durumu aynı anda içeren Lösemi

olgularının arasında bir birlik (komşuluk) olup olmadığı saptanmak istenir. İstatistiksel olarak bir birlik varsa, bu birliğin önemli düzeyde olup olmadığının test edilmesi arzu edilir. Bunun için hastalık olgularının yer ve zamanın bağımsız olduklarına ilişkin "Birlik Yoktur", "Kümelenme Yoktur" H_0 varsayımının denetlenmesi gerekmektedir. Knox bu aşamada verileri zamanda birleşik olarak ikili bir guruplamaya tabi tutmuştur. Lösemi olguları arasında başlangıç tarihlerine göre 60 günden az aralık varsa zamanda birleşik, 60 ve daha fazla gün varsa zamanda birleşik değil ve iki olgu arasında 1 Km'den az uzaklık olduğunda yerde birleşik, daha fazla uzaklık varsa yerde ayrı olarak birimleri iki alt guruplamaya göre sınıflandırmıştır. Knox bu gözlemleri rastgelelik koşulları altında analiz etmeyi arzu etmiştir.

Knox, (1964a) da verdiği 96 lösemi olgusunun zaman aralıklarının ardışık bir dizisini şu şekilde bulmuştur:

1. olgu ile 2. olgu arasında	30 gün aralık
2. " " 3. " " "	53 " "
3. " " 4. " " "	14 " "
.....	
.....	

N-1. olgu ile N. olgu arasında t_i gün aralık

$i=1,2,\dots,N-1$ olarak tüm olağan çiftler arasındaki zaman farklarını, aynı şekilde yer aralıklarını da hesaplamıştır.

Sonra, 60 günden az aralıktaki ve 1 Km den az uzaklıktaki olguları yer-zamanda birleşik olarak gruplamıştır. Bu yer-zamanda komşu çiftler sayısına X istatistiği adını vermiştir. Yukarıda açıklanan işlemleri Knox iki yönlü tablo biçiminde düzenliyerek Tablo 2.3'ü elde etmiştir.

Tablo 2.3: Knox 2x2 iki yönlü tablosu (+).

ZAMAN \ YER	Komşu (0-1 km)	Komşu değil (1- km.)	Toplam
Komşu (0-59 gün)	X	$N_T - X$	N_T
Komşu Değil (60-gün)	$N_S - X$	$N - N_S - N_T - X$	$N - N_T$
Toplam	N_S	$N - N_S$	$n(n-1)/2$ (N)

Kaynak: David-Barton (1966), Two space-time interaction tests for epidemicity, Brit.J.Soc.Prev.Med.

(+): Tablo kaynaktan olduğu gibi alınmıştır.

Tabloda; X-Yer ve zamanda komşu olan çiftlerin sayısı

N_T -zamanda komşu çiftlerin sayısı

N_S - Yerde komşu olan çiftlerin sayısı

N- Yer ve zamanda N noktasının tüm olası tek yönlü permutasyonlarının sayısı $N-n(n-1)/2$ dir.

Knox X istatistiğinin N sayısı yeterince büyük olduğu zaman Poisson dağılışı gösterdiği türetilmiş verilerde yapılan denemeler sonucu kanıtlanmıştır (Barton-David,1966).

2.2.1.2. Testin Yapısı:

Knox yöntemi olgular arasındaki yer ve zaman uzaklıklarına göre $N(N-1)/2$ tüm mümkün çiftleri bulur. Bu çiftlerin seçilen yer ve zaman için kritik değerlere göre dağılımını elde

eder. Zamanda komşu ve yerde komşu çiftlerin sayısına göre beklenen X değeri bulunur. Gözlenen X değerinin Poisson olasılıkları kullanılarak görülme olasılıkları saptanır.

D olgular arası yer uzaklıklarından oluşan yarım matris, T zaman uzaklıklarından oluşan yarım matris olsun. i ve j olgu çiftleri için D_{ij} ve T_{ij} lerin her iki değerinde küçük olduğu olayların sayısı belirgin olarak fazlamıdır? T zaman aralığı düşük S_e , olgular arasındaki uzaklık ta düşükmüdür? (herhangi bir olgu çifti için T_{ij} küçükken D_{ij} de küçük müdür? Böyle çiftlerin sayısı belirgin olarak fazlamıdır? (Roger,1978).

Yukarıda sorun bir hipotez testlemesi olarak ele alınarak

$D_{ij} = 0$ Eğer olgular secilen aralık içinde ise (1 km)

$D_{ij} = 1$ Diğer hallerde (1+Km)

$T_{ij} = 0$ Eğer olgular, seçilen zaman aralığı içinde ise (0-59 gün)

$T_{ij} = 1$ Diğer hallerde

dönüştürmeleri yapılarak 2x2 iki yanlı tablosu düzenlenir.

D_{ij} ve T_{ij} = sıfır olan permutasyonlar toplanır. Bu değer gözlenen yer ve zamanda kümelenme sayısıdır(X). $X \sim \left\{ \frac{N_S N_T}{N} \right\}$ parametrelili Poisson dağılışı gösterir (Barton-David,1966).

Olgular arasındaki yer aralıkları ve zaman aralıkları rastgelelik koşullarına uygun olarak dağılmış ise X değeri beklenen X değerine eşit ya da önemsiz farklılık limitleri içinde gerçekleşecektir. Bunun tersi gerçekleşmişse olguların kümelenme gösterdiğine, olgular arasında ortak bir etkenin varlığına ya da bulaşmanın söz konusu olduğuna ilişkin yorum yapılabilecektir.

2.2.1.3. X'in Momentleri:

X'in beklenen değeri ve varyansı, Barton-David(1966) tarafından türetilmiştir. Ayrıca teorik olarak X'in r inci faktöriyel momentleri bulunabilir.

$$\text{I. Moment } E(X) = \frac{N_{1T}N_{1S}}{N} = \frac{2(N_{1T} N_{1S})}{n(n-1)}$$

$$\text{II Moment } E(X^2) = \frac{N_{1T} N_{1S}}{n(2)} + \frac{4(N_{2S} N_{2T})}{n(3)} + \frac{4}{n(4)} \{N_{1S}^{(2)} - 2N_{2S}\}$$

$$\{N_{1T}^{(2)} - N_{2T}\}$$

Bu formülde, $n^{(w)} = P\binom{n}{w} = n(n-1)(n-2)\dots(n-w+1)$ yi belirtmektedir. $w = 2, 3, 4.$

X'in asimtotik davranışı Poissonun normale yaklaşımı olduğundan test şu şekilde düzenlenmiştir (Pike-Smith,1968), (Abe,1969).

$$z = \frac{(X-EX)}{(VARX)^{1/2}}$$

Bu test, yer koordinatları sabit ve zaman koordinatı rastgele varsayımı altında X'in rastgele dağılımı ile karşılaştırılmasıdır.

Knox (1964 a), Durham ve Northumberland'daki 96 lösemi olgusunu yukarıdaki yönteme göre; yer uzaklığı kısıtlama değeri 1 km. zaman aralığının 59 gün seçerek, bu kısıtlama ölçütü

içinde olan değerleri komşu kabul ederek verileri yer ve zamanda iki alt gruplamaya ayırmıştır. Yayından alınan Tablo, Tablo 2.4 te verilmiştir.

Tablo 2-4: 96 Durham ve Northumberland çocukluk lösemisinin permutasyonal yer ve zaman aralıklarının knox yöntemine göre sonuçları.

YER \ ZAMAN	0-1 Km (Komşu)	1+Km (Komşu değil)	Toplam
0-59 gün (komşu)	5	147	152
60- gün (komşu değil)	20	4388	4408
TOPLAM	25	4535	4560

Kaynak: Knox (1964a): *Epidemiology of childhood leukemia in Northumberland and Durham, Brit, J.S.P.Med.18:17-24*

Bulgulara göre rastgelelik varsayımı altında $E(X) = \frac{N_{1T} N_{1S}}{n(n-1)/2}$

$E(X) = 25 \times 152/4560 = 0.833$ bulunur. Bu kümelenmede 96 noktanın yer ve zamanda olası permutasyonları $m = 0.833$ parametrelili bir Poisson dağılışı göstermesi beklenir. Tablodaki yer ve zamanda komşu olan 5 çiftin durumu analiz edildiğinde:

$$P(X \geq 5) = 1 - \sum_{x=1}^4 \frac{m^x e^{-m}}{x!} \text{ yaklaşımla } P(5 \leq x) = 0.00133$$

tür. Bu olasılığa göre "Kümelenme yoktur", "Tüm olası çiftler rastgele dağılmışlardır", Sıfır Hipotezi reddedilmelidir.

(Knox, 1964 a).

Bu, z testi ile de kontrol edilebilir.

$$z = \frac{5-0.833}{0.802} = 6.65, p < 0.001$$

Knox'un araştırdığı lösemi olguları önemli düzeyde yer ve zamanda kümelenme göstermektedir.

Tüm olağan çiftler arasındaki aralıklar bağımsız olarak alınabilir. Çünkü bir olgu gurubunda çiftler arası yer aralıkları söz konusu olduğu zaman bunlar ardışık çift anlamına gelmezler ve rastgelelik koşulları geçerli ise birbirlerinden bağımsızdırlar.

Eğer, tüm hastalık olgu çiftleri arasında yer-zaman etkileşimi varsa, bu, rastgelelikten ayrılışa bir kanıt olacaktır. Etkileşim, bulaşma ya da enfeksiyona yorumlanabilecektir. Knox, lösemi olgularında bulduğu ileri derecede önemli yer-zaman etkileşimini bir virüs etyolojisine bağlanabileceğini ileri sürmüştür (Knox, 1964a).

2.2.1.4. Knox'un iki yönlü tablo yaklaşımına yapılan eleştiriler:

Knox'un X istatistiğinin varyansının gerçek Poisson varyansından küçük olduğuna Barton-David (1966) dikkati çekmiştir. Gerçekten Poisson dağılışı gösteren X parametresinin varyansı E(X)'e eşit olması beklenir.

$D_{ij}=0$ ve $D_{ij}=1$ ve $T_{ij}=0$, $T_{ij}=1$ ayırımlarının saptanmasında belirli aralıkların saptanması (seçimi) güçlüğü vardır (Roger, 1978). Örneğin, 60 günden daha kısa aralıklarda olan olguların komşu sayılmasını Knox ileri sürmüştür. Bu süre 3 hafta veya 1 ay ile sınırlandırılırsa testin durumu ne olacaktır. Yine aynı durum yer uzaklıkla

sınırlandırılması açısından da söz konusudur.

Dar zaman aralığı ve dar yer uzaklığı kavramı açıkça ortaya konamamıştır (Roger,1978).

Fakat Knox'un yaklaşımı bazı veriler için çok uygun bulunarak Lösemi, Lenfoma (Hodgkin v.s.), Yarık damak-dudak, Down Sendromu gibi hastalıkların yer-zaman dağılımlarının incelenmesinde bir çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (Aldersen-Nayak,1971), (Trichopoulos-Desmond-Yen-Macmahon,1971) ve (Rothman-Fabia,1976).

2.2.2. EMM Yaklaşımı:

Hastalıkların yer ve zamandaki yakınlıklarını analiz etmek için kullanılmış tekniklerden biride Ederer-Myers-Mantel(1964) tarafından ileri sürülen EMM yaklaşımıdır.

Bu yaklaşımda ilkin ele alınması gereken işlem, analiz edilecek verilerin yer-zaman kalıbına ilişkin yer ve zaman birimlerinin seçimidir. EMM yöntemi diğer permutasyonel yaklaşımların tersine kümelenmeyi yer ve zaman birimi olarak seçilen bir birimde en fazla görülen olgu sayısını ele alarak analiz etmeyi amaçlamaktadır (Ederer-Myers-Mantel,1964) (Ederer-Myers-Eisenberg-Campbel, 1965), (Mantel,1967) ve Klauber,1974.

Ederer, Myers, Mantel, Eisenberg, Campbel ve Klauber Connecticut'taki 1945-1959 yıllarındaki lösemi olgularını incelerken 333 lösemi olgusu buldular. Bu olguların analizi için uygun yer birimi ve zaman birimini aşağıdaki şekilde seçmişlerdir.

2.2.2.1. EMM Yaklaşımında Yer Biriminin Seçimi:

Verilerin EMM analizinin yapılabilmesi için Ederer ve arkadaşları tipik olarak küçük Connecticut kasabasını yer birimi olarak ele almışlardır (1950 yılında bu kasabanın nüfusu 3000 idi). Yer birimi olarak seçilen çalışma biriminin büyüklüğünün dikkatle seçilmesi gerekir. Eğer, bir kasaba yer birimi olarak seçildiğinde bir kare blok içindeki kümeler atlanabilir. Daha büyük bir kent alındığında ise küçük yerleşim yerlerindeki olgular atlanabilir. Analiz yapılırken Connecticut çevresinde kavramsal olarak ona benzer 169 kasaba yer birimi geliştirilmiştir. Ashitay-Mackenzie (1970), yer birimlerinin seçilmesinde idari bölünmeleri ve coğrafi bölünmeleri ayrı ayrı dikkate alarak EMM yaklaşımında araştırma bölgesini eşit alanlara sahip yer birimi olarak ele almışlardır. Ashitay-Mackenzie, Kuzey İrlanda'daki 1948-1968 yılları arasındaki Multiple Sklerosis olgularının kümelenmesine ilişkin araştırmasında, Kuzey İrlanda'yı idari yönden 7 alanlı bloklara ayırmışlar ve olguların bu bloklara dağılımına göre analizini yapmışlardır. Ayrıca Kuzey İrlanda'yı coğrafi bölümlere göre karesel olarak eşit alanlı 10 bölgeye ayırmışlar ve yer birimi olarak bu bölgeleri kullanmışlardır.

Fedrick-Wilson (1971), Glasgow'da Merkezi Sınır Sistemi Malformasyonlarının kümelenmesini inceledikleri çalışmalarında yer birimi olarak Glasgow sokaklarını ele alarak bu bölgeyi ırmak ve kanallarla demiryolu ağına ve büyük caddelere göre (doğal bölünmeler) alt bloklara ayırıp şekilsel olarak bu blokların birbirlerine eşit olduklarını kabul etmişlerdir. Yer birimi bu bloklardır. (Glass-Hill-Miller, 1968) ve (Krisicio-Myers-Prusiner-Heise-Cristine,

1973) araştırmalarında aynı yaklaşımları denemişlerdir.

2.2.2.2. EMM yaklaşımında zaman biriminin seçimi:

EMM yönteminde zaman birimi, takvim yılı olarak alınmıştır. Fakat, bir yıl içinde olguların çok az olması ve yer birimi olarak kasabaların seçilmesi durumunda, bazı yıllarda kasabalarda olgu bulunmaması gibi durumlarla karşılaşıldığından analizler, araştırma süresinin -dört ya da 5 alt zaman dilimlerine ayrılmasıyla zaman birimleri seçimi yapılmıştır.

Mevsimsel kümelenmelerin araştırılması sırasında ise, zaman birimi  ya da dört aydan oluşan mevsimler şeklinde düzenlenmiştir (Stark-Mantel, 1967b). Zaman birimi seçiminde takvim yılından başka, ocak, şubat, mart, nisan aylarıyla başlıyan geliştirilmiş keyfi yıllar denenmiştir.

Yer ve zaman birimlerinin seçilmesinde uygun seğimlerin yapılması gerekir. Eğer, hastalığın etyolojisi hakkında hiçbir bilgi yoksa, uygun bir kümelenme istatistiği seğmekte bu birim seçimi sonucu etkileyebilir (Mantel, 1967).

2.2.2.3. EMM yaklaşımının istatistiksel temeli:

Ederer-Myers-Mantel (1964), Connecticut'taki lösemi verilerini analiz ederken 1945-1959 arası 15 yıllık çalışma süresini 5'er yıllık  alt zaman dilimine bölmüşlerdir. Yıllara göre artan lösemi olgularının doğan ocuk sayısının artışına bağlı olduğunu belirlediklerinden bu bölünmeyle, değişkenliğin ortadan kalktığını ileri sürmüşler, yıllarla ilgili trend'in etkisinin ihmal edilecek düzeyde olduğunu kabul etmişlerdir. Olguların kasabalar içinde dağılışını araştırabilmek için  zaman dilimi ile, yer birimi olan ka-

saba sayısı çarpılarak ($3 \times 169 = 507$) 5-yıl/kasaba birimi elde edilmiştir. Connecticut alanı 507 göz gibi düşünülerek sorun, göz işgali gibi ele alınmıştır. 5 yıl içinde bu 507 kasaba biriminin 346 sında hiç lösemi olgusu görülmemiş, 88 birimde ise yalnızca 1 olgu gözlenmiştir. Bunların dışında, 5-yıl/kasaba birimi içinde 2 ve daha fazla lösemi olgusu bulunan 73 birim kalmıştır. Yalnızca 1 olgu ile kümelenmenin söz konusu olamayacağı düşüncesiyle, 73 gözdeki 245 olgu ile ilgilenmişlerdir. 2 olgunun 5 zaman birimi için kendi aralarında iki farklı şekilde dağılabileceğini belirtmişlerdir.

- a) İki olayda aynı yılda olabilir,
- b) İki olay farklı yıllarda olabilir,

İşgal sayıları terimlerinde 2 durumun dağılımları:

- a) 2,0,0,0,0
- b) 1,1,0,0,0 şeklinde olur. Sıfır

Hipotezine göre iki dağılımın olasılıkları $P_{(a)} = 0.20$, $P_{(b)} = 0.80$ dir. Eğer, 5-yıl/kasaba biriminin büyük bir bökümü a tipinde dağılımı gösteriyorsa, başka bir deyimle her iki olgunun aynı yılda görüldüğü 5-yıl/kasaba birimi yüzdesi fazla ise bu durum, olguların kümelenme eğiliminde olduklarına bir kanıt olacaktır.

Aynı şekilde, 3 olgulu birimler için üç dağılım tipi elde edilebilir:

- a) 3,0,0,0,0
- b) 2,1,0,0,0
- c) 1,1,1,0,0. a dağılımının olasılığı $P_{(a)} = 0.04$; b nin olasılığı $P_{(b)} = 0.48$; c nin olasılığı $P_{(c)} = 0.48$ dir.

Eğer birimlerin büyük bir yüzdesi a tipinde dağılım gösteriyorsa kümelenmeden söz edilebilecektir (Ederer-Myers-Mantel, 1964).

n göze r bilyanın dağılışının olasılığını belirleme yöntemi

Feller tarafından geliştirilmiştir (Pinkel-Nefzger,1959),
(Ederer-Myers-Mantel,1964).

n=5 için işgal sayılarının olasılığı;

$$P(r_1, r_2, r_3, r_4, r_5) = \frac{r!}{r_1! r_2! r_3! r_4! r_5!} * \frac{5}{n_0! n_1! \dots n_r!} * \left(\frac{1}{5}\right)^r$$

olarak verilmiştir.

Burada, r_i ; $r_1 > r_2 > r_3 > r_4 > r_5$ her göze düşen bilya sayı-
rıdır. n, j bilyalarını içeren gözlerin sayısıdır.

EMM yaklaşımı için bu formun r=6 için uygulanışı şu şekil-
de verilmiştir (Ederer-Myers-Mantel,1964):

M_1	$(r_1, r_2, r_3, r_4, r_5)$	$\frac{r!}{r_1! r_2! r_3! r_4! r_5!} \cdot \frac{5!}{n_0! n_1! \dots n_r!} \left(\frac{1}{5}\right)^6$	$P(M_1)$
6	6,0,0,0,0	0.00032	0.00032
5	5,1,0,0,0	0.00768	0.00768
4	4,2,0,0,0	0.01920	0.07680
	4,1,1,0,0	0.05760	
3	3,3,0,0,0	0.01280	0.39680
	3,2,1,0,0	0.23040	
	3,1,1,1,0	0.15360	
2	2,2,2,0,0	0.05760	0.51840
	2,2,1,1,0	0.34560	
	2,1,1,1,1	0.11520	
			1.00000

EMM yaklaşımında kümelenme istatistiği olarak 5 işgal sayı-
sının en büyüğü M_1 göz önüne alınarak bu en yüksek işgal sayısı-
nın gözlenen değerlerini beklenen $E(M_1)$ değerleri ile karşılaştı-

arak bu farkın M_1 in varyansının kareköküne oranının bir serbestlik dereceli süreklilik için düzeltilmiş χ^2 olarak dağıldığı varsayılmıştır. Gözlenmiş ve beklenen değerler arasındaki farklılığın istatistiksel anlamlılığı,

$$\chi_1^2 = \frac{\{|M_1 - E(M_1)| - 0.5\}^2}{\sqrt{\text{var } M_1}}$$

olarak ele alınmıştır.

İncelenen hastalık, eğer bir kümelenme gösteriyorsa, bu durumun bir olgudan diğerine hızlı bir yayılma şeklinde ya da bu olgunun, diğer bulguların kümelenmesine yol açan enfeksiyon kaynağı olabileceği, ya da radyasyona maruz kalma gibi kümelenmeye yol açan ortak bir etmenin söz konusu olabileceği ileri sürülmüştür. (Ederer-Myers-Mantel, 1964), (Fraumeni-Ederer-Handy, 1966).

Mantel-Kryscio-Myers (1976), EMM yaklaşımının göz ve olgu sayısına göre M_1 in beklenen değer ve varyanslarını tablolar halinde vermişlerdir.

Stark-Mantel (1967 a), $y=5$, $r=15$, $n > 100$ değerleri için asimtotik formüller türetmişlerdir.

Ashitay-Mackenzie (1970), 5-yıl/yer birimi olarak belirledikleri EMM yönteminin uygulamasında her alt yer biriminde 5 yıllık toplamlara K diyerek K nın en yüksek sayısını veren M_1 in $E(M_1)$ ve $VAR(M_1)$ tahminlerinin hesaplanmasını vermişlerdir.

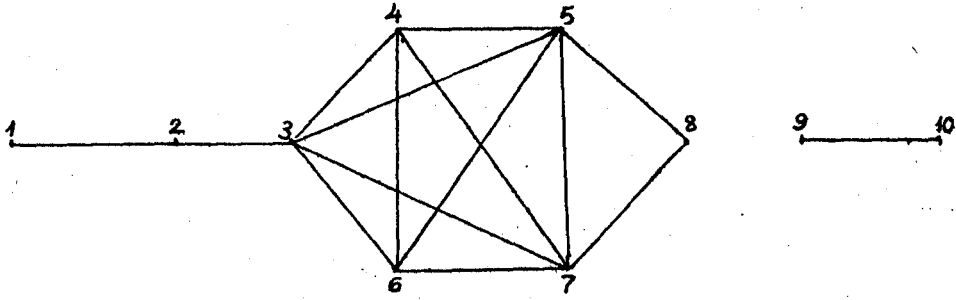
2.2.3. Barton-David Grafik Kesişim Yaklaşımı:

Barton-David (1966), Knox'un X istatistiğinin Poisson dağılımı gösterdiği kontrol etmek ve faktöryel momentlerini türetmek

amacıyla permutasyonel yaklaşımı içeren bir grafik kesişim yöntemi geliştirmişlerdir.

Birleşik çiftler sayısının sıfır dağılımını elde etmek için iki harita (grafik) ele alınarak, zaman grafiğinde, sadece zamanda birleşik çiftleri birleştirilmiş ve yer haritasında yer içinde yakın çiftler ilişkilendirilmiştir. Sonra, her iki grafiğin kesişmesiyle yer ve zamanda her ikisi birleşik çiftlerin sayısının elde edilebileceği ileri sürülmüştür.

Knox'un 96 lösemi verisi için ilk 10 olguyu ilişkin aşağıdaki gibi bir zaman grafiği elde edilmiştir.



Kaynak: Barton-David (1966); The random intersection of two graphs, research paper in statistics. J.Wiley, pp.445-459

Aynı tip bir grafik yer uzaklıkları için de yapılmıştır. Bu iki grafik üst üste çakıştırılarak yer ve zamanda birleşik çiftlerin beklenen değer ve varyanslarının hesaplanması geliştirilmiştir.

Her bir grafik teker teker ele alınarak, i inci ($i=1,2,..n$) noktadan yayılan çizgilerin sayısı için P_i alınmıştır. Knox'un X istatistiğinin hesaplanmasında kullanılan N_{1S} , N_{1T} , N_{2S} ve N_{2T} değerleri için,

$$N_1 = 1/2 \sum_{i=1}^n P_i \quad N_2 = \sum_{i=1}^n P_i C_2 = 1/2 \sum_{i=1}^n P_i^2 - N_1$$

eşitlikleri elde edilmiştir (Barton-David,1966).

Bu yöntem, Knox'un X istatistiğinin Poisson yaklaşımının uygunluğunun denetlenmesinde etkin bir yaklaşım olarak denenmiştir. Knox'un lösemi verilerinin yer ve zaman grafiklerinin 2000 bağımsız rastgele kesişimlerinin farklı X değerlerine göre frekans dağılımlarını elde ederek gözlenen frekanslarla karşılaştırarak %95 ten daha fazla bir olasılıkla X in dağılımının Poisson olduğu kanıtlanmıştır (Barton-David,1966; Pike-Smith,1968).

2.2.4. David-Barton Beta Yaklaşımı:

David-Barton (1966), Knox yönteminde X istatistiğinin Poisson dağılışı göstermesine karşın, varyansın EX den daima çok küçük olarak kaldığını ileri sürerek yer-zaman kümelenmesi analizine beta yaklaşımını denemişlerdir.

N hastalık olgusu düşünölsün, olguların yerleşim yerleri bir kroki üzerinde oluş numara sırasına göre işaretlensin. Her noktanın enlem ve boylam olarak iki koordinatı vardır (X,Y). İki nokta arasındaki uzaklık basit matematiksel yöntemle,

$$DS(I) = \sqrt{\{X(J)-X(I)\}^2 + \{Y(J)-Y(I)\}^2}$$

olarak bulunur. Burada, DS: yer aralığıdır.

Olguların belirli bir başlangıç tarihinden itibaren oluş zamanları bulunur. İki olgunun zaman aralığı ise:

$$DT(I) = T(J)-T(I)$$

şeklinde bulunur. Burada DT: zaman aralığıdır.

Araştırma süresi içinde saptanan N hastalık olgusunun ilk olgunun saptanma tarihi ile son olgunun saptanma tarihi arasındaki zaman farkı bulunur. Bu açıklık T olsun. $T = \text{Max}_t - \text{Min}_t$. Eğer, N olgu T zamanda rastgele olarak dizilmişlerse olgular arasındaki ortalama zaman aralığının $\bar{x}_T = T/N$, olması gerekir. Bu ortalama aralık ölçüsü olguların zamanda deneysel kümelenmesini belirlemede kritik değer olarak alınabilir (Barton-David-Merrington, 1965). N olgu, bu ölçütle kendi aralarında n kümeye ayrılabilir.

Gözlenen N olgusunun yer için 2 ve zaman için 1 olmak üzere üç koordinat değeri vardır. Bunlar şu şekilde gösterilebilir:

1.olgu	x_1'	y_1	t_1
2. "	x_2'	y_2'	t_2
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
(N-1).olgu	x_{N-1}	y_{N-1}	t_{N-1}
N. olgu	x_N	y_N	t_N

Veriler rastgelelikten ayrılmıyorlarsa zamanda dağılımla \bar{x}_T aralıklı bir aritmetik diziyi takip edeceklerdir. Eğer, T zamanda saptanan N olgu ortalama zaman aralığının altında bir zaman içinde birbirlerini takip ederek oluşmuşlarsa zamanda kümelenme oluşturacaklardır.

Zamanda kümelenen bu verilerin yerde de uyum içinde olup olmadıklarına bakmak gerekir. Bunun için izlenecek teknik, küme içi sapmaların genel sapmalara oranının 1'e eşitliğini araştırmak olarak özetlenebilir. N olgu içinde deneysel kümelenmeler ne kadar

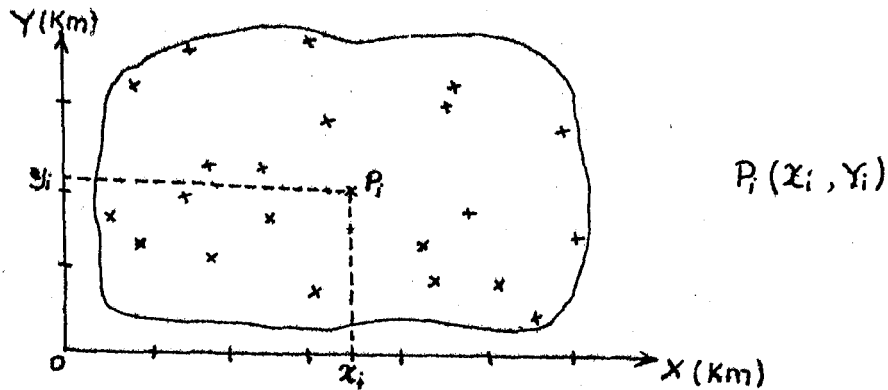
az ise küme içi sapmalar genel toplam sapmalara eşit olmaya eğilim gösterecektir. Bunun için \bar{x}_T ölçütüne göre deneysel kümelere ayrılmış verilerin kendi aralarındaki varyasyonun, verilerin tek tek genel varyasyona katkılarına eşit olması gerekir. Bu durumda deneysel olarak kümelenen olguların istatistiksel anlamda yerdeki kümelenmelere uymadığı, bir yer-zaman kümelenmesinden söz edilemeyeceği biçimde yorum yapılabilir.

Bir A^2 araştırma alanında T zaman süresi içinde N olgu saptanmış olsun. Bu olguların T zaman süresinde oluş sıralarına göre tarihleri belirlensin, olgular arasındaki zaman frekansı:

1. olgu ile 2. olgu arasındaki zaman uzunluğu	(gün)
2. " " 3. " " " " " "	" "
3. " " 4. " " " " " "	" "
.....
N-1. " " N. " " " " " "	" "

Olgular arasındaki zaman farkları t_i olsun. $t_i < \bar{x}_T$ kümeleme ölçütünü oluşturur. N olgu böylece n kümeye ayrılmış olacaktır.

A^2 araştırma yüzeyinde N olgunun yerleşim yerlerine göre dağılımı Şekil 2.1 deki gibi olsun.



Şekil 2.1: N olgunun A^2 alanında dağılımı.

Bu şekilden her olgunun X ve Y koordinatları saptanabilir. Olguların A^2 alanında yer kümelenmesi yapıp yapmadığı konusunda, olguların yerde türdeş (homojen) dağılımının araştırılması gerekir.

Eğer, genel yatay uzaklıklar ortalamasından (\bar{x}_X) X değerlerinin ayrılışları, genel dikey uzaklıklar ortalamasından (\bar{x}_Y) Y değerlerinin ayrılışları ile grupların genel ortalamadan uzaklıkları toplamı birbiriyle oranlandığında, bu λ ise, deneysel zaman kümelenmelerinin yerde birlik içinde olmadıkları söylenebilir. Oran, 1 den sıfıra doğru uzaklaştığında zaman kümelerinin yerde de uyum içinde oldukları ve olguların yer-zaman kümelenmesi yaptıkları ortaya konmuş olabilir.

David-Barton bu kümelenme istatistiğini Q olarak ele alarak hesaplama biçimini:

$$Q = \left\{ \frac{N-1}{N-n} \right\} \left\{ 1 - \frac{\sum_{t=1}^n n_t (K_{1t}^2 + K_{1t}^1)}{N(M_{20} + M_{02})} \right\}$$

olarak vermişlerdir (David-Barton, 1966; Merrington-Specier, 1969). Q'nün önemliliğinin testinde Q'nün beklenen değerini 1 olarak almışlardır. Q'nün varyansını hesaplayarak genel amaçlar için normal yaklaşımla kümelenmenin önemlilik düzeyinin hesaplayabileceklerini ileri sürmüşlerdir.

$$z = \frac{Q-1}{\sqrt{\text{VAR } Q}}$$

Q'nün dağılışının bir beta dağılımı olduğunu belirterek beta olasılıklarının da önemlilikte kullanılabileceğini belirtmiş belirtmişlerdir.

Bu fonksiyon,

$$f(Q) = \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \left(\frac{N-n}{N-1}\right)^{\alpha+\beta-1} Q^{\alpha-1} \left(\frac{N-1}{N-n} - Q\right)^{\beta-1}$$

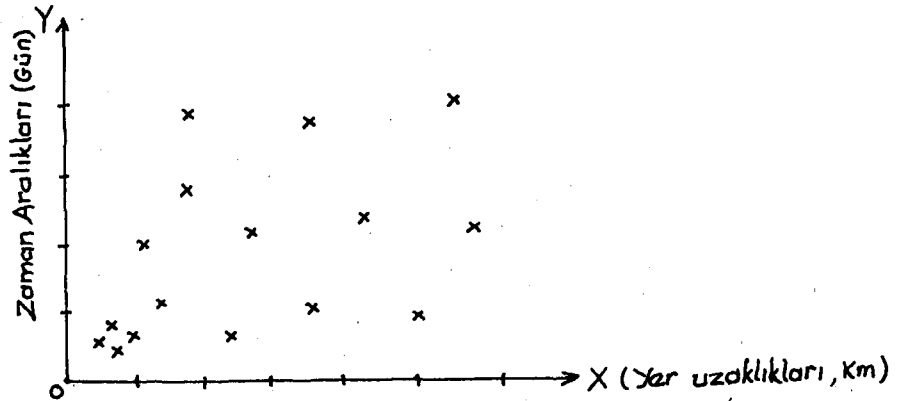
olarak belirlenmiştir.

n zaman kümelerinin küçük olduğu durumlarda, yeni bir test istatistiği hesaplanarak, bu değer belirlenen serbestlik derecesi için F dağılışı gösterdiği ve önemliliğin F olasılıklarına göre bulunabileceği ileri sürülmüştür.

2.2.5. Mantel Genel Regresyon Yaklaşımı:

Mantel(1967), i ve j olgu çifti için X_{ij} , zaman aralıklarını; Y_{ij} , yer uzaklıklarını gösterecek şekilde iki ölçüt alarak bu ölçütler arasındaki ilişkileri tüm mümkün durumlar açısından genel regresyon yaklaşımı ile daha iyi analiz edebileceğini ileri sürmüştür.

Yerel aralıklar (Y_{ij}) X ekseninde, zaman aralıkları (X_{ij}) Y ekseninde gösterilmek üzere bir grafik çizildiğinde (Şekil 2.2), grafikte olgular arasında hem yer hem de zaman aralıkları küçükse koordinat kesişim bölgesinde bir yoğunlaşma görülecektir (Röger, 1978).



Şekil 2.2: Olgular arasındaki yer ve zaman uzaklıklarının koordinat sisteminde gösterimi.

Yer ve zaman aralıkları arasında bir ilişki yoksa i ve j çiftleri için grafikte geniş bir yayılma gözlenecektir.

Mantel, grafikte gösterilebilen verilerin regresyon analizlerinin yapılabileceğini, yer üzerine zaman ve zaman üzerine yer regresyonunun bulunabileceğini belirtmiştir. Gerçekte, birbirleri üzerine herhangi bir komşuluk ölçüsüne, doğrusal regresyonun farklı ölçüleri için, hiperbolik regresyonun var olan bir kümelenmeyi ortaya çıkarmada güçlü bir teknik olduğu ileri sürülmüştür.

i ve j olgu çiftlerinin yerel uzaklıkları ve zaman aralıkları kümelenme kanıtı için kullanıldığında bu değerlerin ilişkilerinin toplam değeri Z bir kümelenme istatistiği olarak ele alınabilir. $(Z = \sum_{ij} X_{ij} Y_{ij})$ olarak hesaplanan bu ölçütte, yer ve zaman ilişkileri yakınlık olarak ne kadar çoksa Z istatistiği o kadar artacak aksi halde ise azalacaktır. Sonlu bir popülasyonda yerde lokalizasyonlar n ve zamanda lokalizasyonlar n olarak alınsın. Yerde ve zamanda lokalizasyonlar bağımsız ise (rastgele dağılıyorlarsa) gözlenen Z değeri ile beklenen Z değeri arasında bir uyum söz konusu olacaktır.

Mantel Z istatistiği, sıfır dağılımı ile karşılaştırılarak kümelenmenin önemi araştırılabilir. Kural olarak, i ve j olguları arasındaki ilişkilerin permutasyonel davranışları elde edilebilir. Bundan sonraki sorun, gözlenen olguların Z değerlerinin Z 'nin varsayılan sıfır dağılımına uyup uymadığının test edilmesine indirgenmiş olur. Z 'nin sıfır dağılımının permutasyonel yaklaşımla elde edilmesinde Monte-Carlo yaklaşımından yararlanılabilir (Mantel-Valand, 1970), (Mantel-Bailar, 1970).

$n \times n$ boyutlu D ve T matrisleri alınsın, D matrisi i ve j olguları arasındaki yer uzaklıklarını, T matrisi zaman aralıklarını

içersin.

$X_{ij} = D_{ij}$, $Y_{ij} = T_{ij}$ dir. Tanım gereği $X_{ii} = 0$, $Y_{ii} = 0$ dır.

Buradan, rastgele veri setlerinde Z , $E(Z)$ ve $VAR(Z)$, değerleri şu şekilde hesaplanabilir.

$$Z = \sum_{ij} X_{ij} Y_{ij}$$

$$E(Z) = \sum_{ij} X_{ij} Y_{ij} \rightarrow \sum_{ij} X_{ij} \text{Exp}(Y_{ij})$$

$$= \sum_{ij} X_{ij} \sum Y_{ij} / n(n-1)$$

$$VAR(Z) = \sum_{ij} X_{ij} X_{kl} \text{Cov}(Y_{ij}, Y_{kl})$$

$$= \sum_{ij} X_{ij} X_{kl} \text{Exp } Y_{ij} Y_{kl} - \frac{(\sum X_{ij})^2 (\sum Y_{ij})^2}{n^2 (n-1)^2}$$

Buradan,

$$z = \frac{Z - E(Z)}{\sqrt{VAR(Z)}}$$

önemlilik test ölçüsü elde edilir.

Mantel(1967), olguların yer ve zaman aralıklarının grafiğine eğrisel bir regresyon uygulandığında eğrinin başlangıç bölümündeki pozitif regresyon, grafikteki uç noktaların değişkenliğinden etkilenecek örtüleceğini belirtmiştir. Uygun bir çevirmeyle (transformasyon) büyük açıklıkları bir kenara bırakarak, kısa aralıklar ele alıp her iki aralık ölçülerini düzeltmek mümkün görülmüştür. Bu çevirme, yer ve zaman aralıklarının mutlak değerlerinin evrik (ters) değerlerini alma şeklinde uygulanabilir (reciprocal transformation). Evrik değere çevirme ile hastalıkların yer ve zaman aralıkları 0 ile 1 arasında değişen değişkenler durumuna dönüş-

müş olur (Mantel,1967; Klauber,1974).

Mantel yönteminde aralıkların terslerinin alınmasında, bu değerlere bir sabit sayının eklenerek evrik değer alınması ileri sürülmüştür. Bu, nedeni ve gelişimi (etyoloji ve prognoz) tam olarak bilinemiyen bir hastalığın ajanına maruz kaldıktan ne kadar süre sonra hasta olunduğu, gizli sürenin uzunluğunun bilinmediği gibi, araştırılan değişkenin tam tanımlanamamasından kaynaklanan sorunlar nedeniyle geniş bir ek sabit spectrumunun denenmesinin gerektiği, yer ve zaman farklarına ek sabitler eklenmesiyle evrik değer alınarak yapılan analizin etkinliğinin artacağı ileri sürülmüştür (Stark-Mantel, 1967 a).

Bu yaklaşıma göre, kümelenme ölçütü Z şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$t_{ij} = (X_{ij} + a)^{-1}, d_{ij} = (Y_{ij} + b)^{-1}$$

$$Z = \sum \sum (X_{ij} + a)^{-1} (Y_{ij} + b)^{-1}$$

Siemiatycki(1978), ^{yer ve zaman} ~~modele~~ katılan ek sabitlerle yapılan çevirmelerin Z test istatistiğinde önemli değişmelere neden olduğunu ve verilerin önemli düzeyde kümelenme eğilimini gösterdiğine ilişkin Z değerlerinin hesaplandığını belirtmiştir. Küçük ek sabitlerin Z istatistiğini azaltıcı, büyük sabitlerin ise çoğaltıcı etkide olduğunu gözlemiştir.

Siemyatycki-Mcdonald(1972), Kanada-Quebec'te 1017 ensafalit ve 1422 Spina Bifida olgusu için Mantel Z istatistiği hesaplamışlar, evrik değer çevirmesi uygulanmış ölçüler kullanılarak önemli

oranda sola çarpık bir dağılım bulmuşlardır. Bu sonucu elde etmek için 96 Monte-Carlo rastgele türetiminin frekans dağılımını Pearson sistemine deneysel olarak uydurma çalışmaları yapmışlardır.

2.2.6.Pike-Smith Duyarlı-Bulaşkan Model Yaklaşımı:

Pike-Smith(1968), Knox testinin bir genellemesini vermek amacıyla hastalar için duyarlı ve bulaşkan süreler (Susceptible-Infective) kabul ederek Knox yöntemine Duyarlı-Bulaşkan süreler için bir uyarlama (modification) geliştirmişlerdir. Bu süreler kişinin hastalık ajanıyla karşılaştığının varsayıldığı süre (C_i^P) - duyarlılık süresi) ve bulaşkan olduğu süre (I_i^P) dir. Ayrıca, hastaların duyarlı ve bulaşkan oldukları sürelerdeki efektif hareketlerini veren iki oran tanımlamışlar, hastaların duyarlı oldukları süredeki efektif hareketleri C_i^a ve bulaşkanlık süresindeki hareketleri I_i^a olarak almışlardır. Bir olgu, tanımlanan bölgede, araştırma süresinde ya duyarlı ya da bulaşkan kabul edilebilir. n olgu bulunduğu varsayılırsa, bu olgular doğal olarak belirlenen aşağıdaki üç kategoriden birinin içine düşeceklerdir:

- 1.kategori duyarlı-bulaşkan olgular
- 2.kategori yalnızca bulaşkan olgular
- 3.kategori yalnızca duyarlı olgular.

Bu sınıflandırmaya göre, hastaların dağılımları Knox'un seçilen aralıklarının kullanılmasıyla 0 ve 1 birim değişkenlere dönüştürülerek ve Barton-David grafik kesişim yönteminden yararlanılarak, direkt zaman grafiği (Direct Time Graph = DTG) ve direkt yer grafiği (Direct Space Graph = DSG) genellemeleri elde edilmiştir.

Modelde, duyarlılık ve bulaşkanlık sürelerinin, bireylerin tanımlanan bölge içindeki etkin hareketliliğinin hesaba katılması, bu metodun etkin epidemiyolojik model olmasında büyük rol oynamıştır (Klauber, 1974).

Yöntemin beklenen değer ve varyansının hesaplanmasında Barton-David grafik kesişim yönteminden yararlanılması nedeniyle bu model, Knox ve Barton-David grafik kesişim yöntemlerinin bir kombine genellemesi niteliğinde olmuştur (Klauber, 1974).

Ortalama ve ilk iki moment şu şekilde bulunabilir:

$$X = DTG \cap DSG$$

$$\begin{aligned} E(X) &= E\left(\sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n a_{jk} d_{jk}\right) \\ &= \sum \sum^1 a \sum \sum^1 d / n^{(2)} + \sum \sum^2 a \sum \sum^2 d / (n_1 n_2) + \sum \sum^3 a \sum \sum^3 d / (n_1 n_3) \\ &\quad + \sum \sum^4 a \sum \sum^4 d / (n_1 n_3) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E(X^2) &= E\left\{\left(\sum \sum a_{jk} d_{jk}\right)^2\right\} \\ &= E\left(\sum \sum a_{jk} d_{jk} \sum \sum a_{lm} d_{lm}\right) \\ &= \sum \sum \sum \sum a_{jk} a_{lm} E(d_{jk} d_{lm}) \end{aligned}$$

$$= \sum_{(r,s)} \sum_{i=1}^6 (\mu_A \mu_D \chi_\lambda)$$

formüllerde kullanılan gösterimler Pike-Smith(1968)de geniş olarak verilmiştir.

Modelin gerçekçi bir epidemiyolojik model olmasına karşın neden ve gelişimi açık olarak bilinmeyen hastalıklara yakalanan hastaların duyarlılık ve bulaşkanlık sürelerinin eğilimleri açık

olarak bilinemediğinden, modelin kullanılabilirliğini büyük ölçüde etkilemiştir.

2.2.7. Klauber-Mustacchi W Yaklaşımı:

Klauber-Mustacchi(1969), San Francisco'da 8.1.1946-7.1.1966 tarihleri arasındaki 15 yaş altı çocukluk lösemisi olgularının incelenmesinde, yer-zaman kümelenmesi istatistiği olarak bir W istatistiği elde etmek için yöntem geliştirmişlerdir.

$$W = 0.5 Z = \sum \sum X_{ij} Y_{ij}$$

olarak hesaplanan kümelenme istatistiğidir. Araştırmada seçilen yer ölçüsü 100 feet olarak alınmış, zaman aralığı ise i ve j olguları 15'er günlük aralıklar gözönüne alınarak, aynı zaman aralığı içinde olmuşlarsa $Y_{ij}=1$ diğer hallerde $Y_{ij}=0$ alınmıştır (Klauber-Mustacchi, 1969). Aynı zaman aralığı içinde tanısı (teşhis) konmuş tüm olgu çiftleri arasındaki yersel uzaklıkların toplamı W olarak kabul edilmiştir. Bu yaklaşım, Mantel Z istatistiğinin Knox yöntemi formunda olup olmadığını kanıtlamak için denenmiştir (Klauber, 1974).

San Francisco verilerinin analizinde beş farklı zaman aralığı (0.5, 1, 2, 4 ve 12 ay) ele alınmıştır. Olguların zaman aralıklarının ardışık olarak gruplandırılmasında aylar 15'er günlük alt gruplara ayrılarak yeniden düzenlenmiştir. Bir yıl 24 alt aralığa ayrılarak sınıflandırma hatalarını en aza indirmek amaçlanmıştır. Önemliliğin test edilmesinde standart normal yaklaşım varsayımı,

$$Z = \frac{W - E(W)}{\text{VAR}(W)^{1/2}}$$

olarak ele alınmıştır.

W istatistiğinin hesaplanması tamamen Mantel (1967) de verilen Z istatistiğinin $E(Z)$ ve $VAR(Z)$ 'nin hesaplanmaları ile aynı olarak ele alındığından bu yaklaşımın farklı bir yaklaşım olarak ele alınmasını engellemiştir. Yalnızca W istatistiği Mantel Z istatistiğinin 0.5 değeri olarak analizde kullanılmıştır.

2.2.8. Z İstatistiğinin iki-örneklem durumuna genellemesi:

Klauber(1971), Mantel Z istatistiği yaklaşımını iki örneklem durumuna yaygınlaştırmıştır. Klauber, iki-örneklem durumunda yer ve zaman koordinatlarına sahip ayrılabilir noktaların (A ve B) (iki setin) karşılaştırılabileceğini ileri sürmüş, B'den 1 ve A'dan 1 nokta olmak üzere nokta çiftleri için şans değişmesi ile açıklanamayan bir eğilim olup olmadığını ortaya koymayı arzu etmiştir. Yine Klauber daha önceki permutasyonel yaklaşımla ilgili yöntemlerde olduğu gibi A ve B kitlelerinin yerel ve zamansal dağılımlarına bağlı kalınamıyacağını koşul olarak kabul etmiş, bu yaygınlaştırmayı aşağıdaki iki koşulla sınırlamayı uygun bulmuştur:

- a) Bir set bağımsız, diğeri sabit
- b) Her iki set te bağımsız.

$i = 1, 2, \dots, I$ ve $j = 1, 2, \dots, J$ olan A ve B gözlem seti ele alınsın. Verilen bir zaman aralığı ve bölgede yer ve zaman koordinatları (X_i, Y_i, T_i) ve (X_i^*, Y_i^*, T_i^*) olsun.

Z'nin sıfır dağılımı, zaman, yer ya da her iki koordinatın permüte edilip edilmediğine bakılmaksızın deneysel olarak Monte-Carlo yaklaşımı kullanılarak elde edilebilir. Uygunluk m bakımından gözlenen Z değeri 1000 ya da 2000 kez permüte edilmiş noktaların deneysel dağılımı ile karşılaştırılabilir. Z nin $E(Z)$

den ayrılışının standart z normal dağılımla karşılaştırılarak önemliliğin ortaya konması uygun olur. X ve Y yakın ve uzak çiftler için 0,1 birim fonksiyon normunda iseler ve 0'lar X ve Y matrislerinin köşegenleri boyunca yerleştirilirse Mantel'in Z istatistiğinin Knox'un X istatistiğinin karesi olduğu ileri sürülmüştür (Klauber, 1971).

2.2.9. Mantel Yönteminin q-örneklem durumuna yaygınlaştırılması:

Klauber(1975), iki-örneklem test durumunu q-örneklem test durumuna yaygınlaştırmıştır. Bu test yardımıyla 2^q-1 farklı model uygun biçimde karşılaştırılabilir. Yer ve zaman yerleşimleri olan q setleri, S_1, S_2, \dots, S_q ve büyüklükleri n_1, n_2, \dots, n_q olduğu varsayılırsa; iki nokta arasındaki yer ve zaman ölçüleri, S_i deki m inci nokta ve S_j 'deki n inci nokta sırasıyla S_{mn}^{ij} ve R_{mn}^{ij} ile gösterilir (üst satır yazımları fonksiyonları, alt yazım ise setlerin çiftlerini belirlemek için kullanılmıştır).

Klauber(1971) deki gibi S_i ve S_j arasındaki yer ve zaman etkileşimlerinin ölçüsü:

$$Z^{ij} = \sum_m \sum_n S_{mn}^{ij} R_{mn}^{ij} \quad \begin{array}{l} m = 1, 2, \dots, n_i \\ n = 1, 2, \dots, n_j \end{array}$$

olarak verilmiştir.

Tüm q setleri için kümelenme ölçütü:

$$Z = \sum_{i < j} Z^{ij}$$

olarak toplanabilir.

Z'nin beklenen değeri ve varyansı aşağıdaki şekilde bulunabilir:

$$E(Z) = \sum_{i < j} \sum E(Z^{ij})$$

$$\begin{aligned} \text{VAR}(Z) &= \sum_{i < j} \sum \text{Var}(Z^{ij}) - 2 \sum_{i < j} \sum_{i' < j'} \sum \text{Cov}(Z^{ij} Z^{i'j'}) \\ &= \sum_{i < j} \sum \text{Var}(Z^{ij}) - 2 \sum_{\substack{i < jk \\ j-k}} \sum \text{Cov}(Z^{ik} Z^{jk}) \end{aligned}$$

S_{ij} ve R_{ij} , A setinden i olgusu ve B setinden J olgusu arasında yer-zaman aralıklarının gerçek değerinde fonksiyonları olur.

Örneğin,

$$S_{ij} = S\{[(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2]^{1/2}\}$$

ve

$$R_{ij} = (|T_i - T_j|) \text{ ise } Z = \sum \sum S_{ij} R_{ij}$$

İstatistiği elde edilir (Klauber, 1975).

Bunların sıfır dağılımları ile karşılaştırılarak, önemliliğin standart normal varsayım ile test edilebileceği ileri sürülmüştür.

Yer ve zaman koordinatlarının sabit ya da rastgele olarak ele alınışlarına göre çeşitli değişimleri verilmiştir (Klauber, 1975).

Klauber, yöntemini, keyfi olarak düzenledikleri üç noktadan oluşan A ve B setlerinin test edilmesinde ve nükleer denemelerden önceki ve sonraki depremlerin rastgelelik koşullarına uygun olup olmadıklarını test etmekte kullanmıştır.

2.2.10. Pike-Smith Olgu-kontrol Yaklaşımı:

Pike-Smith (1974), belirli bir bölgede ve belirli zamanda, klinik başlangıçları belirli n hastalık olduğunu ve hastalarla ya da yakınlarıyla yapılacak görüşmelerle iki hasta arasındaki efektif ilişkinin bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu şekilde kesin zamanda bu yapıdaki ilişkilerle bir hastadan diğerine geçen hastalıkların bulaşkanlığının belirlenmesinin olası olduğu belirtilmiştir.

a ile b hasta ya da kontrol kişileri arasındaki temasın ölçüsü X_{ab} olarak alınmıştır. n hastanın tüm mümkün çiftleri arasındaki bu ölçülerin toplamı $Z = \sum \sum X_{ab}$ dir. Bu ölçüler hastalar arasındaki toplam teması verir. Z, E(Z) ile karşılaştırılarak normal yaklaşımla beklenen efektif ilişkinin aşılmış aşılmadığı araştırılabilir. Bu fikir k tabakayı bölünen n hasta ve m kontrolün toplamlarının bulunduğu durumlara genelleştirilebileceği belirtilmiştir.

$$Z = \sum_{i=1}^k \sum_{v=1}^a \sum_{j=1}^k \sum_{w=1}^b X_{ivjw}$$

i inci tabakadaki v inci hastadan j inci tabakadaki w inci hastaya ilişkiyi (temas) gösterir. Z'nin sıfır dağılımının bulunabileceği ve değerlendirmenin aşırı Z değerlerinde hastalığın temasla bulaştığı varsayımını doğrulayacağı ileri sürülmüştür (Pike-Smith, 1974).

III - G E R E Ç L E R V E Y Ö N T E M

3.1 - Gereçler:

Araştırmanın gereçlerini üç alt bölümde ele alınan türetilmiş (yapay) ve gerçek (doğal) veri grupları oluşturmaktadır.

a) 100 olguyu içeren k tekrarlı rastgele türetilmiş olgu grupları (k=85,100,113,200).

b) Yer ve zamanda kümelendikleri varsayılan keyfi olarak belirlenmiş $r=2,3,4,5,6,7,8$ koşullu olgu ile $(N-r)$ rastgele türetilmiş $r+(N-r)=100$ olgu içeren k tekrarlı olgu grupları (k=100,200).

c) Diyarbakır ili sınırları içinde yerleşim yerlerinde (il,ilçe,köy) 1970-1979 yılları arasında saptanan 90 lösemi ve 174 lenfoma olguları.

3.2. Yöntem:

Araştırmada yöntem bölümü veri türetim yöntemleri ve veri analiz yöntemleri olmak üzere iki alt bölümde incelenebilir.

3.2.1. Veri Türetim Yöntemi:

Araştırmada analiz için temel olan rastgele verilerin türetilmesinde Monte-Carlo Simülasyon tekniğinden yararlanılmıştır (Yücel,1973). IBM program paketi içinde verilmiş, ek 1 de verilen analiz programlarıyla birleştirilmiş olarak verilen rastgele sayı üretici (random generator) FORTRAN dilinde yazılmış bir alt program (SUBROUTINE RAND) dan yararlanılmıştır.

Bu alt programla bir olgu için üç koordinat türetimi amaçlanmıştır:

T = Olguların 10 yıllık zaman boyutundan başlangıç zamanından uzaklığına göre oluş zamanları;

X = Olguların düzlem koordinat sisteminde araştırma için

belirlenen A^2 alanına sahip yerleşim yerinde yatay eksen değerleri (absis),

Y = Olguların yerleşim yerinde dikey eksen değeri (ordinat) değerini göstermektedir.

Bu alt program yerleşim yeri boyutları olarak $100\text{Km} \times 100\text{ Km}$ 10.000 Km^2 lik A^2 alanını kaynak olarak almaktadır. Bu boyutlar Knox'un ilk araştırma alanı Northumberland ve Durham alanına, ayrıca, Diyarbakır ili araştırma alanına yakındır. Bu kaynak alan içinde her keresinde (her grup için) rastgele X ve Y yer koordinatlarına sahip, bu alan içinde rastgele dağılmış 100 olgu türetilmiştir. Bu işlem k kez tekrarlanarak analiz edilecek olgu grupları oluşturulmuştur ($k=85, 100, 113, 200$).

T zaman boyutu 10 yıl olarak tanımlanmıştır. 10 yıllık bir zaman uzunluğu 3650 gün alınarak olgular için X ve Y yer koordinatlarına ek olarak 0'dan 10 yıla uzanan süre içinde rastgele dağılmış olguların oluş zamanları türetilmiştir. Yine bu işlem k kez tekrarlanmıştır.

Türetilen olgulara ilişkin veri setleri her üç yer-zaman kümelenmesi yöntemine göre, Ek-1'de verilen veri türetim ve analiz programlarıyla analiz edilmiştir. Her grup için 100 olgunun seçiminde Knox'un Northumberland ve Durham'da bulduğu 96 lösemi olgu sayısı gözönüne alınmıştır (Ele alınan her üç yöntem de bu olguların analizi ile ilgilenmiştir). Genelde, rastgele dağılımların elde edilmesinde 200 grupluk veri seti, koşullu girişler için 100 lük veri seti oluşturması amaçlanmıştır. Fakat, Mantel yöntemi çok uzun bilgisayar kullanma zamanı gerektirdiğinden çıktılar IBM 370/138 bilgisayarının VM/370 görsel işletim sisteminde gözlenerek Mantel 1 in rastgele dağılışı için tüm gruplarda z kümelen-

me normal yaklaşım test istatistiğinin $k=113$ e kadar olanlarında 3.00 değişim aralığında yer aldığı gözlenmiş ve programın $k=113$ konumunda durdurulması uygun bulunmuştur. Aynı şekilde Mantel 2 yönteminde de rastgele dağılışı için normal dağılım z değerleri 50-60 değişim aralığında değiştiği gözlenerek $k=85$ te türetim ve analizin kesilmesi uygun bulunmuştur.

Koşullu veri +rastgele veri setlerinin oluşturulmasında ise aşağıdaki yol izlenmiştir:

Aynı ya da çok yakın bir alt yer bölümünde (aynı ev, aynı apartman ya da aynı mahalle içinde) birden fazla olgu görüldüğü durumlarda yöntemlerin etkinliklerini araştırmak amacıyla her keresinde girilen koşullu olgu (kümelenmiş olgu varsayılan olgu grubu) durumuna göre $r=2,3,\dots,8$ koşul tanımlanmış, koşullar her keresinde koşullu veri sayısının birer artırımı ile bu koşullarda 100 lük olgu setlerine göre testlerin ortaya koyduğu sonuçlar analiz edilmiştir.

Koşullu veri girişleri için her bir veri türetim ve analiz programında küçük değişiklikler yapılarak yeniden girişleri ile sağlanmıştır. Her keresinde bir gruptaki olgu sayısı $N=100$ olacak şekilde koşullu verinin dışında (koşullu veriler karttan girilmiştir). $N-r$ kadar olgunun koordinatları rastgele olarak türetilmiştir.

Koşullu veri girişleri için koşullar şu şekilde belirlenmiştir.

1.koşul	:	2 olgu koşullu	+98 olgu rastgele	türetilmiş	($N=98,r=2$)
2. "	:	3 " "	+97 " "	" "	($N=97,r=3$)
3. "	:	4 " "	+96 " "	" "	($N=96,r=4$)
4. "	:	5 " "	+95 " "	" "	($N=95,r=5$)
5. "	:	6 " "	+94 " "	" "	($N=94,r=6$)
6. "	:	7 " "	+93 " "	" "	($N=93,r=7$)
7. "	:	8 " "	+92 " "	" "	($N=92,r=8$)

Bu koşulları gerçekleştirebilmek için rastgele sayılarla uyuşma olasılığı çok çok düşük olabilecek aşağıdaki T, X, Y koordinatları seçilmiştir. Bu koordinatların seçiminde ilk denemelerde elde edilen rastgele türetilmiş olgu koordinatlarının 10.000 lik bir seti dikkate alınarak yapılmıştır. Bu üç koordinatında rastgele türetilmiş koordinatlara sahip herhangi bir olgu ile uyuşma olasılığı $p=1/1,000,000$ den daha küçük bulunmuştur.

Bu veriler ardışık olarak sıraları birbirini izleyerek her koşulda olgu sayısı arttırılarak yeniden kullanılmıştır.

Koşullu olguların yer ve zaman koordinat değerleri aşağıdaki gibi seçilmiştir.

Olgu No	Zaman koordinatı	Yer koordinatları(Km)	
	(Gün)	X(Absis)	Y(ordinat)
1	2	30.444	50.444
2	3	30.443	50.443
3	4	30.442	50.442
4	5	30.441	50.441
5	6	30.439	50.439
6	8	30.438	50.438
7	10	30.437	50.437
8	12	30.436	50.436

Koşullu veri girişlerinde de toplam olgu sayısı her grupta 100 olacak şekilde programlarda $N=100$ sayı türetimi $(N-r)$ için her keresinde düzeltilerek, girişler yapılmıştır.

Diyarbakır ili yerleşim yerlerinde 1970-1979 yılı lösemi ve lenfoma verilerinin elde edilmesi:

1970-1979 arası lösemi ve lenfoma verileri Diyarbakır, Tıp ve Numune, SSK ve özel hastahanelerinde ayaktan ya da yatarak

tanısı konmuş ve semptomatik sağıtımı yapılmış, çeşitli histopatolojik örnek alınarak Diyarbakır Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Laboratuvarına gönderilmiş ve kesin patolojik tanıları yapılmış olan, ayrıca, Türkiyenin diğer Üniversitelerinin Tıp Fakültesi-Patoloji Enstitülerinde lenfoma tanısı konmuş ve yeniden rahatsızlıkları nedeniyle yukarıda belirtilen hastahanelere başvurmuş lenfomalı hastaları ve iç hastalıkları, çocuk sağlığı kürsüsü Hematoloji Laboratuvarlarında lösemi tanısı konan ve diğer Tıp Fakültesi hastahaneleri ve diğer hastahanelerde lösemi tanısı konan, yeniden Diyarbakır hastahanelerinden birine başvurarak hematolojik olarak tanımları kontrol edilerek lösemi oldukları saptanan lösemili hastaları kapsamaktadır(Kalfa, 1979), (Çobanoğlu-Yıldırım-Göral,1977).

Yukarıda belirtilen hastahanelerin kayıtları Patoloji ve Hematoloji laboratuvarlarının kayıtları ile karşılaştırılarak tüm lenfomalı ve lösemili hastaların ilk ciddi belirtilerinin (major symptom) başlama tarihleri hastalığın ilk başlangıç tarihleri olarak alınmıştır. Ayrıca hastahane kayıtlarına (poliklinik defteri-hasta.kabul defteri ve hasta dosyaları) geçen adresleri hastanın oturduğu yer olarak alınmıştır. Genellikle, lenfoma ve lösemi ağır rahatsızlık veren semptomlarla seyrettiğinden hastaların ortalama ikiden daha fazla kez hastahaneye başvurdukları saptanmıştır. Bu nedenle adres değişimleri kontrol edilerek ilk ağır belirtinin başladığı yerleşim yerinin belirlenmesine dikkat edilmiştir. Hastaların ilk ağır belirtiyile hastahaneye başvurduklarından hastalığın tanı tarihi ele alınarak analizlerde bu tarih daha güvenilir bulunup kullanılmıştır.

Diyarbakır ili kamu, tüzel ve özel hastahanelerine çeşitli

illerden hastaların gelmiş olması nedeniyle diğer illerde oturan hastalar yalnızca frekans tablolarında gösterilmiş, analize alınmıştır.

3.2.2. Veri Analiz Yöntemleri:

Yapay ve doğal olguların yer ve zaman kümelenmesinin analizi için permutasyonel çiftler yaklaşımını kullanan, düşük yoğunlukta görülen hastalıkların incelenmesinde en çok kullanılan ve en az eleştiriye uğrıyan, topluma ilişkin bilgi yokluğunda da güvenilir olarak kullanıldığı belirlenen belli başlı üç yer-zaman kümelenmesi analiz yöntemi; Knox yöntemi, David-Barton yöntemi ve Mantel yönteminin gerçek aralıkları kullanan (Mantel 1), evrik değerleri kullanan (Mantel 2) yöntemleri veri analizi yöntemleri olarak seçilmiştir.

Yaygın olarak kullanılan EMM yöntemi;

a) Permutasyonel yaklaşımı içermediğinden

b) Yer birimi seçiminde kasaba ya da sokakların eşit nüfuslu olmalarını gerektirdiğinden, (Nüfus yıldan yıla değişen bir özelliğe sahiptir). Bu nedenle nüfusu sabit yer seçimi sakıncalıdır (Mantel 1967), (Klauber,1971).

c) Zaman birimi seçiminde özellikle şehirleşme sürecinde nüfusta türdeşlik sağlanamayacağından,

ç) EMM yöntemi deneysel kümelenme aracı M_1 'in toplamını amaçladığı ve bunun permutasyonel çiftlerin yer-zaman aralıklarına açıkça uygulanmadığından (Mantel,1967), araştırma kapsamına veri analiz yöntemi olarak alınmamıştır.

Pike-Smith olgu-kontrol yöntemi de, toplumda hastalıkların duyarlılık ve bulaşkanlık olarak iki durumda gözönüne alınmasını gerektirdiğinden ve bu iki koşulun, özellikle etyolojisi

tam olarak bilinmeyen hastalıklarda mümkün olamayacağı, ayrıca hastalar arasındaki toplam ilişkileri belirlemek olası görülmediğinden veri analiz yöntemi olarak araştırma kapsamına alınmamıştır.

Analiz sonucunda çıktılardaki tüm istatistiklerin frekans tablolarının verilmesi yerine sonuçları belirleyen normal yaklaşım z değerleri frekans tabloları ayrıntılı olarak verilmiş, beklenen değer ve varyans değerleri sadece ortalama ve standart hataları hesaplanarak verilmiştir.

Frekans dağılımlarının iyi uyum (Goodness of fit) analizleri için Kolmogorov-Smirnow testi kullanılmıştır. Frekans dağılımları arasındaki farklılaşmayı ayrıntılı olarak vermek ve testten elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırmak için frekans tablolarının sınıf sayıları normal düzeyden daha fazla tutulmuştur (Siegel, 1977).

Aşağıda veri türetim yöntemiyle birleştirilerek Ek I de verilen veri analiz yöntemleri kısaca açıklanmıştır.

3.2.2.1. Knox Yöntemi:

Bir A^2 alanında T zaman süresinde oluşan N olgunun zaman ve yer koordinatları bulunsun. Olgular seçilen yer ve zaman aralıklarında hem yer ve hem de zamanda birlikte oluyorsa bir yer-zaman etkileşimi söz konusu olabilir. Bu etkileşiminin sayısı bir kümelenme kanıtı olarak ele alınır.

Olgular arasındaki zaman aralıkları gün olarak:

$$DT(I) = T(J) - T(I)$$

şeklinde, yer uzaklıkları ise km olarak:

$$DS(I) = \{ |X(J)-X(I)|^2 + Y(J)-Y(I)|^2 \} 1/2$$

şeklinde hesaplanır. Bu hesaplamalar $n(n-1)/2$ tüm mümkün çift için tekrarlanır, elde edilen yer ve zaman aralıkları 2x2 tablosuna yerleştirilir.

Araştırmada yer için iki kısıtlayıcı değer alınmıştır:

- 1) 1 Km içinde ve 1+Km içindeki zaman aralıkları
- 2) 2 Km ve 2+Km içindeki yer aralıkları.

Zaman aralıkları için ise yine iki kısıtlayıcı değer alınmıştır:

- 1) 29 gün ve daha az gün aralıktaki çiftler , 30+gün aralıktaki çiftler.
- 2) 59 gün içindeki zaman çiftleri, 60+ gün içindeki zaman çiftleri.

Knox yönteminde kümelenmeyi analiz için 4 ayrı kısıtlamaya göre değişimleri belirlemek için 1 Km/29 gün, 1 km/59 gün, 2 km/29 gün ve 2 km/59 gün kısıtlamaları seçilmiştir.

Knox yöntemi programından sonuçlar 3x3 lük matris formunda Tablo 3.1 deki şekilde elde edilmiştir.

Tablo 3.1: Knox yöntemi çıktıları

Zaman Aralığı (Gün)	Yer uzaklığı (Km)		TOPLAM
	1	2	
29	OBS ₁	OBS ₂	OBS ₃
59	OBS ₄	OBS ₅	OBS ₆
TOPLAM	OBS ₇	OBS ₈	$n(n-1)/2$

() OBS gözlenen birleşik çiftler sayısını belirtmektedir.

Tabloda: OBS₁ : 1 Km yer aralığı ve 29 gün zaman aralığı kısıtlamasında (1/29) komşu çift sayısı (X₁)

OBS₂: 2/29 kısıtında X₂ sayısı

OBS₄: 1/59 kısıtında X₃ sayısı

OBS₅: 2/59 kısıtında X₄ sayısı

OBS₃: 29 gün içinde gözlenen zaman çiftleri sayısı

OBS₆: 59 gün içinde gözlenen zaman çiftleri sayısı

OBS₇: 1 Km içinde gözlenen yer çiftleri sayısı

OBS₈: 2 Km içinde gözlenen yer çiftleri sayısı

$n(n-1)/2$: Tüm olası tek yönlü permütasyonel ilişki sayısını göstermektedir.

Seçilen yer-zaman kısıtlamalarına ilişkin beklenen değerler Knox programı ile elde edilmiştir. Beklenen değerlerin bulunmasında,

$$E(X_1) = \frac{OBS_3 \cdot OBS_7}{n(n-1)/2}$$

$$E(X_3) = \frac{OBS_6 \cdot OBS_7}{n(n-1)/2}$$

$$E(X_2) = \frac{OBS_3 \cdot OBS_8}{n(n-1)/2}$$

$$E(X_4) = \frac{OBS_6 \cdot OBS_8}{n(n-1)/2}$$

eşitliklerinin kullanıldığı yöntem esas alınmıştır.

Beklenen değerlere ilişkin varyans (VAR X) ise (Pike-Bull, 1974) den alınan bir alt program aracılığıyla bulunmuştur. Her X değerine ilişkin ayrı ayrı varyans değerleri hesaplanmıştır. Momentlerin elde edilmesinde David-Barton (1966) ve Pike-Smith (1968) den yararlanılmıştır.

Kümelenmenin önemliliğinin test edilmesinde standart normal yaklaşım, $z = (X - EX) / (\text{Var } X)^{1/2}$, kullanılmıştır (Pike-Smith, 1968), (Abe, 1968).

3.2.2.2. David-Barton Yöntemi:

Bir T zaman diliminde A^2 alanda oluşan olguların oluş tarihi ve gözlendiği yere ilişkin üç koordinat değeri vardır; T,X,Y. Olguların ilk önce zaman kümelenmelerini objektif bir istatistiksel ölçüt olan ortalama zaman aralığı (\bar{X}_T) kullanılarak ortaya konması gerekir (Barton-David-Merrington,1965). Ardışık 2 veya daha fazla olgu arasında \bar{X}_T den daha kısa zaman aralıkları varsa bu olgular zamanda kümelenmişlerdir. Zaman kümesi oluşturan bu olgular yerdeki dağılımlarında da bir yer kümesi oluşturuyorlar mı? Araştırılması gerekir(David-Barton,1966).

David-Barton yöntemi; kümelenen olguların genel ortalamalardan sapmalarının, genel sapma oranınının 1'den uzaklaşıp uzaklaşmadığını araştırılması olarak özetlenebilir (Mantel,1967; Klauber,1974).

Kümelenme istatistiği olarak bir Q değeri seçilmiştir.

$$Q = \left\{ \frac{N-1}{N-n} \right\} \left\{ 1 - \frac{\sum_{t=1}^n n_t (K_{1t}^2 + K_{2t}^2)}{N(M_{20} + M_{02})} \right\}$$

Burada:

K_{1t} : Küme içi olguların yerleşim yerleri yatay eksen değerlerinin, genel yatay eksen değerleri ortalaması (\bar{X}_X) den ayrılış ortalamalarının toplamı (kümeler içindeki ortalama ayrılışlar toplamı) dır.

Şu şekilde hesaplanır.

$$K_{1t} = \sum_{i=1}^{n_t} \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^n (X_{it} - \bar{X}) | \quad \begin{array}{l} t = 1, 2, \dots, n \\ i = 1, 2, 3, \dots, n_t \end{array}$$

K_{1t} : Küme içi olguların yerleşim yerleri dikey eksen değerlerinin, genel dikey eksen değerleri ortalamasından farklarının ortalamalarının toplamıdır.

Şu şekilde hesaplanır:

$$K_{1t} = \sum_{t=1}^n \left| \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t} (Y_{ti} - \bar{Y}) \right| \quad \begin{array}{l} t = 1, 2, \dots, n \\ i = 1, 2, \dots, n_t \end{array}$$

Her iki formülde de ;

n : N olgunun \bar{X}_T ölçütüne göre saptanan küme sayısı

t_i : t inci kümenin i inci olgusudur.

M_{ab} : Olguların yerleşim yerlerine ilişkin yatay ve dikey koordinatlarının genel ortalamalarından farklarının üstlü değerlerinin çarpımlarının genel ortalaması şu şekilde hesaplanır:

$$M_{ab} = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^n \sum_{i=1}^{n_t} (X_{ti} - \bar{X})^a (Y_{ti} - \bar{Y})^b \quad a, b = 0, 1, 2, 4$$

a ve b nin formülde kullanılan değerlerine göre $M_{20}, M_{02}, M_{11}, M_{04}$ ve M_{40} çarpım ortalamaları kullanılmaktadır.

Burada; X_{ti} : t inci kümenin i inci olgusunun yerleşim yerine ilişkin yatay eksen değeri

Y_{ti} : t inci kümenin i inci bireyinin yerleşim yerinin dikey eksen değeri.

n_t : t inci kümeyi oluşturan olgu sayısıdır.

Küme sayısı, n ; $1 < n < N$ genişliğindedir.

Olgular rastgelelik koşullarına göre yer ve zamanda kümelene göstermiyorlarsa $E(Q) = 1$ olacaktır. Bu nedenle Q nun beklenen değeri $E(Q)$ bire eşittir.

Q nun varyansı,

$$\begin{aligned} \text{VAR}(Q) = & \left| \frac{N-1}{N-n} \right|^2 \frac{1}{P(N)} \left\{ \frac{(M_{40} + 2M_{22} + M_{04})}{(M_{20} + M_{02})^2} \left| N(N-1)\Delta - 2(n-1)(N-n) \right| \right. \\ & - \left| \frac{2(M_{20}^2 + 2M_n^2 + M_{02}^2)}{(M_{20} + M_{02})} \left(P\binom{N}{2} \Delta - (N-2)(N-1)(N-n) \right) \right| \\ & \left. - P\binom{N}{2} \Delta - \left| \frac{2(N-n)(n-1)}{N-1} \right| \right\} \end{aligned}$$

olarak bulunur.

Burada, $P\binom{N}{r} = N(N-1)(n-2)(N-r+1) = N! / (N-r)!$ permutasyon sayısı-
nı,

$$\Delta = \sum_{t=1}^n \left(\frac{1}{n_t} - \frac{n}{N} \right) \text{ yi belirtmektedir.}$$

Q nun değişim aralığı $0 < Q < \frac{N-1}{N-n}$ olur.

$$Q \text{ nun } f(Q) = \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \left(\frac{N-n}{N-1} \right)^{\alpha+\beta-1} Q^{\alpha-1} \left(\frac{N-1}{N-n} - Q \right)^{\beta-1}$$

şeklinde Beta fonksiyonu izlediği belirtilmiştir(Barton-David-Merrington,1965), (David-Barton,1966), (Merrington-Specier,1969).

Yukarıda belirtildiği gibi, Q değişkeninin değişim genişliği 0 ile $(N-1)/N-n$ arasında değişmektedir. Beta dağılışı gösteren bir değişken, $0 < X < 1$ aralığında değişmelidir(Johnson-Katz, 1974).

David-Barton Q istatistiği yerine beta olasılık tablolarının kullanılmasında, yer ve zaman kümelenmesinin değerlendirilmesinde bir istatistik olarak, Q değişkeni tanımlanabilir.

$$Q^* = \left| \frac{Q}{\frac{N-1}{N-n}} \right| = Q \left| \frac{1}{\frac{N-1}{N-n}} \right|$$

$$Q^* = Q \left| \frac{N-n}{N-1} \right|$$

$$0 < Q < \frac{N-1}{N-n} \quad \text{değişim aralığında yukarıdaki değeri}$$

yerine konursa,

$$0 < \left| \frac{Q}{\frac{N-n}{N-1}} \right| < \frac{N-1}{N-n} \quad \text{yazılabilir. Eşitsizliğin her}$$

iki tarafı $\left| \frac{N-n}{N-1} \right|$ ile çarpılırsa $0 < Q^* < 1$ değişim genişliği elde edilir. Bu değerler Pearson-Hartley(1966) da verilen tablolardan yararlanılarak değerlendirilebilir.

Q değişkeni, N verinin kendi içinde $T/N = \bar{X}_T$ ölçütüne göre $1 < n < N$ olacağından 1 den daha büyük olmaya eğilecektir. Burada le Q değişkeni klasik beta değişkeni olmayacağından tabloların kullanılmasında düzeltme gerekmiştir (David-Barton,1966), (Merrington Specier,1969).

Q nun önemliliği daha pratik yöntem olan standart normal yaklaşımla test edilmiştir.

$$z = \frac{Q-1}{\sqrt{\text{Var}(Q)}}$$

David-Barton (1966), küme sayısı n küçük olduğu durumlarda (bir çalışma kuralı olarak $(3 \cdot \sqrt{\text{Var}(Q)}) \cdot n$) değeri (n-1) den daha küçük olduğunda) önemliliğin testi için daha iyi yaklaşımın $\frac{(N-1) - (N-n)Q}{(n-1)Q}$ olarak elde edilen bir istatistiğin kullanılabilirliğini, bu istatistiğin (n-1)θ, ve (N-n)θ serbestlik dereceli F dağılışı gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Burada,

$$\theta = \frac{2}{(N-1)} \left\{ \frac{(N-1)}{(N-n) \text{Var}Q} - 1 \right\}$$

şeklinde bulunan bir parametredir.

Araştırmada küme sayısı (n) $3 \cdot \sigma_Q \cdot N$ değerinden sürekli olarak büyük bulunduğundan yaklaşımı denenmemiştir.

3.2.2.3. Mantel Yöntemleri:

Mantel(1967), olguların yer-zaman kümelenmesini bir regresyon sorunu olarak ele almıştır. Mantel yöntemi analizde ölçümler arasındaki uzaklık yer ve zaman farkının gerçek değerlerinin kullanılması ya da gerçek değere herhangi bir sabit eklenerek evrenik değerlerinin kullanılmasına göre iki farklı şekilde ele alınmıştır.

3.2.2.3.1. Mantel 1 Yöntemi:

Olgular arasındaki yer ve zaman aralıkları gerçek değerler olarak ele alınıp analiz edilir. Mantel (1967), olgular arasındaki zaman farklarının X_{ij} , yer uzaklıklarını Y_{ij} olarak ele alıp kümelenme istatistiği olarak $Z = \sum_{ij} X_{ij} Y_{ij}$ yi kabul etmiştir.

Mantel Yöntemi, her türlü simetrik ve simetrik olmayan durumlar için genellenmiştir. Yöntemde olguların $n(n-1)$ permutasyonel ilişkisi kullanılmaktadır. Mantel, bu olgular arası kümelenme istatistiği Z yi beklenen değeri (EZ) ile karşılaştırarak Z nin varyansı (Var Z) ile orantılı bir standart normal dağılım istatistiği (z testi) ile kümelenmenin önemliliğini test etmiştir.

Araştırmaya konu edilen olguların Mantel 1 yöntemine göre analizi, simetrik durum dikkate alınarak aşağıda Tablo 3.2 de verilmiştir.

$$X_{ij} = T(J) - T(I) \text{ zaman farkları}$$

$$Y_{ij} = \sqrt{\{X(J) - X(I)\}^2 + \{Y(J) - Y(I)\}^2}$$

yer farkları şeklinde hesaplanmıştır.

Zaman koordinatları, araştırma süresinin başlangıç tarihinden (örneğin, 1 Ocak 1970) son olgunun saptandığı süre arasındaki takvim zamanlarının yığılımlı (eklemeli) frekans dağılımını göstermektedir.

Permutasyonel ilişkilerin bulunmasında çift yönlü ilişkilerin tümü alınmıştır ($n(n-1)$). Permutasyonel ilişkiler için geliştirilen $n \times n$ boyutlu bir matriste ana köşegen sıfır olacak ve simetrik bir form elde edilecektir. Üçgen matrisin simetrisi bu matrisin trans pozisi olacağından eksi değerleri içerecektir. Yer ve zaman aralıklarında eksi işaretli bir fark söz konusu edilmediğinden bu değerlerin mutlak değerleri alınmıştır.

Örnek olarak Tablo 3.2 de keyfi olarak yer ve zaman koordinatları verilmiş 5 olgunun Mantel 1 e göre analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 3.2: 5 olgunun keyfi seçilmiş yer ve zaman koordinatları.

Olgu no	Oluş zamanı (Günl) (T)	Yer koordinatları	
		X	Y
1	1	3	3
2	2	2	5
3	3	4	9
4	5	6	3
5	6	2	1

Mantel 1 yönteminde hesaplamalar için kullanılan gösterimler:

Zaman farkları için

$$A_x = \sum X_{ij} = \sum T_k$$

$$B_x = \sum X_{ij}^2$$

$$D_x = \sum (T_k)^2$$

$$G_x = (\sum X_{ij})^2$$

$$H_x = \sum (T_k)^2 - \sum X_{ij}^2$$

$$K_x = G_x - 2B_x - 4H_x$$

$$L = 2B_x B_y$$

$$O = 4N_x H_y / (N-2)$$

$$P = K_x K_y / (N-2)(N-3)$$

$$Q = G_x G_y / (N-1)N$$

$$U = Z - EZ$$

$$b_{yx} = U / \left\{ B_x - \frac{G_x}{N(N-1)} \right\}$$

$$b_{xy} = U / \left\{ B_y - \frac{G_y}{N(N-1)} \right\}$$

T_k : X için i inci gözlemin $j=1,2,\dots,N$ permutasyonel ilişkilerinin sıra toplamları $k=1,2,\dots,N$.

T_l : Y için i inci gözlemin $j=1,2,\dots,N$ permutasyonel ilişkilerinin sıra toplamı $l=1,2,\dots,N$.

olarak formülleştirilmiştir (Mantel,1967).

Bu gösterimler ışığında, örnek verilerden elde edilen hesaplamaları sonuçları şu şekilde elde edilebilir.

Yer farkları için

$$A_y = \sum Y_{ij} = \sum T_l$$

$$B_y = \sum Y_{ij}^2$$

$$D_y = \sum (T_l)^2$$

$$G_y = (\sum Y_{ij})^2$$

$$H_y = \sum (T_l)^2 - \sum Y_{ij}^2$$

$$K_y = G_y - 2B_y - 4H_y$$

$$Z = \sum \sum X_{ij} Y_{ij}$$

$$R = L + O + P - Q$$

$$\text{VAR } Z = R / N(N-1)$$

$$EZ = A_x A_y / N(N-1)$$

$$z = \frac{Z - EZ}{\sqrt{\text{VAR } Z}}$$

$A_x = 48$	$A_y = 90.868$	$N = 5$
$B_x = 132$	$B_y = 480.0$	$Z = 210.636$
$D_x = 486$	$D_y = 1732.45$	$L = 126720$
$G_x = 2304$	$G_y = 8256.9934$	$O = 591156.4$
$H_x = 354$	$H_y = 1252.45$	$P = 237868.1135$
$K_x = 624$	$K_y = 2287.1934$	$Q = 951205.6395$
$R = 4358.874$		

$$\text{VAR}(Z) = 226.9437$$

$$\text{EZ} = 218.0832$$

$$z = \frac{210.636 - 218.0832}{(226.9437)^{1/2}} = -0.494$$

3.2.2.3.2. Mantel 2 Yöntemi

Mantel 2 yöntemi, Mantel 1 yönteminin istatistiksel teknik ve mantığıyla aynı olmakla beraber analizde kullanılan verilerin tersine çevrilmiş (evrik) X_{ij} ve Y_{ij} değerlerini ele alınmasından dolayı ayrıca ele alınarak incelenmiştir. Yer ve zaman aralıklarına genellikle bir ek sabit eklenerek tersine çevrilmesiyle elde edilen değerler kullanılarak t_{ij} ve d_{ij} değişkenleri analize esas alınmıştır.

$$t_{ij} = 1/X_{ij} + a, \quad d_{ij} = 1/Y_{ij} + b \quad \begin{array}{l} a=7 \text{ ve } 15 \text{ gün} \\ b=0.5 \text{ ve } 5 \text{ km.} \end{array}$$

Mantel 2 yönteminin uygulanmasında ek yer ve zaman sabitlerinin seçimlerinde yer ek sabiti için 0.5 km ve 5 km seçeneği ele alınmıştır. Zaman ek sabiti için ise 7 ve 15 gün seçilmiştir. Bu sabitlerin seçiminde, nedenleri açıkça bilinmeyen hastalıkların ülkemizdeki sosyo-kültürel nedenlerin etkisi ile tanı ve hastahaneye başvuruda olabilecek hataların bir hafta ile 15 günlük sürenin, yer içinse 500 metre ile 5 km lik hataların uygun seçimler olacağına karar verilmesi bu seçeneklerin (Glass-Mantel, 1969), (Glass-Mantel

Gunz-Spears,1971) ve Siemyatycki (1978) in denemelerinde ortalama eğilimler olarak seçilmesi göz önüne alınmıştır.

Evrik değerlerin elde edilmesiyle analizde izlenecek yol Mantel 1 yöntemiyle aynıdır.

Tablo 3.2 de verilen 5 olgunun $t_{ij}=1/X_{ij}$, $d_{ij}=1/Y_{ij}$ ek sabitsiz çevirmeleriyle elde edilen Mantel 2 yöntemi sonucu $z= -0.072$ dir.

Aynı verilerin $a=7$ gün, $b=0.5$ Km ek sabitleri kullanılarak Mantel 2 yöntemi analiz sonucu $z= -0.035$ bulunmuştur.

Yine Tablo 3.2 deki 5 olgunun Mantel 2 yönteminde $a=15$ gün, $b=5$ km sırasıyla zaman ve yer aralıklarına katılan sabitler eklenmesiyle bulunan evrik değerlerin analiziyle $z=194.6875$ çok büyük kümelenme test istatistiği elde edilmiştir.

IV - B U L G U L A R V E İ S T A T İ S T İ K S E L A N A L İ Z L E R

4.1. Türetilen verilerin analizine ilişkin bulgular ve istatistiksel analizler.

4.1.1. Knox Yöntemi Bulguları:

Knox yöntemi için yazılan program aracılığıyla türetilen verilerin rastgele ve koşullu denemeleriyle elde edilen çıktıları seçilen 1 Km/29 gün, 1 Km/59 gün, 2 Km/29 gün, 2 Km/59 gün kısıtlamalarıyla bu olguların kümelenmeleri araştırılmıştır. Türetilen verilerin X, Y, T koordinatları ile X ve EX değerleri çok yer alacağı için burada verilmemiştir. Tüm denemelerin $X, E(X)$ ve $VAR(X)$ değerleri ortalama ve standart hatalarıyla tablolarda gösterilmiştir.

Her deneme sonucu seçilen dört kısıtlama için z değerleri frekans dağılımı, ayrıca kümelenme istatistiği X'in görülme sayılarına göre z değerlerinin ortalama, standart sapma ve standart hataları ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Rastgele 100 olgudan oluşan 200 kez tekrarlı ($N=100, r=0, k=200$) deneme sonuçları Tablo 6.1 de verilmiştir.

Rastgele türetilmiş 100 lük 200 guruptan oluşan veri setinde, 1 Km. yer uzaklığı ve 29 günlük süre içinde kümelenmenin analizinde z değerlerinin 173 ünün -0.49 ile $+0.24$ arasında değişmiştir. Bunların önemlilik düzeyi çok düşük kalmıştır ($P>0.50$).

Tablo 6-1: Knox yöntemi ($N=100$, $r=0$, $k=200$) deneme sonuçlarında kısıtlamalara göre normal yaklaşım değerlerinin (z değerlerinin) frekans dağılımları (+)

$Z = \frac{X-EX}{\sqrt{VAR X}}$	Kısıtlamalar			
	1/29	1/59	2/29	2/59
-1.00	-	-	-	-
-0.75	-	-	1	-
-0.50	-	-	1	17
-0.25	5	64	100	89
-0,24-0	121	62	30	9
0- 0.24	47	47	-	-
0.25	-	-	-	-
0.50	-	-	-	-
0.75	-	-	-	1
1.00	-	-	-	6
1.25	-	-	-	10
1.50	-	-	2	11
1.75	-	1	2	8
2.00	-	1	4	7
2.25	-	-	4	1
2.50	-	3	11	5
2.75	-	1	7	7
3.00 +	27	21	38	29
TOPLAM	200	200	200	200

Bu kısıtlamada önemli kümelenme gösteren 27 grup $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenme olarak görülmüştür. 1/29 kısıtlamasında z değeri düzenli bir frekans dağılımına sahip değildir ve Standart normal dağılım göstermemektedir. Bu kısıt ta

(+) z değerinin -1 ve +3 arasında değişmesi nedeniyle Tablo 0.25 sınıf aralığına göre düzenlenmiştir. -0.25 ile +0.25 arasındaki 0.50 aralığı iki bölüme ayrılarak verilmiştir.

değerleri merkezde yığılmıştır. 200 gruptan yalnızca 27 grup önemli kümelenmeyi gösteren z değerleri vermiştir. Önemlilik oranı $P = 27/200 = \%13.5$ tir.

1 km/59 gün kısıtlaması için yine 173 grubun z değerleri -0.49 ile +0.24 arasında değişmiştir. 27 z değeri +3 ten daha büyüktür. Bu kısıtlamada da önemli grup oranı $P = 27/200 = \%13.5$ tir. Knox önemlilik test istatistiği, merkezde toplanmış ve standart normal dağılışı göstermemektedir.

2 Km/29 gün kısıtlaması için, z değerlerinin 136 sı -0.99 ile +1.96 arasında değişmektedir. 64 z değeri +1.96 dan daha büyük değerlere sahiptir. Bu kısıtlamada da z değeri standart normal dağılışı göstermemektedir. Rastgele verilerin 2 km ve 29 gün yer-zaman uzaklığı kısıtlamasında önemli kümelenme gösteren grup oranı $P=64/200 = \%32$ dir.

2 km/59 gün kısıtlamasında z değerlerinin 151 i -0.74 ile +1.96 arasında değişmiş 49 z değeri (%24.5) + 1.96 değerinden büyük olarak gerçekleşmiştir. Bu kısıtlamada önemlilik oranı $P=0.245$ tir.

($N=100$, $r=0$, $k=200$) denemesi için $X=0,1,2$ değerlerine göre Z değerlerinin ortalama ve standart hata değerleri tüm kısıtlamalar için Tablo 4.2 de verilmiştir.

1/29 kısıtlamasında Knox'un X istatistiğinin 0 değer alması durumunda (yer-zamanda kümelenmiş çiftin yokluğu) z değerleri ortalaması $\bar{z} = -0.1237$, Standart hatası $(SH_{\frac{z}{2}})=4.187 E-05$ bulunmuştur. 0, kümelenme için, bu gruplarda z -0.1236 ile -0.1238 arasında türdeş bir yığılma göstermektedir.

Aynı veri setinde aynı kısıtlamada $X=1$ için $\bar{z} = 5.916$

$SH_{\frac{z}{2}} = 0.115$ tir. $X=1$ durumunda Knox yöntemi $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenmeyi belirtmektedir. Knox yöntemi rastgele verilerde $1/29$ kısıtında 1 çiftin bulunmasını bile önemli kümelenme olarak nitelemektedir.

Tablo 4.2: Knox yöntemi ($N=100, r=0, k=200$) denemesinde $X=0,1,2,3$ değerlerine göre z değerlerinin değişimi.

Kısıt	X	n	$\overline{(EX)}$	SH_{ex}	\bar{z}	$SH_{\frac{z}{2}}$
1/29	0	173	0.0228	2.65E-06	-0.1237	4.187E-05
	1	24	0.035	1.95E-05	5.916	0.115
	2	3	0.069	2.68E-04	7.74	0.906
1/59	0	173	0.0454	1.05E-05	-0.1755	8.3E-05
	1	24	0.0722	8.19E-05	4.009	0.066
	2	3	0.126	2.86E-04	5.44	0.154
2/29	0	136	0.0895	1.19E-05	-0.2986	5.34E-05
	1	49	0.105	3.65E-05	2.9666	0.0116
	2	13	0.135	3.88E-05	5.172	0.0227
	3	2	0.1375	1.80E-03	8.1235	1.97
2/59	0	115	0.178	4.58E-05	-0.406	1.2424E-04
	1	56	0.211	1.13E-04	1.887	6.06E-03
	2	22	0.233	1.57E-04	3.854	0.0226
	3	7	0.302	8.65E-04	5.128	0.098

Knox yöntemi rastgele 100 verinin $n(n-1)/2$ mümkün çiftinden (4950 çift) $1/29$ kısıtlaması içinde hiç bir çiftin bulunmamasını öngörmektedir. 1 çiftin bu kısıtlama içinde gerçekleşmiş olması durumunda rastgele verilerde X in beklenen değeri (EX) in çok düşük olarak gerçekleşmesi önemlilik düzeyini artırmaktadır. $X=0$ iken ortalama $EX=0.0228$, $X=1$ için ortalama $EX=0.0348$

dir. Beklenen EX değerleri X değeri 0 dan 1 e yükselirken EX değeri aynı hızla büyümekte ve artış %1 düzeyinde kalmaktadır. VarX değerleri ise Knox yönteminin temel varsayımı olan Poisson yaklaşımından dolayı EX den düşük fakat ona çok yakın olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle $z = 1 - 0.0348 / (0.027)^{1/2} = 5.19$ yüksek bir önemlilik düzeyi oluşmaktadır ($P < 0.001$).

Aynı kısıtlamada $X=1$ in önemliliği Poisson yaklaşımı kullanılarak $m=0.0348$ olan bir dağılımda 1 ve daha fazla sayıda olgu bekleme olasılığı

$$P(x > 1) = 1 - \sum_{x=0}^1 \frac{m^x \cdot e^{-m}}{x!} = 0.0342$$

olarak gerçekleşmektedir.

$X=2$ için ise ortalama $EX=0.069$, standart hatası $=2.68 E-04$, $\bar{z} = 7.74$, $SH_{\bar{z}} = 0.906$ bulunmuştur.

Kısıtlama ölçüsü 1 Km/59 gün alındığında;

$X=0$ için ortalama $EX=0.0454$, $SH_{EX}=1.05 E-05$ olmaktadır. \bar{z} ise -0.1755 , $SH_{\bar{z}} = 8.3 E-05$ tir. Bu kısıtlamada $X=0$ için önemli kümelenme sözkonusu değildir.

$X=1$ için ortalama $EX=0.0722$, standart hatası $=8.19 E-05$, $\bar{z} = 4.009$, $SH_{\bar{z}} = 0.066$ bulunmuştur.

$X=2$ için ortalama $EX=0.126$, standart hatası $=2.96 E-04$; $\bar{z} = 5.44$, $SH_{\bar{z}} = 0.154$ tür. Kısıtlamada yer uzaklığı 1 Km de kalırken gün kısıtı 59 güne çıkarıldığında yine $X=1$ ve 2 gerçekleşmeleri $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenmeyi göstermektedir.

2 Km/29 gün kısıtlamasında ise;

X=0 için ortalama $EX=0.0895$, standart hatası=1.187
E-05 bu değerlerin test istatistiği $\bar{z} = -0.2986$, $SH_{\bar{z}} = 5.34$
E-05 bulunmuştur. Bu değerler önemli düzeyde değildir.

X=1 için, ortalama $EX=0.105$, standart hatası=3.65
E-05; $\bar{z} = 2.966$, $SH_{\bar{z}} = 0.0116$ dir.

X=2 için ortalama $EX=0.135$, standart hatası=3.88
E-05; $\bar{z} = 5.177$, $SH_{\bar{z}} = 0.0227$ dir.

X=3 için, ortalama $EX=0.1375$, $SH_{EX} = 1.8 E-03$; $\bar{z}=8.1235$,
 $SH_{\bar{z}} =1.97$ bulunmuştur.

Bu kısıtlama düzeyinde de Knox yöntemi, X=1,2,3 ger-
çekleşmeleri için ileri düzeyde önemli kümelenmeyi belirtmek-
tedir.

Rastgele türetilmiş verilerde 2 Km/59 gün kısıtlaması
ele alınarak yapılan analizde;

X=0 için, ortalama $EX=0.178$, $SH_{EX}=4.58 E-05$; $\bar{z}= -0.406$;
 $SH_{\bar{z}} = 1.24 E-04$ bulunmuştur.

X=1 için ortalama $EX=0.201$, $SH_{EX}=1.194 E-04$; $\bar{z}=1.887$,
 $SH_{\bar{z}} = 6.06 E-05$ değerleri elde edilmiştir.

x=2 için ortalama $EX=0.233$, $SH_{EX}=1.567 E-04$; $\bar{z} = 3.854$,
 $SH_{\bar{z}} = 0.0226$ değerleri,

X=3 için, ortalama $EX=0.3017$, $SH_{EX}= 8.65 E-04$, $\bar{z} = 5.128$,
 $SH_{\bar{z}} = 0.098$ değerleri elde edilmiştir.

Bu kısıtlamada 2 Km yer uzaklığı içinde ve 59 günlük
zaman aralığında, yer ve zamanda 1 komşu çiftin bulunması önem-
lilik açısından $p>0.05$ düzeyinde kalmaktadır. 10 yıllık bir za-
man diliminde 2 km lik yer uzaklığı ve 59 günlük zaman süresi
içinde 1 olgunun görülmesi rastgelelik koşulları içinde kabul
edilmiştir. 2 ya da 3 olgunun aynı kısıtlama içinde görülmesi

önemli olarak nitelenmiştir ($P < 0.001$).

Knox yönteminde, 2/59 kısıtlamasında, 1 olası çifti rastgelelik koşullarından ayrılış olarak nitelenememesi mantıksal açıdan Knox yönteminde uygun yer ve zaman ölçütünün 2 km ve 59 gün olabileceğini göstermektedir. EMM yaklaşımı da, yalnızca bir olgunun kümelenme yaptığığının kabul edilemeyeceğini, bu nedenle analizde 2 ve daha yukarı sayıda olguyla ilgilenilmesi gerektiğini kabul etmişlerdir (Ederer-Myers-Mantel, 1964).

Knox yöntemi için en uygun yer-zaman kısıtlaması 2 Km ve daha az yer uzaklığı/59 gün ve daha az zaman süresi (2/59) olarak kabul edilmesi uygundur.

Knox yöntemi, rastgelelik koşullarında sözü edilen 2 km/59 gün kısıtlaması içinde, 10 yıllık bir sürede, 100 olgudan ikisinin bu kısıt içinde bulunmasını önemli saymaktadır. Lösemi ve Lenfoma, Yarık damak-dudak, Down Sendromu gibi toplumda uzun bir zaman diliminde seyrek olarak görülen olgu setinde 2 olgunun bir arada görülmesinin önemli yer-zaman kümelenmesi sayılması doğal olarak karşılanabilir.

Örneğin, bir mahallede 59 gün içinde 2 olgunun birden görülmesi rastgelelik koşullarına uyum içinde kabul edilmemektedir. Knox yöntemi, bu durumu bir salgın olarak nitelenebilir.

($N=98$, $r=2$, $k=100$) koşullu denemesi için Knox yöntemi, kümelenme test istatistiği z nin frekans dağılımı 4 kısıtlamaya göre Tablo 4.3 te verilmiştir.

1/29 kısıtlamasında 100 grupta tüm olguların $P < 0.01$ düzeyinde önemli kümelenme gösterdiği saptanmıştır.

1/59 kısıtlamasında ise 100 grupta önemli z değeri veren grup oranı %99 dur. Bu kısıtlamada yalnızca 1 grupta z değeri +1.96 nın altında gerçekleşmiştir.

2/29 kısıtlaması için de önemlilik oranı yine %99 dur.

2/59 kısıtlamasında aynı verilerin önemlilik oranı %60a düşmektedir. Burada %40 gruptaki z değerleri +1.96 dan daha büyük değerler almıştır.

(N=98, r=2, k=100) denemesinde Knox yöntemi test istatistiği z nin dağılımı değişim genişliği +1 ile +10 arasında değiştiğinden standart normal dağılışa uygun bir frekans dağılımı göstermediğinden ayrıca bir test uygulayarak önemlilik düzeyi belirlenmesine gerek duyulmamıştır. Bu koşulda her kısıtlama arasındaki z lerin frekans dağılımları kendi aralarındaki iyi uyum (goodness of fit) için Kolmogorov-Smirnow çift-örneklem testi ile kontrol edilmiştir (Lindgreen, 1976), (Siegel, 1977).

1/29, 1/59, 2/29, ve 2/59 kısıtlamalarının z değerleri frekans dağılımları arasında birbirlerine göre önemli farklılık vardır ($P < 0.1$).

Kısıtlamada yer uzaklığı arttıkça ve zaman aralığı arttıkça Knox yöntemi test istatistiği (z) sol uçta önemli oranda yığılmaya neden olmaktadır. Bu, yer-zaman kısıtlama ölçütünü artırdıkça Knox yöntemi test istatistiği standart normal dağılışın merkezi limiti sıfıra doğru sol uç değerlere uzanarak normal eğri görünümüne dönüşebilecektir. Eğer, Knox yönteminde yer ve zaman uzaklıkları arttırılarak kısıtlamalar çoğaltılırsa Knox yöntemi önemli kümelenme gösterme niteliğini yavaş yavaş kaybedecektir.

Tablo 4.4: (N=98, r=2, k=100) koşullu denemesi Knox z istatistiğinin kısıtlara göre frekans dağılımı

z değeri(+)	Kısıtlamalar			
	<u>1/29</u>	<u>1/59</u>	<u>2/29</u>	<u>2/59</u>
1.00	-	-	-	2
1.25	-	-	-	13
1.50	-	-	1	16
1.75	-	1	-	9
1.96	-	-	-	1
2.00	-	6	8	10
2.25	-	5	12	4
2.50	-	7	13	5
2.75	1	9	11	5
3.00	2	8	7	4
3.25	4	2	8	2
3.50	2	9	1	3
3.75	10	15	5	4
4.00	2	1	4	1
4.25	7	-	3	4
4.50	7	3	3	-
4.75	4	-	-	4
5.00	10	15	2	3
5.50	15	12	5	4
6.00	-	1	4	2
6.50	3	2	4	2
7.00	6	2	2	1
7.50	10	2	1	-
8.00	8	-	-	1
8.50	3	-	2	-
9.00	2	-	2	-
9.50	-	-	1	-
10.00+	4	-	1	-

(+) N=98, r=2, k=100 koşullu denemesinde z değeri +1 ile +10 arasında değişim gösterdiğinden ilk 18 sınıf 0.25 aralıklar, daha sonra ki 10 sınıf 0.50 aralığıyla verilmiştir. Bu şekilde çok fazla sınıflı bir frekans tablosu ayrıntılı bilgi vermek amacıyla düzenlenmiştir.

(N=98, r=2, k=100) denemesinin X in aldığı değerlere göre EX ve z nin ortalama ve standart hatalarının durumu Tablo 4.4 te verilmiştir.

Tablo 4.4: (N=98, r=2, k=100) Knox denemesinde X, EX ve z değerlerinin birbirlerine göre değişimi

Kısıt	X	n	EX	SH_{EX}	\bar{z}	SH_z
1/29	1	90	0.0391	5.096E-06	5.62	0.1623
	2	7	0.0533	5.77 E-05	8.922	0.682
	3	3	0.083	1.893E-04	10.424	0.88
1/59	1	88	0.0766	2.006E-05	3.8335	0.017
	2	9	0.1854	3.168E-04	5.75	0.218
	3	3	0.1473	4.978E-05	7.402	0.115
2/29	1	74	0.1216	1.257E-04	3.0928	0.016
	2	20	0.119	1.04E -04	5.811	0.0685
	3	4	0.1343	3.38E -04	8.043	0.285
	4	2	0.145	1.296E-03	10.465	2.02778
2/59	1	65	0.202	7.817E-05	1.95	5.666E-03
	2	24	0.2344	3.05 E-04	3.925	0.034
	3	.8	0.225	3.73 E-04	6.071	0.087
	4	3	0.296	0.049	7.085	0.49

1/29 kısıtlamasında, X=2 için, ortalama EX=0.0533, $SH_{EX} = 5.77E-05$, $\bar{z} = 8.922$, $SH_z = 0.682$ ve X=3 için ortalama EX=0.083, $SH_{EX} = 1.89E-04$, $\bar{z} = 10.424$, $SH_z = 0.88$ bulunmuştur. Bu kısıtlamada genel önemlilik düzeyi $\bar{z} = 5.984$ $SH_z = 0.04$ dür. Ve önemlilik düzeyi $P < 0.001$ olarak bulunmuştur.

Aynı verilerin 1/59 kısıtlaması için elde edilen istatistikleri:

X = 2 için, ortalama $EX=0.0766$, $SH_{EX}=2.006 E-05$, $\bar{z} = 3.83$, $SH_{\bar{z}} = 0.017$ olarak saptanmıştır.

X = 3 için ortalama $EX=0.1473$, $SH_{EX}=4.98 E-05$, $\bar{z}=7.402$, $SH_{\bar{z}} = 0.115$ dir. Bu kısıtlama içinde önemlilik düzeyi $P<0.001$ dir.

2/29 kısıtlaması için elde edilen istatistikler:

X=2 için ortalama $EX=0.119$, $SH_{EX}=1.08 E-04$; $\bar{z} = 5.81$, $SH_{\bar{z}} = 0.0685$ tir.

X=3 için, ortalama $EX=0.13425$, $SH_{EX}= 3.38 E-04$; $\bar{z} = 8.04$ $SH_{\bar{z}} = 0.285$ tir.

X=4 için, ortalama $EX=0.145$, $SH_{EX}= 1.296 E-03$; $\bar{z} = 10.465$, $SH_{\bar{z}} = 2.028$ bulunmuştur.

2/59 içinse;

X=2 için, ortalama $EX=0.2344$, $SH_{EX}=3.05 E-05$; $\bar{z} = 3.925$, $SH_{\bar{z}} = 0.034$ tür.

X=3 için, bu değerler sırasıyla 0.225; 3.73 E-04; 6.0713; 0.087,

X=4 için, bu değerler sırasıyla 0.296; 0.049; 7.085; 0.49 bulunmuştur. Bu denemede X=1 ler sadece bir verinin kümelenme için yeterli olmayacağı varsayımının kabul edilmesi nedeniyle dikkate alınmamıştır. Tablo 4.4'ten de görülebileceği gibi 2/59 kısıtında X=1 için Z değeri 1.95 bulunmuş, $SH_{\bar{z}} = 5.66 E-03$ elde edilmiştir. Z nin %95 güven aralığı $1.95 \pm 5.66 \times 10^{-3} = 1.93$ ile 1.95 olarak bulunabilir. Bu durumda X=1 için normal yaklaşım 2 değerleri önemli kümelenme göstermektedir.

(N=97, r=3, k=100) denemesinde knox denemesinden elde edilen z istatistiğinin 4 kısıt için frekans dağılımı Tablo 4.5 te verilmiştir.

Tablo 4.5: (N=97, r=3, k=100) denemesi z değerlerinin 4 kısıtlama için frekans dağılımları tablosu.

z değeri(+)	K ı s ı t l a m a l a r			
	1/29	1/59	2/29	2/59
3	-	-	-	1
4	-	-	-	22
5	-	8	3	27
6	-	12	16	22
7	-	24	27	14
8	9	23	17	6
9	8	24	13	6
10	22	8	10	1
11	16	1	9	1
12	19	-	5	-
13	11	-	-	-
14	9	-	-	-
15	3	-	-	-
TOPLAM	100	100	100	100

(+) z test istatistik değerlerinin tümü $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenmeyi belirttiklerinden tabloyu genişletmemek amacıyla Tablo,1 sınıf aralığına göre düzenlenmiştir.

Bu denemede Knox yöntemi her kısıtlamada %100 önemlilik oranı vermektedir. Tüm kısıtlamalarda z değerleri $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenmeyi göstermektedir. Kolmogorov-Smirnow testine göre 1/29 kısıtlaması z frekans dağılımı, tüm diğer kısıtlama z frekans dağılımları ile $P < 0.01$ düzeyinde önemli farklılık göstermektedir.

Yalnızca 1/59 kısıtı z değerleri frekans dağılımı ile 2/29 z frekans dağılımı arasında önemli fark yoktur ($P > 0.05$).

Bu iki kısıt ile 1/29 ve 2/59 kısıtlaması z frekans dağılımları arasında $P < 0.01$ düzeyinde önemli farklılık vardır.

($N=97$, $r=3$, $k=100$) denemesinin X değerlerine göre; z ve EX istatistiklerinin ortalama ve standart hata değerleri Tablo 4.6 da verilmiştir.

1/29 kısıtlamasında;

X=3 için, ortalama $EX=0.0735$, $SH_{EX}=2.6 E-03$; $\bar{z}=11.265$, $SH_{\bar{z}} = 0.188$ bulunmuştur.

X=4 için, değerler ortalama $EX=0.0875$, $SH_{EX}= 7.678 E-03$; $\bar{z} = 13.639$, $SH_{\bar{z}} = 0.594$ dur.

Bu kısıtlamada X=5 için, ortalama $EX=0.1255$, $SH_{EX}=0.0195$; $\bar{z} = 13.512$, $SH_{\bar{z}} = 0.649$ dur.

1/29 kısıtlamasında, $r=3$ koşullu veri girişi için, tüm X değerlerinde $P < 0.001$ düzeyinde önemlilik gösteren z değerleri saptanmıştır.

1/59 kısıtlamasında X=3,4,5 için tüm z değerleri $P < 0.001$ düzeyinde önemli sonuçlar vermiştir. X değeri 3 den 4 ve 5 e doğru arttıkça EX değerleri ortalaması 0.144 ile 2.224 arasında değişirken z değerleri ortalaması 7.934 ile 10.273 arasında önemlilik düzeylerinde değişmiştir. X değeri artarken z değeri de önemli ölçüde artmıştır.

2/29 kısıtlamasında da X=3,4,5,6 için ortalama EX değerleri 0.1408 ile 0.213 arasında değişirken \bar{z} değeri 7.99 ile 14.263 değerleri arasında değişmiştir. Tüm X değerlerine ilişkin olasılık değerleri $P < 0.001$ düzeyinde önemliliğini korumuştur.

Tablo 4.6: (N=97, r=3, k=100) Knox yöntemi denemesinde X değerlerine göre EX ve z nin ortalama, standart hatası.

Kısıt	X	n	EX	SH _{EX}	\bar{z}	SH _z
	3	89	0.0735	2.6 E-03	11.265	0.188
1/29	4	9	0.0875	7.678 E-03	13.639	0.594
	5	2	0.1255	0.0195	13.512	0.649
	3	89	0.144	5. E-03	7.934	0.1386
1/59	4	9	0.158	0.01047	9.648	0.3896
	5	2	0.224	0.017	10.273	0.414
	3	72	0.1408	5.11 E-03	7.99	0.1686
2/29	4	25	0.1572	0.0108	10.173	0.337
	5	1	0.213	-	10.468	-
	6	2	0.177	0.04	14.263	3.083
	3	61	0.274	0.01	5.487	0.133
2/59	4	31	0.303	0.0174	7.03	0.224
	5	6	0.298	0.034	8.99	0.541
	6	2	0.314	0.047	10.405	0.867

2/59 kısıtlamasında da X=3,4,5,6 için ortalama EX değerleri ve \bar{z} değerleri küçük yer zaman kısıtlama değerlerindeki oranla daha düşük noktalarda kalırken yine $P < 0.001$ önemlilik düzeyini korumuştur. Ortalama EX değerleri 0.274 ile 0.314 arasında değişirken ortalama z değerleri 5.487 ile 10.405 arasında değişmiştir.

Tüm kısıtlamalarda EX değerlerinin X değerleri artışlarına oranla artış düzeyleri %1 den yukarı çıkmamıştır. Var X değerleri EX değerlerine yakın olarak bulunmuş ve artış oranları EX değerlerindeki artışlarla doğru orantılı olarak yavaş artmıştır. Buna rağmen z değerleri X değerinin her artışında %25 düzeyinde artarak önemlilik boyutları büyümüştür.

(N=96, r=4, k=100) ve (N=95, r=5, k=100) denemelerinin her kısıtlamaya göre z değerleri frekans dağılımları birlikte Tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.7: (N=96, r=4, k=100) ve (N=95, r=5, k=100) denemelerinin knox yöntemi sonuçları (+)

z değerleri	(N=96, r=4, k=100)				(N=95, r=5, k=100)			
	1/29	1/59	2/29	2/59	1/29	1/59	2/29	2/59
6	-	-	-	1	-	-	-	-
7	-	-	-	3	-	-	-	-
8	-	1	-	22	-	-	-	-
9	-	3	1	25	-	-	-	1
10	-	13	2	19	-	-	-	1
11	-	24	10	16	-	-	-	6
12	1	33	16	8	-	-	-	18
13	3	15	22	4	-	5	1	19
14	9	11	16	2	-	12	1	24
15	8	-	8	-	-	22	3	14
16	24	-	16	-	-	29	8	11
17	23	-	6	-	1	23	13	4
18	11	-	2	-	5	8	15	2
19	16	-	-	-	3	-	16	-
20	4	-	1	-	10	-	13	-
21	1	-	-	-	24	-	15	-
22	-	-	-	-	21	1	10	-
23	-	-	-	-	14	-	4	-
24	-	-	-	-	15	-	-	-
25	-	-	-	-	4	-	1	-
26	-	-	-	-	3	-	-	-
TOPLAM	100	100	100	100	100	100	100	100

(+) Bu denemede gerçekleşen z değeri +6 ile +26 arasında değişim göstermiştir. Kısıtlamalardaki farklılaşmayı ayrıntılı olarak vermek için tablodaki sınıf sayısı fazla tutulmuştur.

(N=96, r=4, k=100) denemesinde her kısıtlamadaki Z değerlerinin dağılımları arasındaki Kolmogorov-Smirnow(†) iki örneklem testine göre $P < 0.01$ düzeyinde önemli farklılık vardır. Tüm z değerlerinin önemlilik düzeyleri $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenmeyi belirtmektedir. 2/59 kısıtlamasında z değerleri diğer kısıtlara göre daha küçük değerlere (sola doğru) önemli oranda eğilim içindedir.

(N=95, r=5, k=100) denemesinde her kısıt için z değerleri frekans dağılımları arasında her biri için $P < 0.01$ düzeyinde önemli farklılık vardır. Yine bu koşulda Z değerleri çok ileri düzeyde ($P < 0.001$) önemli kümelenmeyi belirtmektedir.

Bu denemede de 2/59 kısıtlamasında z değerleri frekans dağılımı diğer kısıtların z değerleri frekans dağılımlarına göre küçük z değerleri vermiştir. 2/59 kısıtı diğer kısıtlamalara göre önemli düzeyde sola eğilim göstermektedir (Kolmogorov-Smirnow testine göre $P < 0.01$ önemli farklılık bulunmuştur).

(N=96, r=4, k=100) ve (N=95, r=5, k=100) denemelerinin EX ve z değerlerinin X değerinin değişimine göre ortalama ve standart hata değerleri sırasıyla Tablo 4.8 ve Tablo 4.9 da verilmiştir.

Her iki tablo'da da X değerleri 5 ten daha büyüktür. Ortalama EX değerleri 0.600 den küçük değerlerde kalmıştır. Tüm z değerleri $P < 0.001$ düzeyinde önemli kümelenmeyi belirtmektedir.

(†) Frekans dağılımları arasındaki farkı duyarlı olarak Kolmogorov-Smirnow testine göre belirlemek için sınıfların sayısı kümeleri olduğunca kısıtlamadan verilmiştir (Siegel, 1977).

Tablo 4.8: (N=96, r=4, k=100) denemesinde EX ve z değerlerinin X değerine göre ortalama ve standart hata değerleri

Kısıt	X	n	EX	SH _{EX}	\bar{z}	SH _Z
1/29	6	88	0.124	2.76E-03	17.072	0.184
	7	9	0.146	9.65E-03	18.313	0.628
	8	3	0.173	0.0143	19.029	0.747
1/59	6	88	0.240	5.24E-03	12.126	0.132
	7	9	0.289	0.02	12.896	0.476
	8	3	0.314	9.82E-03	13.992	0.2428
2/29	6	74	0.191	5.32E-03	13.674	0.201
	7	21	0.202	0.0116	15.537	0.433
	8	3	0.229	0.0210	16.417	0.7426
	9	2	0.233	0.0435	17.309	1.414
	6	66	0.371	0.01	9.603	0.147
	7	24	0.388	0.022	11.007	0.093
	8	7	0.394	0.0285	12.482	0.48
	9	3	0.454	0.057	13.086	0.854

Tablo 4.9: (N=95, r=5, k=100) denemesinde EX ve z değerlerinin X in değerlerine göre ortalama ve standart hataları.

Kısıt	X	n	EX	SH _{EX}	\bar{z}	SH _Z
1/29	10	88	0.203	5.90E-03	22.249	0.035
	11	9	0.217	0.0114	23.478	0.6367
	12	3	0.253	0.016	23.439	0.805
1/59	10	87	0.370	5.59E-03	16.220	0.02
	11	9	0.407	0.028	16.778	0.467
	12	4	0.460	0.0159	17.411	0.365
2/29	10	75	0.269	6.20E-03	19.074	0.23
	11	20	0.287	0.0641	20.714	0.532
	12	3	0.300	0.0144	21.386	0.629
	13	2	0.308	0.0495	23.379	1.943
2/59	10	68	0.507	0.0127	13.773	0.1797
	11	23	0.520	0.024	14.940	0.335
	12	7	0.553	0.036	16.992	0.522
	13	2	0.531	0.0525	17.528	0.965

Knox yöntemi $r=2,3,4,5$ de $X=2,3,4,5,\dots,13$ değerleri için olguları ileri düzeyde kümelenme eğilimi gösterdiğinden r değerini daha fazla arttırarak koşullu girişlere gerek görülmemiştir.

4.1.2. David-Barton Yöntemi:

David-Barton Yöntemi için yazılan program aracılığı ile her grupta $N=100$ olguyu içeren veri setinin yer koordinatları (X,Y) zaman koordinatı olarakta T zamanı türetilmiştir. Bu işlem k kez tekrarlanmıştır. David-Barton kümelenme istatistiğinin önemliliğinin test edilmesi için standart normal yaklaşım kullanılmıştır.

David-Barton Yönteminin koşullu veri girişlerindeki etkinliklerinin araştırılması için $r=2,3,4,5,6,7,8$ komşu olarak tanımlanan olguların X,Y ve T koordinatları keyfi olarak verilmiş, bu denemelerin her birinde gruptaki veri sayısının 100 olarak standartlaşması için her defasında $N-r$ kadar veri rastgele türetilmiştir ve bu işlemler k kez tekrarlanmıştır ($k=100,200$). Denemelerde N , rastgele türetilen olgu sayısını, r , koşullu veri girişleriyle elde edilen veri setlerinde komşu olarak verilen veri sayısını, k ise denemede grup sayısını belirtmektedir.

Rastgele türetilmiş ve koşullu veri girişleriyle elde edilen veri setlerindeki deneme sonuçlarında elde edilen Q kümelenme istatistiği değerleri frekans dağılımları toplu olarak Tablo 4.10 da verilmiştir.

($N=100, r=0, k=200$) denemesinde kümelenme istatistiği Q nun değişim genişliği $0.725-1.250$ değerlerini içermektedir.

Q değişkeninin frekans dağılışı, ($N=100, r=0, k=200$)

denemesi Q nun sıfır dağılışı olarak ele alınarak, bu frekans dağılışı ile $r=2,3,4,5,6,7,8$ koşulları için bulunan Q frekans dağılışıları Kolmogorov-Smirnow çift örneklem testi aracılığıyla karşılaştırılmıştır (Siegel,1977).

Tablo 4.10: David-Barton denemelerinden elde edilen Q değerleri nin frekans dağılımları (+)

Q	I. D U R U M								II. D U R U M			
	$N=$ 100	98	97	96	95	94	93	92	98	97	96	95
	$r=$ 0	2	3	4	5	6	7	8	2	2	2	2
	$k=$ 200	200	200	200	100	100	100	100	100	100	100	100
0.725	1	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-
0.750	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
0.775	-	1	-	3	2	4	1	1	-	1	-	-
0.800	1	-	3	3	1	3	1	2	1	2	2	3
0.825	3	1	2	5	3	5	6	5	3	5	2	4
0.850	7	1	5	5	3	4	4	3	4	2	4	9
0.875	11	11	9	12	5	5	9	8	5	8	4	14
0.900	13	13	11	15	7	10	12	12	8	15	9	12
0.925	11	21	19	20	13	11	12	17	13	14	11	16
0.950	32	27	22	24	11	19	16	11	18	14	11	15
0.975	21	33	28	27	19	13	12	9	11	11	17	12
1.000	24	27	35	39	12	7	8	14	11	14	9	4
1.025	19	29	27	16	9	11	12	13	12	6	13	6
1.050	30	15	15	14	4	4	2	3	8	6	14	4
1.075	16	8	9	10	6	1	4	-	4	2	3	-
1.100	7	6	9	4	3	3	-	-	2	-	-	-
1.125	2	5	4	1	1	-	-	-	-	-	-	-
1.150	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
1.175	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.200	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
1.225	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.250	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	200	200	200	200	100	100	100	100	100	100	100	100

(+) Ayrıntılı bilgi vermek amacıyla tabloda sınıf sayısının fazla olmasına kısıtlama getirilmemiştir.

Denemelerin uzun gösterimlerini kolayca ve kısaca belirtmek amacıyla rastgele türetilen veri sayılarına göre Q değerleri için Q_N gösterimi kullanılmıştır ($N=100, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92$).

Q_{100} ile Q_{98} frekans dağılımları arasında önemli bir farklılık yoktur ($P>0.05$). Q_{100} ile $Q_{97}, Q_{95}, Q_{94}, Q_{93}$ dağılımları arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$). Q_{100} ile Q_{92} dağılımı arasında $P<0.05$ düzeyinde önemli farklılık bulunmuştur. $\alpha=0.01$ alındığında bu önemlilik kaybolmaktadır. Farklılık dağılımın sol uçta ya da sağ uçta yoğunlaşmalarından değil Q_{92} 'nin dağılımının Q_{100} 'e oranla önemli düzeyde merkezde toplanmasından ileri gelmiştir. $Q_{98}, Q_{97}, Q_{96}, Q_{95}, Q_{94}, Q_{93}, Q_{92}$ nin frekans dağılımları ikişer ikişer Kolmogorov-Smirnow testi ile test edildiklerinde tüm frekans dağılımlarının birbirleriyle iyi uyum içinde oldukları saptanmıştır (tüm test sonuçlarında olasılık düzeyleri $p>0.05$ tir). Bu durum David-Barton (1966) tarafından ileri sürülen Q değerleri 0 değerlerine doğru eğilim gösterdikleri oranda önemli kümelenme belirtisi gösterdikleri varsayımı açısından bir normal yaklaşım olan z değerlerini de ($Z=Q-1/(\text{Var}Q)^{1/2}$) etkileyecektir.

Tüm denemelerden elde edilen kümelenme test istatistiği Z değerlerinin frekans dağılımları Tablo 4.11 de verilmiştir.

Denemelerden elde edilen Q değerlerinin, koşulların artırılmasına karşın, frekans dağılımlarında önemli farklılaşmaların ortaya çıkmaması nedeniyle, bu durumun seçilen komşu verilerin A^2 alanındaki konumlarının yerleşim yerlerinin merkezi yer koordinatlarına yakınlığının etkisiyle mi ortaya çıktığının denetlenmesi istenmiş ve seçilen yer boyutları içinde en küçük X ve en küçük Y

değerlerini içeren yeni bir koşullu veri seti oluşturularak buna II.DURUM adı verilmiş ve denemeler yeniden $r=2,3,4,5$ için tekrarlanmıştır.

II.DURUM için seçilen komşu olguların yer ve zaman koordinatları şu şekilde belirlenmiştir.

II.DURUM olgu setinin koordinat değerleri:

<u>Olgu No.</u>	<u>T(gün)</u>	<u>X(Km)</u>	<u>Y(km)</u>
1	2	12.222	15.555
2	3	12.221	15.554
3	4	12.219	15.553
4	5	12.218	15.552
5	6	12.217	15.551

İkinci durumda seçilen olguların zaman koordinatları I.durumdaki ilk 5 verinin aynıdır. Yalnızca yer koordinatları değiştirilmiştir. Bu koordinatların seçiminde rastgele verilerle uyuma olasılığı çok düşük olabilecek koordinatlar olmasına özen gösterilmiştir.

II.duruma ilişkin elde edilen Q değerleri Tablo 4.10 da verilmişti. Yine bu deneme sonuçları ile I.durumdaki koşullu deneme sonuçları iyi uyum için Kolmogorov-Smirnow testi ile ikili karşılaştırmalarla analiz edildiğinde 100 frekans dağılımı ile II.durum Q_{98} arasında önemli farklılaşma yoktur. ($P>0.05$). II.durumun Q_N değerleri ile karşılık gelen I.durum Q_N değerleri arasında önemli farklılıklar bulunamamıştır. Bu durum, kümelenmenin A^2 alanının yerine bağlı olmaksızın Q değerlerinin homojenlik gösterdiğini kanıtlamaktadır.

($N=100, r=0, k=200$) denemesi için Z değerleri -2.25 ile 1.25 arasında değişim göstermiştir.

Tablo 4.11: David-Barton denemelerinden elde edilen z değerleri frekans dağılımları.

z	N=	100	98	97	96	95	94	93	92	98	97	96	95
değeri	r=	0	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5
$\frac{r_i}{k}$ (*)	k=	200	200	200	200	100	100	100	100	100	100	100	100
-2.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-2.25	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-2.00	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
-1.75	-	2	2	1	1	1	-	1	-	-	-	-	1
-1.50	1	1	-	4	1	1	2	3	-	2	-	-	2
-1.25	4	-	3	5	2	9	3	4	3	4	3	9	-
-1.00	7	2	4	5	3	6	9	6	4	7	5	4	-
-0.75	12	15	13	15	9	6	10	9	6	6	6	16	-
-0.50	20	18	15	21	12	13	16	18	15	22	11	20	-
-0.25	32	34	23	26	14	22	19	18	17	17	14	15	-
(-0.24)-0	21	38	27	31	22	16	15	12	19	14	20	17	-
0-0.24	28	35	41	45	14	9	8	17	15	14	11	7	-
0.25	23	26	31	20	9	11	11	10	11	8	17	5	-
0.50	34	16	21	16	7	3	6	1	7	5	10	3	-
0.75	11	10	15	8	4	3	-	-	2	1	3	1	-
1.00	4	2	4	1	2	-	1	-	-	-	-	-	-
1.25	2	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
1.50	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	200	200	200	200	100	100	100	100	100	100	100	100	100

(*) Tabloda z değerleri 0.25 aralıkla dizildiğinden -0.25 ile +0.25 arasındaki aralığa düşen (0.50 lik bölümdeki) z değerleri (-0.24)-0 ve 0-(+0.24) olmak üzere iki sınıfta verilmiştir.

Bu koşulda, yalnız bir değer %95 güven limitlerinin dışında kalmıştır. Önemlilik düzeyi $1/200=0.005$ tir (önemlilik oranı %0.5). Bu durum, N=100 için David-Barton yönteminin olguların

türdeş bir dağılıma sahip olduklarını belirtmektedir. Bu deneme-
deki sonuçları standart normal dağılım ile karşılaştırmak için
Kolmogorov-Smirnow testi iyi uyum için kullanıldığında (Lindgren,
1976), (Siegel, 1977), David-Barton yönteminin normal yaklaşımında
 $0.01 < P < 0.05$ düzeyinde önemli farklılık gösterdiği gözlenmiştir.
 $\alpha = 0.01$ için David-Barton yöntemi z yaklaşımının asimtotik olarak
normal dağıldığı varsayılabilir.

Denemeleri daha basit olarak, $N =$ denemedeki rastgele tü-
retilen sayıyı belirtmek üzere z_N şeklinde gösterme uygun bulun-
muştur.

Z_{100} frekans dağılımını, David-Barton yönteminin sıfır
dağılışı olarak ele alınıp bu dağılışı, diğer şartlı $r=2,3,4,5,6,$
 $7,8$ komşu veri girişlerine ilişkin sonuçlarla iyi uyum için kar-
şılaştırıldığında; (Kolmogorov-Smirnow testine göre) Z_{100} frekans
dağılımı ile Z_{98} frekans dağılımı arasında önemli farklılık bulun-
mamıştır ($P > 0.05$).

Z_{100} ile Z_{97} frekans dağılımları karşılaştırıldığında önem-
li farklılaşma bulunmamış, aynı sonuç Z_{96} ile de yapılan karşılaştı-
tırmada da elde edilmiştir ($P > 0.05$).

Z_{100} sıfır dağılışı ile Z_{94} frekans dağılımı arasında
 $p < 0.01$ düzeyinde önemli farklılaşma gözlenmiştir. ($N=94, r=6, k=100$)
koşulunda Z değerlerinin değişim sınırları -1.875 ile $+0.875$ ara-
sındadır ve iki frekans dağılımı arasındaki farklılık Z_{94} frekans
dağılımının merkezde toplanma eğiliminden ileri gelmiştir.

Z_{100} ile Z_{92} frekans dağılımları arasında da 0.01 düze-
yinden daha küçük önemlilikte farklılaşma vardır. Bu farklılık da
 Z_{92} nin merkezde toplanma eğilimi göstermesindedir.

David-Barton(1966) göre, Q değeri 1 den sıfıra doğru uzaklaştıkça önemli kümelenmeyi belirtmesi varsayıldığından:

$$Z = Q-1/(\text{Var}Q)^{1/2}$$

$$Q-1 = z \cdot (\text{Var}Q)^{1/2}$$

$$Q = 1-z \cdot (\text{Var}Q)^{1/2}$$

özelliği dikkate alınarak Z değerlerinin-(eksi) değerleri kümeleme açısından bir değer taşıyacaktır. Bu nedenle tek yönlü bir test, kümelenmenin önemliliği için ölçüt alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Bunun için David-Barton yönteminde kümeleme istatistiğinin önemlilik sınırlarının belirlenmesinde $z = -1.6449$, $p=0.05$ olarak alınması gerekecektir(Lindgren,1976).

Bu Z değeri önemlilik sınırı olarak kabul edildiğinde her koşul için önemlilik oranları Tablo 4.12 de verilmiştir.

Tablo 4.12: David-Barton yöntemi sonuçlarının $z = -1.6449$ sınır değerine göre önemlilik oranları

DENEME	-1.645 değerini geçen z lerin sayısı	Önemlilik oranı
		$(\frac{1.645 \text{ i aşan } z \text{ değeri sayısı}}{k})$
N=100, r=0, k=200	1	0.005
N=98, r=2, k=200	2	0.01
N=97, r=3, k=200	2	0.01
N=96, r=4, k=200	1	0.005
N=95, r=5, k=100	1	0.01
N=94, r=6, k=100	1	0.01
N=93, r=7, k=100	0	0.0
N=92, r=8, k=100	3	0.03
N=98, r=2, k=100	0	0.0
N=97, r=3, k=100	0	0.0
N=96, r=4, k=100	0	0.0
N=95, r=5, k=100	5	0.5

David-Barton yöntemi denemelerinin hiç birinde gruplarda önemli kümelenme veren grup oranı %3'ün üstüne çıkmamıştır. $r=8$ yer ve zamanda kümelenmiş olarak düzenlenmiş verinin David-Barton yönteminde önemlilik düzeylerinin yüksek bir orana ulaşmamış olması kümelenmeyi açıklamada bu yöntemin duyarsız olduğunu göstermektedir.

Kümelendiği keyfi olarak sağlanan $r=2,3,4,5,6,7,8$ koşulları iki ayrı durumda incelendiğinden, David-Barton Z istatistiğinin merkezde toplanma eğilimi göstermesi ve denemede koşullu veri sayısı arttırıldıkça Z nin değişim genişliğinin daralması nedeniyle koşullu veri girişinin artırılmasına gerek olmadığı ortaya konmuş, ayrıca Knox yönteminde aynı veri girişlerinde $r=5$ için çok yüksek önemlilikte kümelenme gözlenmesi nedeniyle, denemelere devam etmeye gerek duyulmamıştır. II.Durum için denemelerde aynı eğilimin saptanması nedeniyle David-Barton yönteminde kümenin yer boyutlarının A^2 alanının hangi kesiminde olursa olsun belirgin olarak Q ve Z değerlerinde değişmelere neden olmaktadır.

David-Barton yönteminde kümelenmenin ortaya çıkarılmasında, tanımlanan 100×100 boyutlu 10000 m^2 lik bir coğrafik bölgede 3650 günlük bir zaman süresindeki olguların sayısının etkisini araştırmak üzere tek grupluk $N=50, 500$ ve 1000 rastgele olgunun X,Y,T boyutlarını türeterek analizler yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.13 te verilmiştir.

Türetilen olgu sayısı, aynı A^2 alanı boyutlarında artırılmasına karşın kümelenmenin önemliliğini belirleyen z değerlerinde önemli olmaya doğru eğilim görülmüştür. Bu, T zaman süresinde sıklıkla görülen olayların yer-zaman kümelenmesine David-Barton yönteminin

N sayısı artırılınca rastgele verilerin bile önemli kümelenme olarak belirtilmesine neden olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.13: Çeşitli N sayıda türetilmiş veri setlerinde David-Barton yöntemi sonuçları

N	\bar{X}_T	\bar{X}_X	\bar{X}_Y	n	Q	VARQ	α	β	
50	69.1	49.933	51.742	21	0.930	0.022	15.3	10.56	-0.1678
500	7.274	51.128	50.943	177	0.963	7.05E-05	5942	3238.0	-4.406
1000	3.639	49.639	50.677	398	1.0276	9.9E-05	3663	2416	3.168

Ayrıca , David-Barton yönteminde deneysel zaman kümelenmelerini belirlemede kullanılan \bar{X}_T ölçütünün teste etkisini araştırmak amacıyla N=100 denemesi için gelişigüzel \bar{X}_T ler seçilerek yeniden analiz yapılmıştır. Bulgular Tablo 4.14 te verilmiştir.

Tablo 4.14: N=1000 için David-Barton yönteminin seçilen \bar{X}_T seviyelerine göre analiz sonuçları.

\bar{X}_T	n	Q	VARQ	α	β	Z
3.639 (+)	398	1.0266	9.91E-05	3663	2416	3.168
5.0	214	1.0143	1.06E-05	58565	15871	3.39
10.0	48	1.013	1.05E-06	955451	55667	12.686
20.0	5	1.0024	4.03E-07		9211	3.78
30.0	1	1.0000	0.0	998	0	0.0

(+) Verilerin gerçek zaman koordinatları ortalaması.

Değişik \bar{X}_T alınmasıyla N=1000 rastgele verinin analizinde Q değerleri 1'den büyük çıkmış ve sağ uçta bir önemlilik belirlenmiştir. VarQ değerlerinin değişimine bağlı olarak artı uçta bir önemlilik saptanmıştır. David-Barton(1966) a göre 1 den büyük Q değerlerinin dikkate alınmaması gerektiğinden bu ayırım yine etkin olarak kabul edilmeyecektir.

Diyarbakır'da 1970-1979 yılları arasında saptanan Lösemi ve Lenfoma olgularının gelişi güzel zaman ortalaması dikkate alınarak David-Barton yöntemi analizi sonuçları Tablo 4.15 ve Tablo 4.16 da sırasıyla verilmiştir.

Tablo 4.15: Diyarbakır'da 1970-1979 yılları arasında saptanan 90 Lösemi olgusunun seçilen farklı \bar{X}_T ölçülerine göre analiz sonuçları.

\bar{X}_T	n	Q	VARQ	α	β	Z
39.233(+)	32	0.992	0.00477	88.4	47.25	-0.115
5.0	79	1.34	0.1703	3.39	2.4	-0.823
10.0	67	1.257	0.0285	2.084	5.98	-1.52
20.0	53	1.086	0.0134	12.495	17.56	-0.742
30	40	1.065	0.0075	41.51	32.38	-0.75
50	21	0.975	0.0028	213.9	62	-0.282
75	14	0.9746	0.00367	196.69	33.815	-0.098
100	10	0.964	0.00235	343.55	38.65	-0.1914
125	9	0.970	0.00186	444.115	43.86	-0.569
150	3	0.9976	0.000327	2918.38	67.09	-0.124
175	1	1.0	0	88	0	0

(+) Gerçek zaman koordinatları ortalaması.

Tablo 4.16: Diyarbakır'da 1970-1979 yılları arasında 174 Lenfoma olgularının seçilen farklı \bar{X}_T ölçülerine göre analiz sonuçları.

\bar{X}_T	n	Q	VARQ	α	β	Z
20.718(+)	71	0.9805	0.00257	137.4	93.4	-0.385
5.0	127	0.949	0.0148	4.7	12.66	-0.419
10.0	100	0.9099	0.00691	26.05	43.85	-1.084
20.0	71	0.980	0.00257	137.4	93.37	-0.394
30.0	39	0.980	0.00075	811.24	228.35	-0.73
50.0	16	0.979	0.00020	4216.5	400.3	-1.49
75.0	5	0.988	6.63E-05	2.63E-05	6219.95	-1.474
100.0	3	0.9917	7.88E-05	12401	145.04	-0.935
125.0	3	0.9917	7.88E-05	12401	145.04	-0.935
150.0	2	0.9999	3.89E-05	25394	147.64	-0.016
175.0	1	1.0000	0.0	172	0.0	0.0

(+) Verilerin gerçek zaman koordinatları ortalaması

Diyarbakır ili yerleşim yerlerinde saptanan lösemi ve lenfoma verilerinin analizinde seçilen \bar{X}_T değerlerine göre kümelenmenin hiç bir seçenekte önemli olmadığı bulunmuştur.

David-Barton yöntemi bulaşıcı hastalıklar olarak bilinen ve toplumda yoğun olarak saptanan hastalıkların yer-zaman kümelenmesi analizinde kullanılabilecek bir yöntem olması düşünülebilir. Fakat bu tip olguların analizinde de tümüyle önemli kümelenme verebilecek bir test olarak görülmektedir. Rastgele 500 verinin analizinde ve 1000 rastgele türetilmiş verinin analizinde David-Barton yönteminin geçerliliği konusunda iyimser olmamak gerekir. Bu yalnızca bir gruptur. Grup sayısı $k=100, \dots, 200$ artırıldığında eğilimin hangi boyutlara ulaşacağını araştırılması gerekir.

4.1.3. Mantel 1 Yöntemi:

Mantel 1 yöntemi ile yer ve zamanda rastgele türetilmiş ve yer ve zamanda kümelenmiş olarak tanımlanan $r=2, 3, 4, 5$ olgunun kümelenmesini araştırmak amacıyla Mantel regresyon yaklaşımının çevirmesiz veriler için yazılan programdan yararlanılmıştır.

Program çıktılarında Mantel Z kümelenme istatistiği (MZ) kümelenmenin bir ölçütü olarak alınmıştır. Yine Mantel(1967) de simetrik olgularda MZ nin sıfır dağılımının türetimi esaslarından yararlanılarak MZ nin beklenen değeri (EZ) elde edilmiştir. Yine kümelenmenin önemliliğini test etmede yararlanılacak MZ nin varyansı (VAR Z), türetilmiştir.

Olguların yer-zaman kümelenmelerinin önemliliğinin testinde standart normal yaklaşım (z) denenmiştir. $N=100$ rastgele ve koşullu verilerden elde edilen MZ, EZ, VAR Z, değerleri $A \times 10^5$ ten

daha büyük değerlere ulaştığından bu değerlerin frekans dağılımları verilmemiştir (A sayısı 5 ve 6 rakamı bir tam sayıdır).

Mantel 1 yöntemi için bilgisayar zamanının, üretim çalışmalarını için 8 saat gibi çok yüksek zaman boyutlarına ulaşması ve $r=0,2,3,4$ ve 5 denemelerinden elde edilen z değerleri frekans dağılımlarının r değeri artmasına karşın değişim genişliğinin gittikçe daralarak önemsiz limitlerde kalması nedeniyle denemeler $r=5$ te kesilmiştir.

Mantel 1 yer-zaman kümelenmesinin önemliliğinin belirlenmesinde z değişkeni $z=(MZ-EZ)/(VAR Z)^{1/2}$ hesaplamasıyla elde edilmiştir.

Rastgele ve koşullu verilerin analizinden elde edilen z değerleri frekans dağılımları Tablo 4.17 de toplu olarak verilmiştir.

($N=100$, $r=0$, $k=113$) rastgele türetilmiş verilerin X, Y ve T koordinatlarından oluşan deneme sonuçlarının z değerleri frekans dağılımının standart normal dağılım olasılık değerlerine uygunluğu, yapılan Kolmogorov-Smirnow testi ile kontrol edilmiş, Mantel 1 z_{100} frekans dağılımının standart normal dağılıma uyduğu ($P>0.05$) ve Mantel'in z yaklaşımının doğruluğu saptanmıştır. Mantel z_{100} frekans dağılımında ± 1.96 z değerlerinin dışında kalan önemli kümelenme gösteren grup sayısı 8 olarak bulunmuştur. Genel önemlilik oranı $8/113 = \% 7.07$, $p=0.0707$ olarak gerçekleşmiştir.

($N=98$, $r=2$, $k=100$) denemesinin z frekans dağılımını, hem Mantel yaklaşımının standart (sıfır) dağılımı olarak ele alınan ($N=100$, $r=0$, $k=113$) denemesi z frekans dağılımı ile ve standart normal dağılım olasılık değerleri ($k=113$ için hesaplanan frekanslardan elde edilen kümülatif frekans dağılımı) ile Kolmogorov-Smirnow testi ile yapılan iki ayrı karşılaştırmaya göre, $p<0.01$

düzeyinde önemli farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 4.17: Mantel 1 denemelerinden elde edilen z değerlerinin frekans dağılımları. (+)

z değeri	N=100	N=98	N=97	N=96	N=95
	r=0	r=2	r=3	r=4	r=5
	k=113	k=100	k=100	k=100	k=100
-3.00	-	1	-	-	-
-2.75	-	-	1	-	-
-2.50	1	1	-	1	1
-2.25	-	2	2	2	2
-2.00	-	5	3	9	10
-1.75	2	6	8	8	6
-1.50	4	8	6	3	4
-1.25	3	5	10	4	7
-1.00	4	6	10	12	12
-0.75	9	14	8	6	8
-0.50	13	9	10	11	11
-0.25	9	5	8	12	13
0-(-0.24)	7	12	4	10	8
0-(+0.24)	12	6	10	9	6
+0.25	7	5	4	8	6
+0.50	13	6	5	2	3
0.75	7	3	4	-	-
1.00	3	-	1	1	2
1.25	7	1	-	1	1
1.50	2	3	4	1	-
1.75	4	1	1	-	-
2.00	1	-	-	-	-
2.25	2	1	-	-	-
2.50	2	-	-	-	-
2.75	-	-	1	-	-
3.00	-1	-	-	-	-
TOPLAM	113	100	100	100	100

(+) Sıfır dağılımlarda Z'nin değişim aralığı ± 3 olarak alınmış sınıflandırma 0.25 sınıf aralığına göre düzenlenmiştir.

Ayrıca, Kolmogorov-Smirnow testinde en büyük farkın $(D_{\max}) X^2$ ile kontrolü $|X^2 = 4 D^2 \{ (n_1 n_2) / (n_1 + n_2) \}|$, (Siegel, 1977) sonucunda farklılığın $P < 0.01$ düzeyinde önemli olduğu ($X^2=13.67$, $SD=2$, $P < 0.01$) saptanmıştır. Analizlere göre, ($N=98$, $r=2$, $k=100$) koşulu frekans dağılımı hem ($N=100$, $r=0$, $k=113$) koşulu frekans dağılımına hem de standart normal dağılım olasılık değerlerine göre önemli oranda merkezde toplanma eğilimi göstermiştir.

($N=98$, $r=2$, $k=100$) koşulunda %95 olasılıkla ± 1.96 z değerinin dışında kalan önemli grup sayısı 11 olarak gözlenmiştir. Bu koşulda Mantel testi; iki olgunun kümelenmesini sadece %9 düzeyinde önemli kümelenme olarak vermiştir. Mantel 1 yönteminde koşulların frekans dağılımlarının birbirleriyle olan uyum ya da uyumsuzluklarını ortaya koymak için Kolmogorov-Smirnow testiyle elde edilen sonuçlar kolaylık amacıyla toplu olarak Tablo 4.18 de verilmiştir.

($N=97$, $r=3$, $k=100$) koşulu Z değişkeni frekans dağılımının ($N=100$, $r=0$, $k=113$), ($N=98$, $r=2$, $k=100$) ve ($N=96$, $r=4$, $k=100$) ($N=95$, $r=5$, $k=100$) koşulları ve standart normal dağılım olasılıklarıyla karşılaştırılmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 4.18: Mantel 1 yöntemi frekans dağılımlarının birbirleri ve standart normal (SND) dağılışı ile karşılaştırmalarının önemlilik düzeyleri tablosu.

	SND	Z ₁₀₀	Z ₉₈	Z ₉₇	Z ₉₆	Z ₉₅
SND	P=1	P>0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
Z ₁₀₀		P=1	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
Z ₉₈			P=1	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Z ₉₇				P=1	P>0.05	P>0.05
Z ₉₆					P=1	P>0.05
Z ₉₅						P=1

Tablo 4.18 den de izleneceği gibi, Mantel 1 yöntemi Z_{98} , Z_{97} , Z_{96} ve Z_{95} frekans dağılımlarının tümü Z_{100} ve SND den önemli düzeyde farklılık göstermektedir ($P < 0.01$). Fakat koşullu girişlere ilişkin Z frekans dağılımları arasında ($r=2,3,4$ ve 5) önemli farklılık bulunmamıştır. Mantel yöntemi kümelenmiş olarak verilen bu veri setlerine duyarlılık göstermemiş ve koşulların z dağılımları arasında farklılık oluşmamıştır. Z_{100} ve SND olasılık dağılımından bu koşulların farklılığı, koşulların z frekans dağılımlarının önemli olarak merkezde toplanmalarından ileri gelmektedir.

Mantel 1 yöntemi denemelerinde ± 1.96 değerinin dışında kalan z değerleri içeren grup sayıları ve önemlilik oranları Tablo 4.19 da verilmiştir.

Tablo 4.19: Mantel 1 yönteminde denemelerde önemli z değeri veren grup sayıları ve önemlilik oranları.

DENEME	± 1.96 nın dışında kalan z değeri sayısı	Toplamda önemlilik oranı (%)
$N=100, r=0, k=113$	8	%7.07
$N=98, r=2, k=100$	11	%11.0
$N=97, r=3, k=100$	11	%11.0
$N=96, r=4, k=100$	13	%13.0
$N=95, r=5, k=100$	13	%13.0

Mantel 1 yöntemi bir hafta içinde ve 100 metreden daha az bir aralıkta 5 olgunun (örneğin, 1 evde ya da apartmanda) 10 yılda 100 kez yinelenen bir olayda, birlikte görülmesini yalnızca %13 düzeyinde önemli olarak nitelemiştir.

Mantel 1 yöntemi, rastgele verilerde %7.07 düzeyinde önemlilik oranı verirken, koşullu denemelerde bu oran %11 ile

13 arasında gerçekleşmiştir. z frekans dağılımlarının koşullu denemelerde merkezde toplanma eğilim göstermesi ve önemlilik oranlarının çok düzeyde kalması nedeniyle ve Knox yönteminin bu denemelerde yüksek düzeyde önemlilik belirtmesi nedeniyle, koşulları artırarak denemelere devam etmeye gerek görülmemiştir.

Mantel yöntemi yer-zaman kümelenmesinin araştırılmasında mutlak yer-zaman değerlerini ele alarak analizde güçlü bir test görünümünde değildir.

4.1.4. Mantel 2 Yöntemi:

Bu yöntem, olgular arasındaki yer ve zaman farklarının evrik değerlerinin alınmasıyla analizini amaçlıyan, Mantel 1 yönteminin tüm aşamalarını içeren bir yöntemdir. Evrik değerlerin alınmasında yer ve zaman farklarına birer ek sabit değer eklenerek hesaplamalar yapılmıştır.

Mantel 2 yöntemi, Mantel 1 yönteminin analiz ettiği X_{ij} ve Y_{ij} değerlerini t_{ij} ve d_{ij} değişkenlerine dönüştürerek analiz etmektedir. $t_{ij}=1/(X_{ij}+a)$, $d_{ij}=1/(Y_{ij}+b)$ değerleri elde edilerek Mantel 1 yöntemindeki aynı yol izlenerek analiz başırlır.

Mantel 2 yöntemi ile (N=100, r=0, k=100) denemesinde yer sabiti olarak 0.5 Km, zaman sabiti olarak 7 gün seçimiyle $t_{ij}=1/X_{ij}+7$, $d_{ij}=1/Y_{ij}+0.5$ şeklinde tanımlanan değişkenlerin analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda, 50-69 değişim aralığında Mantel 2 Z test istatistiği elde edilmiştir.

<u>z</u>	<u>f</u>		
50-59	68	$\bar{z} = 59.336,$	
60-69	32	$SH_{\frac{z}{2}} = 0.013$	değerleri elde
<u>TOPLAM</u>	<u>100</u>		edilmiştir.

Aynı verilerin Mantel 1 yöntemine göre analizinde (çevirmesiz verilerin analizi) $\bar{z} = 0.140$, $SH_{\bar{z}} = 1.165$ bulunmuştur (Bu sonuçlar Mantel 1, (N=100, r=0, k=113) denemesinin ilk 100 grubunun Z değerlerinden hesaplanmıştır).

Tersine, çevirme işleminden önce yer ve zaman uzaklıklarına a=15 gün ve b=5 Km sabitleri eklenerek elde edilen, $t_{ij}=1/(X_{ij}+15)$, $d_{ij}=1/(Y_{ij}+5)$ verilerinin analizi (N=100, r=0, k=85) denemesiyle yapılmıştır. Test istatistiği olarak $\bar{z}=43.83$, $SH_{\bar{z}} = 0.83$ değerleri elde edilmiştir. Aynı verilerin k=85 için Mantel 1 yöntemine göre ortalama test istatistiği değeri $\bar{z}=0.15$ $SH_{\bar{z}} = 1,17$ bulunmuştur.

Mantel 2 yöntemi rastgele türetilmiş verilerde çok yüksek z değeri vermiştir. a ve b sabitlerinin değişimi ile bu değerlerde çok büyük değişimler gözlenmektedir. Aynı verilerin Mantel 1 yöntemine göre analiz sonuçları z frekans dağılımı, standart normale uygunluk gösterirken, Mantel 2 yönteminde çok yüksek z değerleri ortalaması elde edilmiştir. Bu nedenle, evrik değerler üzerinden yapılan analiz sonucu bulunan test istatistiği z nin, önemliliği için standart normalin kullanılamıyacağı, çünkü Mantel 2 z test istatistiğinin standart normal dağılış göstermediği, bu test sonuçlarının değerlendirilmesi için sıfır dağılımının elde edilmesi ve değerlendirme için bu dağılış güven limitlerinden yararlanılabileceği belirtilebilir.

Mantel 2 yönteminin standart normal dağılışla ilişkisi olmıyan bir z test istatistiği vermesi, a ve b sabitlerinin düzeylerine göre farklılıklar göstermesi nedeniyle sıfır dağılışın elde edilmesi ve koşullu veri girişlerinde duyarlılığın araştırılması gerekebilir.

Pratik anlamda, hipotez testlerinin değerlendirilmeleri standart normal dağılıma yaklaşımlarla yapılmasının yaygınlığı nedeniyle standart normal yaklaşımla bağdaştırılamayan Mantel 2 yönteminin irdelenmesi ele alınmamıştır. Mantel (1967), Glass-Mantel-Gunz-Spears(1971), Siemyatycki(1978) tersine çevirme ile yapılan analiz sonuçlarını yine standart normal dağılım limitleriyle değerlendirme eğilimi göstererek verilerin önemlilik düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir.

4.1.5. Diyarbakır Lösemi olguları

Bu bölümde Diyarbakır'da 1.1.1970 ile 31.12.1979 tarihleri arasında gözlenen lösemi olguları ele alınmıştır. Diyarbakır'da bu süre içinde özel, tüzel, kamu ve üniversite hastahanelerinin çeşitli kliniklerinde yatarak ya da ayakta tanı ve sağıtımı yapılmak üzere başvuran hastalar arasında 288 lösemi olgusu saptanmıştır. Bunların 163 ü (%56.6) erkek, 125 i (%43.4) kadındır. Bu hastaların %38 inin yerleşim yeri (%47.92) köy, 150 sinin (%52.08) yerleşim yeri kent olarak bulunmuştur.

Bu hastalardan yerleşim yerleri (devamlı olarak oturdukları) Diyarbakır ili sınırları içinde bulunan hasta sayısı 90'dır.

Hastaların sayı ve açık adreslerinin elde edilmesinde hasta kayıtlarından yararlanılmış, elde edilen bulgular Çobanoğlu Yıldırım-Göral (1977), Kalfa(1979) ile kontrol edilmiş ve gerekli düzeltmeler yapılmıştır.

Diyarbakır ili lösemi olgularının yaş, cins ve yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo 4.20 de verilmiştir.

Tablo 4.20: Diyarbakır ili Lösemi olgularının yaş, cins ve yerleşim yerlerine göre dağılımı.

Yaş Grubu(YIL),	ERKEK		KADIN		TOPLAM		TOPLAM	
	KÖY	KENT	KÖY	KENT	ERKEK	KADIN	KÖY	KENT
-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-4	-	7	1	2	7	3	1	9
5-9	1	3	1	1	4	2	2	4
10-14	3	1	1	2	4	3	4	3
15-19	4	5	1	4	9	5	5	9
20-24	2	-	2	2	2	4	4	2
25-29	3	-	4	2	3	6	7	2
30-34	2	-	3	1	2	4	5	1
35-39	2	2	2	1	4	3	4	3
40-44	2	1	5	4	3	9	7	5
45-49	3	-	-	2	3	2	3	2
50-54	-	1	1	-	1	1	1	1
55-59	-	1	-	1	1	1	-	2
60-64	-	1	-	2	1	2	-	3
65-69	-	1	-	-	1	-	-	1
70-74	-	-	-	-	-	-	-	-
75-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	22	23	21	24	45	45	43	47
TOPLAM	45		45		90		90	

Diyarbakır'da saptanan 90 lösemi olgusunun 45i erkek (%50.0), 45 i (%50.0) kadındır. 43 hastanın yerleşim yeri(%47.78) köysel alan, 47 sinin yerleşim yeri (%52.22) kentsel alandır.

Araştırma süresi içinde ilk saptanan lösemi olgusu 16.3.1979 tarihinde olmuştur. Son lösemi tanısı ise 4.12.1979 dur.

Lösemili hastaların saptanma zaman ve yerleşim yerlerine ilişkin yer ve zaman koordinatları Tablo 4.21 de verilmiştir.

Diyarbakır lösemi olgularının yıllara ve aylara göre dağılımı Tablo 4.22 de verilmiştir.

Tablo 4.21: Diyarbakır 1970-1979 yılları 90 lösemi olgusunun yer ve zaman koordinatları (T,X,Y) (+)

Olgu No	T(gün)	X(Km)	Y(Km)	Olgu No	T	X	Y
1	0	45.4	21.4	46	2225	78.2	58.8
2	35	49.2667	21.311	47	2226	5.9	32.7
3	178	21.4	28.5	48	2263	67.4	21.9
4	245	79.4	49.2	49	2266	41.0	43.1
5	373	78.9	21.9	50	2276	23.8	30.7
6	389	85.86	45.2	51	2318	78.9	21.9
7	500	49.933	21.111	52	2344	12.4	27.7
8	670	67.4	21.9	53	2377	50.427	21.130
9	698	71.0	55.0	54	2399	77.9	33.7
10	832	61.5	20.7	55	2405	78.2	37.9
11	866	50.122	20.478	56	2412	12.2	36.7
12	902	67.4	21.9	57	2467	62.3	54.0
13	956	54.6	1.4	58	2496	49.85	21.25
14	990	49.722	20.988	59	2499	49.0733	21.142
15	998	62.3	54.0	60	2513	50.24	21.601
16	1136	49.377	21.466	61	2533	30.8	41.0
17	1190	66.2	16.5	62	2541	49.924	21.242
18	1285	14.0	21.4	63	2558	17.2	50.1
19	1323	50.076	21.044	64	2567	79.0	40.0
20	1456	17.1	35.1	65	2594	50.373	21.022
21	1500	80.3	42.9	66	2607	49.9777	21.5
22	1570	71.9	20.7	67	2667	50.44	21.6088
23	1612	49.6	23.3	68	2835	18.2	27.3
24	1660	80.6	39.1	69	2858	50.45	21.55
25	1665	49.95	21.111	70	2929	85.4	42.2
26	1676	49.779	21.171	71	2934	26.4	38.0
27	1693	49.790	21.375	72	2964	50.204	21.107
28	1722	49.778	21.223	73	2969	50.178	21.3867
29	1749	27.9	34.0	74	2996	14.3	28.8
30	1752	51.147	21.202	75	3041	50.0333	21.031
31	1764	48.5	25.9	76	3060	72.0	53.6
32	1800	50.373	21.227	77	3083	69.9	42.7
33	1808	63.0	54.4	78	3089	80.6	39.1
34	1897	49.051	21.5	79	3131	80.6	39.1
35	1915	39.4	44.0	80	3151	49.649	21.422
36	1917	74.2	20.0	81	3156	49.85	20.9267
37	1925	49.967	20.86	82	3156	51.4	47.4
38	1948	55.1	16.8	83	3163	40.1	39.2
39	1986	50.9	5.4	84	3170	50.422	21.1777
40	2000	78.2	58.8	85	3191	46.0	18.9
41	2065	49.011	21.473	86	3241	78.3	58.9
42	2073	49.19	21.258	87	3256	49.9889	21.233
43	2159	55.2	16.8	88	3301	73.3	26.5
44	2179	50.458	21.567	89	3434	78.3	58.9
45	2224	50.335	21.3	90	3531	66.7	49.0

(+) Yer koordinatlarının bulunmasında MTA Enstitüsünden sağlanan ayrıntılı il ve şehir içi harita ve krokilerinden yararlanılmıştır.

Tablo 4.22: Diyarbakır lösemilerinin aylara ve yıllara göre dağılımı.

AYLAR	ARAŞTIRMA PERİODU (YILLAR)										
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	Toplam
OCAK	-	-	1	-	-	3	-	2	2	-	8
ŞUBAT	-	-	1	-	-	1	1	1	-	2	6
MART	1	1	-	-	1	1	1	3	-	-	8
NİSAN	1	1	-	-	-	-	3	1	2	1	9
MAYIS	-	-	-	1	1	-	-	2	2	-	6
HAZİRAN	-	-	-	-	-	3	3	-	1	-	7
TEMMUZ	-	-	1	1	1	2	1	1	1	-	8
AĞUSTOS	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	6
EYLÜL	1	-	1	-	3	2	1	-	2	-	7
EKİM	-	-	-	1	1	-	2	-	1	-	7
KASIM	1	-	1	1	-	2	1	-	4	-	11
ARALIK	-	-	2	-	-	-	1	-	2	1	7
TOPLAM	4	3	8	4	9	14	15	10	18	5	90

Diyarbakır ilinde 10 yıllık araştırma periodu sırasında lösemi tanısı konan olguların aylara göre dağılımlarının istatistiksel analizi yapıldığında ($\chi^2=3.067$; $sd=11$, $P>0.05$) lösemi olgularının aylara göre dağılımında önemli istatistiksel farklılık gözlenmiştir.

Aynı verilerin yıllara göre dağılımları analiz edildiğinde ($\chi^2=27.333$; $sd=9$; $P<0.001$) lösemnin Diyarbakır'da yıllara göre dağılımı arasında önemli farklılık vardır. 1978 ve 1976 yıllarında önemli oranda fazla lösemi saptanmış, 1971 yılında ise önemli oranda düşük sayıda lösemi saptanmıştır.

Diyarbakır ilinde 1970-1979 yılları arasında ilk olgu 16.3.1970 tarihinde tanısı konulmuş, son lösemi tanısı konulan lösemi olgusunun tarihi ise 4.12.1979 dur. Bu tarihler arasındaki 3549 günlük zaman aralığında 90 lösemi olgusu saptanarak yer ve zaman kümelenmesi analizine veri olarak alınmıştır.

4.1.6. Lenfoma olguları:

Diyarbakır hastahanelerine tanı ve sağıtım için başvuran ayakta ya da yatırılarak lenfoma tanısı konan 444 hasta bulunmuştur. Bunların 318 i erkek (%71.62) 126 sı kadın (%28.38) dır. Bu hastaların 145 i köyde (%32.66), 299 u kentte (%67.34) oturduğu saptanmıştır.

Diyarbakır ili 174 lenfoma olgularınının yaş, cins ve yerleşim yerlerine göre dağılımı 4.23 te verilmiştir.

Kent/köy oranı = 1.95 bulunmuştur. Erkek/kadın oranı ise 1.9 dur. Toplam 174 olgunun 114 ü (%65.52 si) erkeklerdir. Kadınların oranı ise %34.48 (60) tır.

Tablo 4.23: Diyarbakır ili lenfoma olgularınının yaş, cins, yerleşim yerlerine göre dağılımı.

YAŞ GRUPLARI (YIL)	ERKEK		KADIN		CİNS TOPLAMI		YERLEŞİM YERİ TOPLAMI	
	KÖY	KENT	KÖY	KENT	ERKEK	KADIN	KÖY	KENT
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-4	2	2	2	-	4	2	4	2
5-9	5	6	-	-	11	-	5	6
10-14	3	7	-	5	10	5	3	12
15-19	7	8	-	6	15	6	7	14
20-24	2	8	5	4	10	9	7	12
25-29	2	8	2	7	10	9	4	15
30-34	3	3	3	1	6	4	6	4
35-39	4	4	3	3	8	6	7	7
40-44	1	6	3	2	7	5	4	8
45-49	0	7	3	0	7	3	3	7
50-54	2	8	2	2	10	4	4	10
55-59	0	3	1	1	3	2	1	4
60-64	2	5	1	1	7	2	3	6
65-69	1	2	0	2	3	2	1	4
70-74	1	1	1	0	2	1	2	1
75+	0	1	0	0	1	0	0	1
TOPLAM	35	79	26	34	114	60	61	113

Diyarbakır ili lenfoma olgularının yıl ve aylara göre dağılımı Tablo 4.24 te verilmiştir.

Tablo 4.24: Diyarbakır ili Lenfoma olgularının yıl ve aylara göre dağılımı

AYLAR TOPLAM	A R A Ş T I R M A S Ü R E S İ (Y I L L A R)										
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	
OCAK	21	5	73	0	2	0	5	1	1	2	2
ŞUBAT	16	2	2	0	3	1	1	0	2	3	2
MART	14	4	0	0	1	2	1	1	3	0	2
NİSAN	18	1	1	1	1	3	2	1	1	4	3
MAYIS	11	1	1	0	2	1	1	2	1	1	1
HAZİRAN	12	0	1	3	0	1	1	0	1	1	4
TEMMUZ	11	1	1	2	0	1	0	4	0	1	1
AĞUSTOS	6	2	0	1	0	1	1	0	0	0	1
EYLÜL	10	2	1	0	1	0	2	0	1	1	2
EKİM	20	1	1	2	1	1	4	2	2	2	4
KASIM	16	0	1	1	3	0	5	2	1	1	2
ARALIK	19	3	0	2	1	2	0	4	1	2	4
TOPLAM	174	22	12	12	15	13	23	17	14	18	28

Diyarbakır 10 yıllık Lenfoma olgularının aylara göre dağılımı analiz edildiğinde ($\chi^2=16.069, sd=11, P>0.05$) aylar arasında yoğunlaşma açısından önemli bir farklılık yoktur. Verilerin yıllara göre dağılımı arasındaki farklılık da istatistiksel olarak önemli farklılık düzeyinde bulunmamıştır ($\chi^2=14.9655, sd=9, P>0.05$).

10 yıllık araştırma süresi içinde ilk olgu 1.1.1970 tarihinde saptanmış, son 174. olgu ise 28.11.1979 tarihinde saptanmıştır. 3618 günlük bir zaman süresi içinde 174 Lenfoma olgusu bulunmuştur.

Olguların zaman ve yer koordinatları Tablo 4.25 te verilmiştir.

Tablo 4.25: Diyarbakir ili 1970-1979 arasında saptanan
174 lenfoma olgusunun T,X,Y koordinatları (+)

Olgu No	T	X	Y	Olgu No	T	X	Y
1	0	64.5	24.5	51	1113	27.0	25.0
2	5	63.2	42.5	52	1117	76.9	55.9
3	7	50.356	21.245	53	1172	49.199	21.141
4	14	43.1	40.7	54	1195	59.7	14.0
5	16	50.355	21.278	55	1195	49.711	20.988
6	43	12.4	31.3	56	1322	23.7	28.9
7	58	49.19	21.382	57	1332	50.399	21.113
8	67	50.236	21.755	58	1366	7.0	31.6
9	75	20.0	33.2	59	1366	80.4	39.0
10	79	49.338	21.499	60	1386	47.2	46.3
11	86	49.899	21.555	61	1415	40.7	8.6
12	116	10.3	24.2	62	1470	48.452	21.451
13	148	49.899	20.922	63	1478	50.355	21.224
14	191	42.3	51.25	64	1491	62.4	54.2
15	217	68.4	20.9	65	1523	50.029	21.222
16	226	45.2	15.8	66	1529	50.26	21.151
17	253	57.1	5.25	67	1532	50.289	21.200
18	253	50.44	21.067	68	1565	49.85	21.35
19	277	50.222	21.209	69	1585	49.089	21.589
20	325	51.0	20.7	70	1623	50.098	21.55
21	331	50.018	21.185	71	1642	20.4	34.8
22	331	50.447	21.567	72	1704	43.6	32.7
23	358	53.5	5.8	73	1762	49.929	21.12
24	368	67.9	41.4	74	1781	49.773	21.258
25	373	35.6	49.3	75	1785	49.833	21.5668
26	394	51.4	43.9	76	1787	26.4	37.9
27	409	58.7	14.3	77	1788	44.2	48.9
28	464	65.95	43.6	78	1794	40.8	42.9
29	481	50.341	21.199	79	1801	50.458	21.557
30	504	47.2	49.4	80	1840	40.1	39.1
31	549	50.0	27.7	81	1860	50.457	21.605
32	620	50.359	21.129	82	1879	80.4	39.0
33	637	50.2	21.25	83	1901	74.8	22.0
34	674	61.8	6.4	84	1915	66.6	55.5
35	825	39.2	45.3	85	1936	49.811	21.136
36	871	49.945	21.191	86	1968	26.4	32.7
37	872	80.4	39.0	87	1997	39.2	45.8
38	875	50.521	21.568	88	2022	80.4	39.0
39	930	48.967	20.908	89	2024	48.657	21.0755
40	932	76.7	19.4	90	2029	75.1	42.0
41	961	78.4	17.8	91	2040	62.4	54.2
42	1001	48.9	20.6	92	2044	49.392	21.39
43	1005	78.0	58.8	93	2056	52.4	49.4
44	1015	48.409	21.429	94	2057	29.07	40.0
45	1043	62.4	54.2	95	2058	50.038	21.0578
46	1049	43.4	27.75	96	2063	7.0	31.6
47	1059	80.4	39.0	97	2067	49.089	21.462
48	1081	75.9	32.7	98	2123	78.0	58.8
49	1094	80.6	39.1	99	2194	80.4	39.0
50	1112	11.1	28.7	100	2215	62.4	54.2

(Tablo 4.25'in devamı),

Olgu No	T	X	Y	Olgu No	T	X	Y
101	2245	6.3	29.7	138	3020	50.393	21.082
102	2264	49.961	21.129	139	3055	52.7	17.9
103	2301	49.355	21.367	140	3068	76.0	40.1
104	2302	49.612	21.119	141	3143	49.067	21.544
105	2311	49.184	21.3	142	3173	80.4	39.0
106	2324	77.2	37.8	143	3180	11.1	28.7
107	2392	80.4	39.0	144	3210	50.344	21.156
108	2397	50.361	21.062	145	3240	61.1	10.3
109	2419	35.0	40.5	146	3242	78.0	58.8
110	2421	21.7	38.4	147	3272	40.1	39.1
111	2454	29.7	40.0	148	3278	68.4	21.0
112	2459	11.1	28.7	149	3287	11.1	28.7
113	2463	49.885	21.065	150	3301	49.15	21.35
114	2463	39.2	45.3	151	3321	47.6	23.0
115	2501	26.4	32.7	152	3333	54.4	04.2
116	2583	49.758	21.580	153	3339	40.0	19.4
117	2595	86.0	33.9	154	3348	26.4	32.7
118	2620	49.924	21.242	155	3350	26.4	32.7
119	2624	50.290	21.165	156	3377	50.193	21.266
120	26345	25.4	32.7	157	3402	54.4	46.3
121	2665	49.365	21.344	158	3403	66.2	11.5
122	2675	48.7	23.6	159	3404	49.101	21.49
123	2685	32.25	39.3	160	3411	49.928	20.877
124	2768	52.4	49.4	161	3433	49.766	21.136
125	2792	66.6	55.5	162	3471	81.3	37.9
126	2809	50.1	21.1	163	3501	50.1	20.977
127	2850	77.4	55.1	164	3502	69.9	43.4
128	2864	80.2	54.5	165	3527	50.084	21.622
129	2902	49.989	21.186	166	3528	49.447	21.422
130	2902	26.4	32.7	167	3529	50.0	21.273
131	2919	57.6	34.5	168	3530	50.189	21.4
132	2930	50.44	21.609	169	3561	52.4	24.3
133	2933	57.6	34.5	170	3570	48.9	20.6
134	2977	38.6	31.5	171	3589	26.4	32.7
135	2979	50.26	20.244	172	3600	82.3	41.8
136	2985	49.378	21.42	173	3605	80.4	39.0
137	2990	49.866	20.95	174	3605	68.4	21.0

(+) Olguların yer koordinatlarının elde edilmesinde MTA Enstitüsü(Diyarbakır) il ve şehir içi harita ve krokilerinde yararlanılmıştır.

Diyarbakır Lösemi ve lenfoma verilerinin David-Barton, Mantel 1 ve Knox yöntemine göre analiz sonuçları Tablo 4.26 da verilmiştir. David-Barton yöntemine göre analizinde lenfoma olguları için $z=0.385$, lösemi için -0.11 değeri elde edilmiştir. David-Barton yöntemine göre Diyarbakır ili lösemi ve lenfoma verileri kümelenme göstermemektedir($P>0.50$)

Tablo 4.26: Lösemi ve lenfoma verilerinin David-Barton, Mantel 1 ve Knox yöntemine göre analiz sonuçları.

David-Barton Yöntemi						
	<u>Q</u>	<u>VARQ</u>	<u>α</u>	<u>β</u>	<u>z</u>	<u>P</u>
LENFOMA	0.9805	2.57E-03	137.4	93.4	0.385	P>0.50
LÖSEMİ	0.9924	4.77E-03	88.4	47.25	-0.11	P>0.50

Mantel 1 Yöntemi							
	<u>Z</u>	<u>EZ</u>	<u>VARZ</u>	<u>BYX</u>	<u>BXY</u>	<u>z</u>	<u>P</u>
LENFOMA	161915.3E05	162708E05	12634810E10	-0.509E-05	-9.37	-0.164	P>0.50
LÖSEMİ	95866.E05	90786E05	23485850E10	0.39E-04	0.19E-03	1.429	P>0.50

Knox Yöntemi						
	<u>X</u>	<u>EX</u>	<u>VAR X</u>	<u>Z</u>	<u>P</u>	
LENFOMA	1/29	52	48.183	64.174	0.4765	P>0.50
	1/59	52	48.183	64.174	0.4765	P>0.50
	2/29	65	63.326	88.609	0.1778	P>0.50
	2/59	65	63.326	88.609	0.1778	P>0.50
LÖSEMİ	1/29	11	6.042	6.078	2.01	0.01<P<0.05
	1/59	11	6.042	6.078	2.01	0.01<P<0.05
	2/29	11	7.39	7.359	1.33	P>0.05
	2/59	11	7.39	7.359	1.33	P>0.05

Mantel 1 yöntemine göre analizde ise lenfoma için -0.164 z değeri, lösemi için 1.429 z değeri bulunmuştur. Bu yöntemle göre lösemi ve lenfoma verilerinin yer-zaman kümelenmesi söz konusu değildir(P>0.50).

Knox yönteminde ise, lenfoma olguları için hiçbir seçenekte önemlilik boyutlarına ulaşan z değerleri saptanmamıştır.

Lösemi verilerinin analizinde ise 1/29 ve 1/59 kısıtlamalarında z=2.01 değeri saptanmıştır. 2/29 ve 2/59 kısıtlamalarında ise 1.33 z değeri hesaplanmıştır.

Lösemi olgularında ilk iki kısıtlamada önemli bir kümelenme sözkonusu ise de Knox yönteminde uygun yer-zaman ayırımlarının 2 Km/59 gün olarak seçimi nedeniyle lösemi verilerinin de Diyarbakır'da 1970-1979 yılları arasında bir kümelenme göstermediği kabul edilecektir.

V - T A R T I Ő M A V E S O N U Ő

Toplumda sıklıkla görülen olayların, yer ve zamandaki dağılışlarını, temel istatistik ve epidemiyolojik araçlarla değerlendirmek her zaman olası iken, uzun bir zaman süreci içinde tanımlanan bir coğrafik alanda seyrek olarak görülen olayların yer ve zamandaki dağılışlarını açıklamak oldukça güçtür. Seyrek olarak görülen olguların yer-zaman dağılışlarını araştırmak; bu olguların etyolojik nedenlerine ilişkin doğru ya da açıklayıcı kesinlikte kimi bilgilerin elde edilmesine yardım edecektir.

Araştırılan olay, toplumda seyrek olarak dağılmış hastalık olguları ise, bu hastalığın toplumdaki görölme biçiminin bir salgın niteliğinde olup olmadığı bilinmek istenir.

Olayların yer-zaman kümelenmeleri, bir salgınlığa yorumlanabilecek ya da hastaların ortak olarak etkilendikleri bir odak nedensel etmenin varlığına yorumlanabilecek yoğunlukta bulunması durumlarının araştırılması amacıyla ele alınan üç test yönteminin rastgele türetilmiş verilerdeki değişimleri araştırılmıştır.

David-Barton yöntemi yer-zaman kümelenmesi istatistiği olarak Q değişkeni bulmayı amaçlamaktadır. Q değişkeni rastgelelik koşulları tam olarak geręekleřtięinde 1 değerini almaya eğilecektir. Bu varsayımdan giderek yer-zaman kümelenmesinde önemliliğin test edilmesi için normal yaklaşım denenmiştir. 200 kez tekrarlı 100 rastgele veriyi içeren denemede David-Barton z değerleri $0.01 < P < 0.05$ düzeyinde SND (Standart Normal Dağılım) dan farklılaşma

göstermiştir. $\alpha=0.01$ düzeyi gözönüne alındığında David-Barton z değerlerinin SND'a uygun olduğu varsayılabilir. Fakat David-Barton yönteminde koşullu $r=2,3,4,5,6,7,8$ veri girişleri yapılarak denemeler uygulandığında z değerleri frekans dağılımları SND'dan ve sıfır dağılımı olarak varsaydığımız ($N=100, r=0, k=200$) denemesi z frekans dağılımından önemli farklılık göstermektedir. Bu farklılık kümelenmenin önemli ölçüde arttığı yönünde değildir.

Denemelerde merkezde yığılma gösteren z frekans dağılımları saptanmıştır. Koşullu veri girişlerini içeren denemelerden elde edilen z değerleri frekans dağılımları arasında önemli farklılık bulunmamıştır. ($N=92, r=8, k=100$) denemesinde yöntem, kümelenmediği varsayılan 8 veri girişi yapıldığı halde David-Barton z değerlerinin önemli kümelenme düzeyini (önemlilik oranı) %3 olarak vermiştir. Sıfır dağılımında bu oran %1 e eşittir.

Q nun frekans dağılımları arasında yine önemli bir farklılaşma söz konusu değildir. Tüm denemelerde Q değerleri arasında iyi uyum vardır ($P>0.05$).

David-Barton yönteminde I.Durum için seçilen kümelenmiş veri girişleri, A^2 alanında konum değiştirilerek II.Durum yaratılıp yeniden denendiğinde, I.Durum ile uyum içinde Q ve z sonuçları elde edilmiştir. Q değerleri de merkezde toplanma, l'e doğru eğilme göstermiştir. II.Durum için David-Barton Yönteminin ($N=95, r=5, k=100$) denemesi için %5 düzeyinde önemli sonuç vermesi önemli bir farklılık olarak bulunmamıştır ($P>0.05$).

David-Barton yönteminde seçilen yer ve zaman boyutlarında türetilen olgu sayısı 500 ve 1000 e çıkarıldığında yalnızca birer deneme için $N=500$ denemesinde $z = -4.406, P<0.001$, $N=1000$ denemesinde $z = 3.168, P<0.001$ sonuçları elde edilmiştir. Yalnızca birer

gruptan elde edilen bu sonuçlara göre, David-Barton yöntemi-
nin rastgele verilerde N sayısı arttığında önemli kümelenme
belirtisi vermesi nedeniyle örnek büyüklüğünün artırılması ha-
linde David-Barton yönteminin eğiliminin analizi gerekir. Nite-
kim Barton-David ve Merrington (1965), Knox'un (1964 a) Northum-
berland ve Durham'da 1951-1960 yılları arasında saptadığı 96
lösemi olgusunu analiz ettiklerinde \bar{X}_T ölçütünün seçilen çeşit-
li düzeyleri için önemsiz kümelenme sonuçları ($P>0.50$) bulmala-
rına karşın, (Knox, aynı, verilerin analizinde) $P<0.001$ düzeyinde
önemli kümelenme bildirmiştir (Knox, 1964 a) Southall'de 1947-
1949 arasında saptanan 615 kızamık olgusunun analizinde \bar{X}_T ölçü-
tünün tüm düzeyleri için $P<0.001$ düzeyinde önemli z değerleri
saptamışlardır (Barton-David-Merrington, 1965). Aynı makalede
Eccles'te 1947 de saptanan Poliomyelit (Çocuk felci) epidemisi
olgularını analiz ederek $z = -4.08$; $P<0.001$ düzeyinde önemli yer-
zaman kümelenmesi saptanmıştır.

Aynı yayında, İngiltere'de beş ayrı kentte 1947-1962 ara-
sında saptanan Akut lösemi olgularının tek tek analizlerinde ise
önemli kümelenme kanıtı bulamamışlardır.

David-Barton yönteminde veri sayısı artığı koşullarda, uy-
gulama sonuçlarının hep önemli kümelenme kanıtı vermesi nedeniyle
Mantel (1967), David-Barton yönteminin yetersiz olduğunu, zaman kü-
melerine \bar{X}_T ölçütü ile bölünen kümelerin yerde de uyum içinde olup
olmadığının araştırılmasının sakıncalı olduğunu ileri sürmüştür.

Knox yöntemi, T zaman süresinde oluşmuş N olgunun (X,Y)
koordinatı A^2 alanı içinde davranışlarının yer-zaman kümelenmesi-
ni belirten bir etkileşime sahip olup olmadıklarını, seçilen yer
ve zaman ölçülerine göre ayırarak analiz etmeyi amaçlamaktadır.

Knox yöntemi, N=100 rastgele veriden oluşan gruplarda

X=0 için çok küçük olasılık değerleri vermektedir. X=1 için ise ileri önemlilik düzeyinde z değerleri vermektedir ($P < 0.001$). Seçilen yer ve zaman ölçütlerinin teste etkileri araştırıldığında 1/29 kısıtlamasında ($N=100, r=0, k=200$) denemesi için %13.5 önemli düzeyde grup belirlenirken, 1/59 kısıtlaması %13.5, 2/29 kısıtlamasında %32, 2/59 kısıtlamasında da %24.5 olarak bulunmuştur.

Bu oranlar, X=0,1,2 düzeylerine göre yeniden irdelendiğinde 2/59 kısıtlamasında önemlilik ancak X=2 olduğunda söz konusu olmaktadır. 1/29, 1/59, 2/29 kısıtlamalarında 1 olgunun bulunması önemli kümelenmeyi belirten z değerleri verirken 2/59 kısıtlamasında X=1, önemsiz z değeri vermiştir. Mantıksal olarak, 1 olgu kümelenme olarak nitelenmemesi gerekir. Rastgele verilerde X=2,3 ve daha fazla veriyi kümelenme olarak gösteren 2 km/59 gün kısıtlaması Knox yönteminde en iyi ölçüt olarak ortaya çıkmaktadır. r=2,3,4,5 koşullu + rastgele veri girişlerinde Knox yönteminin çok yüksek önemlilikte sonuçlar vermesi olguların yer-zaman kümelenmesinde Knox yönteminin çok duyarlı olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

David-Barton (1966), Mantel (1967), Siemiatycki-McDonald (1972) ve tüm makalelerde kimi yazarlarca ileri sürülen (Glass-Hill-Miller,1968),(Glass-Mantel,1969), (Ashitey-Madcensie,1970), Fedrich-Wilson,1971) ve Roger,(1978), Knox yönteminde yer ve zaman kısıtlama ölçülerinin seçimi güçlüğü bu yaklaşımla çözüm bulmuş kabul edilir.

Diyarbakır 1970-1979 yılları 90 lösemi olgularının Knox yöntemine göre analizinde, 1/29 kısıtı için X=11 bulunmasına karşın $z = 2.01$ değeri saptanarak $0.01 < P < 0.05$ önemlilik düzeyi belir-

lenmiştir. 1/59 kısıtı için de 1/29 kısıtının değerleri elde edilmiştir. 2/29 ve 2/59 kısıtlamaları için ise önemli olmayan z değerleri bulunmuştur ($P > 0.50$).

174 lenfoma olgusu için tüm kısıtlamalarda $P > 0.05$ düzeyinde z değerleri saptanmıştır.

Aynı verilerin David-Barton yöntemine göre de her iki hastalık olgusu için $P > 0.50$ düzeyinde z değerleri elde edilmiştir.

Knox yönteminin z değerleri frekans dağılımı açıkça normal dağılışa uygunluk göstermemektedir.

Mantel 1 yönteminin z test istatistiğinin SND'a uygunluk gösteren frekans dağılımına sahip olduğu saptanmıştır. Rastgele verilerden $k=113$ denemesinde Mantel 1 yöntemi %7.07 oranında önemli kümelenme göstermiştir. $r=2,3,4$ ve 5 koşullu denemelerinde z test istatistiğinin dağılışı kaynak sıfır dağılışı ($N=100$, $r=0$, $k=113$) tan önemli farklılık göstermiş, fakat bu farklılık önemli kümelenmeyi belirtecek yönde değil merkezde toplanma eğiliminde olmuştur. Mantel 1 yöntemi kümelenmiş olarak verilen koşullu verilere duyarlılık göstermemiştir. Aynı verilerde David-Barton yöntemi de duyarlılık göstermemiş, fakat Knox yöntemi ile ri düzeyde önemlilik gösteren z değerleri vermiştir. Koşullu girişlerde kümelenmiş veri sayısı her keresinde artırılmasına karşın, Mantel 1 yönteminin koşullu verilere ilişkin z test istatistik değerlerinde önemli farklılık saptanamamıştır ($P > 0.05$)

Mantel 1 yöntemi, David-Barton yöntemine oranla biraz daha yüksek önemlilik oranları vermesine karşın, %11-13 düzeyinde kalmıştır. Knox yönteminde ise, aynı verilerin önemlilik yüzdeleri $r=3,4,5$ koşullu girişleri için %100 olarak bulunmuştur.

Mantel 1 yöntemine göre, Diyarbakır 1970-1979 yılları Lösemleri verilerinin analizinde $P > 0.50$ düzeyinde, Lenfoma verileri için yine $P > 0.50$ düzeyinde önemsiz z değerleri elde edilmiştir.

Mantel 2 yöntemi, yer ve zamanda görülen olguların zaman aralıklarına, sırasıyla 7 gün ve 15 gün zaman sabiti değeri ve yer uzaklıklarına, sırasıyla 0.5 km ve 5 km yer sabitleri katarak evrik değere çevirme uygulamasıyla, rastgele $N=100$ verinin $t_{ij}=1/X_{ij}+7$, $d_{ij}=1/Y_{ij}+0.5$ değerlerinin Mantel 2 yöntemiyle analizinde elde edilen z değerlerinin ortalaması $\bar{z}=59.336$ dir ve değişim aralığı 50 ile 69 değerleri arasındadır. Bu değer, Mantel 1 yöntemiyle elde edilen z değerlerinden çok büyük bir değerdir.

Aynı verilerden ilk 85 inin ($N=85$) $t_{ij}=1/X_{ij}+15$, $d_{ij}=1/Y_{ij}+5$ çevirmesi kullanılarak Mantel 2 yöntemi analizinde z değerlerinin ortalaması $\bar{z}=43.83$ olarak bulunmuştur. Bu değerlerin değişim genişliği ise 28.53 ile 59.15 arasındadır.

Mantel 2 yönteminin sonuçları, veriler aynı olmasına karşın- Mantel 1 sonuçlarıyla tamamen çelişki içindedir. Mantel 2 yöntemi çok yüksek önemlilik belirten z değerleri vermektedir. Mantel 2 yönteminin bu şekliyle SND olasılık değerleri kullanılarak yer-zaman kümelenmesi analizinde kullanılması söz konusu değildir.

3.Bölümde yöntemlerin açıklanmasında gelişmiş güzel seçilmiş 5 olgunun Mantel 1 yöntemine göre test istatistik değeri $z = -0.4942$ iken, ek sabitsiz evrik değerlere göre Mantel 2 analizi sonucu $z = 194.69$ bulunmuştur. Yine aynı 5 olgunun 7 gün zaman sabiti ve 0.5 km yer sabiti kullanarak elde edilen evrik değerlerin Mantel 2 analizinde test istatistiği olarak $z = -0.035$ değeri elde

edilmiştir. Mantel 2 yöntemi eklenen sabitlerin farklılaşmasına göre farklı sonuçlar verdiğiinden güvenilir değildir.

Glass-Mantel (1969), Los Angeles'te 1960-1964 yıllarında saptanan 298 lösemili çocukların yer ve zaman bulgularını Knox ve Mantel 1 yöntemine göre analiz ettiler. Ek sabitler kullanarak Mantel 2 yöntemini de verilerinde uyguladılar.

Glass ve Mantel (1969), Knox yöntemi için verilerinde 0.5, 1, 2, 4, 6 ve 12 aylık zaman kısıtlamalarını, yer içinse 0.53, 1.06, 1.58, 2.20, 4.40, 6.60, 8.80 ve 13.20 km lik kısıtlamaları ele almışlardır. 298 lösemi olgusu için bu kısıtlamaların hiç birinde önemli kümelenmeye yorumlanabilecek z değerleri elde etmemişler, fakat her kısıtlama için kısıt değeri artarken, azalan ve yükselen süreksiz ve düzensiz değerler elde edilmişlerdir. Mantel 2 yöntemi analizinde ise ek zaman sabitleri olarak Knox yöntemindeki zaman kısıtlarını (0.5, 1, 2, 4, 6, 12 ay) ek yer sabitleri olarakta 0.09, 0.18, 0.26, 0.35, 0.53, 1.06, 1.58, 2.20, 4.40, 6.60, km değerlerini alarak analiz yapmışlardır. Her deneme için birbirine yakın -1.08 ile -1.29 arasında değişen z değerleri elde etmişlerdir.

Mantel 2 yönteminde seçilen ek sabitlerin değişimine karşın önemli farklılıklar belirmemiştir. Bu yöntemde, verilerin niteliğinin önemli olduğu belirtilebilir. Nitekim, Siemiatycki(1978) 175 Salmonella olgusunun analizinde Mantel 1 için -1.18 z değeri bulmuşken, verileri Knox yaklaşımı kullanarak 0-1 birim değişkenlere dönüştürerek analizinde (eğer $x_{ij} > 60$ ise 1; 0 diğer hallerde, $Y_{ij} > 1$ ise 1; 0 diğer hallerde) 7.50 z değeri saptanmıştır. $a=b=0.5$ ek sabiti kullanarak yapılan evrik değer çevirmesiyle 7.43 z değeri saptanmıştır. Bu da çevirme kullanılarak yapılan

Mantel 2 yöntemine güveni azaltmaktadır. Bu veriler, rastgele türetilmiş veriler olmadığından verilerin yapısına göre elde edilen z değerleri farklılık göstermektedir. Yine Siemiatycki (1978), 44 tifo olgusunun analizinde Mantel 1 e göre 3.76 z değeri saptarken, Knox çevirmesiyle 8.87 z değeri elde etmiş, a=0.5 km, b=0.5 km ek sabitleri kullanarak yaptığı Mantel 2 analizinde ise 9.24 z değeri saptamıştır.

Klauber-Mustacchi(1969) önemli kümelenmeyi test etmede Knox yaklaşımında kullanılan her bir yer ve zaman aralığı hacmi için yer ve zaman aralıklarının ortalama uzaklıkları arasında olguların bir karşılaştırmasını vermişlerdir. Knox yönteminde 0.25, 0.5, 1 ve 2 mil yersel uzaklık; 30,60,120,365 gün zaman aralığının 16 kombinasyonu için karşılaştırma olabileceğini ortaya koyarak, daha sonra verileri Knox yöntemiyle test etmişlerdir. Knox istatistiğinin bir Mantel Z istatistiği şekline sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mantel yöntemi içinse, yer ve zaman ölçülerinin evrik değerlerini alırken ek sabitlerinin geniş bir aralıkta değişiminin denemesini yaparak yer sabitleri olarak (K_s): 100,500,2500,12500,62500 metre ve zaman sabitleri olarak (K_t) 15,30,60,120,365 gün almışlardır. Yüksek ek sabitleri çok önemli düzeyde z değerleri verdiklerine işaret etmişlerdir. Ayrıca 15 yaş altındaki olguları iki alt gruba ayırarak (0-14 yaş), (2-14) her bir grup için belirlenen 25 kombinasyonu deniyerek, yüksek ek sabitlerde, olguların önemli kümelenme gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Mantel 1 yönteminde veriler Knox çevirmesi kullanılarak analiz edildiğinde önemli kümelenme test istatistikleri elde edi-

lirken gerçek yer ve zaman uzaklığı ile analiz yapıldığında Mantel 1, önemsiz kümelenmeyi belirten z değeri vermektedir (Siemiatycki,1978).

Benzer verilerde Knox yönteminin Mantel 1 e göre önemli kümelenme vermesi ve verilerin Knox mantığına göre yeniden düzenlenerek, Mantel 1 e göre analizinden önemli kümelenme veren sonuçlar elde edilmesi, Mantel 1 in olgular arasındaki yer ve zaman farklarını 0-1 birim değişkene çevirerek analiz yapıldığında etkin olduğunu göstermektedir. Bu ise Knox yönteminde yer zaman kısıtlamalarına göre verilerin Poisson yaklaşımıyla analizinin mantıksal olduğunu açıklamaktadır.

Rastgele türetilmiş verilerde yapılan denemelerde Knox, Mantel 1 ve David-Barton yöntemleri uyum içinde sonuçlar verirken $r=2,3,4,5$ koşullu veri girişlerinde bu uyum kaybolmakta ve David-Barton ve Mantel 1 yöntemleri güçsüz kalmaktadır. 5 koşullu veriyi Knox yöntemi %100 önemli oranda kümelenmiş varsayarken, David-Barton %1, Mantel 1 ise %13 düzeyinde önemli olarak ortaya koymaktadır.

Mantel 1 yönteminde yer ve zaman uzaklıkları Knox yöntemi için uygun olarak belirlenen 2 km ve /59 gün kısıtlaması kullanılarak $Y_{ij} < 2$ ise 0; 1 diğer hallerde, $X_{ij} < 60$ gün ise 0; 1 diğer hallerde çevirmesi yapılarak kullanılabilir. Bu çevirmenin Knox yönteminin 2/59 kısıtlaması ile aynı sonuçlar verip vermediği araştırılmalıdır.

Yalnız Knox yönteminin Pike-Smith (1968) tarafından 2000 türetilmiş veri üzerinde yaptığı analizde geçerliliğinin kanıtlanması, Knox yönteminin yer-zaman kümelenmesi analizinde etkin olarak kullanılacak bir test olduğunu göstermektedir.

Mantel 1 yönteminden elde edilen sonuçların bir regresyon sorunu gibi ele alınabileceği ileri sürülmüştür (Mantel, 1967), (Klauber, 1974). Fakat elde edilen B_{yx} ve B_{xy} regresyon katsayılarının anlamlandırılması üzerinde hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Glass-Mantel-Gunz-Spears (1971) lösemili olası bir viral etyolojiyi aydınlatmak amacıyla Yeni Zelanda'da 1953-1964 yılları arasında saptanan 15 yaş altı çocukluk lösemisi olgularını seçilen alt yaş gruplarında yeniden Knox ve Mantel 2 yöntemine göre analiz ederek, yaş gruplarını 0-5, 0-14, 2-9 yaşları olmak üzere üç ayrı nüfus gruplarına ayırarak analizi bu alt yaşlarda yeniden yapmışlardır. Her iki yöntemde de 6 yaş altındaki çocuklarda bir kümelenmenin önemli düzeyde olduğu saptanmıştır. Mantel 2 yönteminde ise yer ve zaman sabitleri değiştikçe önemlilik düzeylerinde büyük değişimler saptanmıştır. Knox yönteminde ise yer ve zaman kısıtlamalarında küçük aralıklarda çok önemli kümelenme belirtileri saptanırken 2 aylık zaman ve 2 mil yer uzaklıklarında olumlu önemlilikte z değerleri saptanmıştır.

Lloyd-Roberts (1971), Roberts-Laurence-Lloyd (1975 Cardiff'deki kalıtsal kol-bacak eksikliği ve bozuklukları (Congenital limb defects) olgularını Knox yöntemiyle analiz ederek çeşitli yer ve zaman aralıkları seçerek önemsiz kümelenme bulmuşlardır. Ayrıca Cardiff'deki omirilik kanalı kanalı içi tüp bozuklukları (Neural tube defects) olgularını Knox yöntemiyle analiz ederek önemli kümelenme sonucu bulamamışlardır.

Bir coğrafik alanda T zaman diliminde N olgunun oluş yeri ve zamanı birbirlerine yakın olarak gerçekleşiyorsa olayın ortaya çıkış nedeninin bir etyolojik etmen olduğunun doğruluğunun ortaya konması gerekmektedir (Pike, 1973).

Günümüzde etyolojisi kesin olarak bilinmeyen kanser olgularının yer-zaman kümelenmesi analizinin yapılarak claya neden olan etmenin veya kaynağın rastgelelik koşullarından arındırılarak ortaya konması ve ele alınan hastalık ya da diğer olguların salgınlık gösteren bir yapıda bulunup bulunmadığının ortaya konması gerekir. Eğer bir olay ya da hastalık incelenen coğrafik alanda salgınlık gösteriyorsa bu olayın nedensel etmenlerinin bulunması biraz daha kolaylık kazanabilir.

Yer-zaman kümelenmesinde seçilecek yöntem, kümelenmeye duyarlı ve seçici nitelikte olmalıdır. Ele alınan üç yer-zaman kümelenmesi analizi yönteminden Knox yöntemi, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında seçici ve çok duyarlı bir yöntem olduğu ortaya çıkmıştır. Knox yönteminde, analiz için seçilen yer ve zaman ayırımlarında (kısıtlama) farklı yorumlara yol açan sonuçlar elde edilmiş ve bu seçeneklerden 2/59 kısıtlaması (2 Km ve 2 Km' den az yer uzaklığı, 59 gün ve 59 günden az zaman aralığı ayırımı) nın en uygun kısıtlama olduğu ortaya konmuştur.

Ayrıca bu yöntemde topluma ilişkin bilgilerin analizin geçerliliği için gerekmemesi, topluma ilişkin bilgi yokluğunda da uygulanabilir olması nedeniyle, pratik uygulamalara daha yatkın olduğu gösterilmiştir.

Klauber(1974), Poisson limiti içeren asimtotik yaklaşımın gücünün yüksek olduğunu belirtmiştir. Ayrıca tüm olası çiftleri ele alan yer-zaman kümelenmesi testlerinde süper güç (ya da over-power) olarak açıklanabilecek bir etkinliğin bulunduğundan söz konusu etmiştir.

Knox yönteminde rastgele verilerde beklenen X (EX) değerleri ve varyans değerleri (VAR X), X değerlerine oranla çok düşük

olarak gerçekleşmektedir. Fakat EX ve VAR X değerleri birbirlerine çok yakın olarak gerçekleşmiştir. Rastgelelik koşulları altında EX ve VAR X değerleri çok küçük olarak bulunmasına karşın, Diyarbakır 1970-1979 lösemi ve lenfoma verilerinde VAR X değerleri EX değerlerinden bazı kısıtlarda daha büyük olarak hesaplanmıştır. Bu, Knox yönteminde rastgelelik koşullarında 1. ve 2. momentlerin değişim aralığına karşı çok duyarlı olduğunu ve bu nedenle varyansın EX ten biraz daha büyük gerçekleşmesine neden olmuştur.

Yer-zaman kümelenmesi gösteren hastalıkların hangi etmeden etkilendiğinin ortaya çıkarılması için değişik epidemiyolojik yaklaşımların Knox yöntemine ek olarak ele alınması, etyolojik kalıpların araştırılmasında yarar sağlayabilir. Knox yöntemini A^2 alanını ve T zamanını açıklayacak alt yer-zaman bölümlerinde denetliyerek olası salgınlık kalıplarının ortaya çıkarılmasında yararlı olabilir. Bu alt bölümlerdeki Knox z istatistiklerinin karşılaştırılması yapılabilir. Knox yöntemi ile yer-zaman kümelenmesi oluşturduğu kesin olarak saptanan bir hastalığın yersel dağılımının ele alınarak epidemiyolojik olgu-kontrol yaklaşımı ile olası bir bulaşma yolu ya da kaynağının ortaya çıkarılması sağlanabilir (Klauber-Angulo,1974), (Pike-Smith,1974; Pike,1974).

Sağlık önlemlerinin alınması için yer ve zaman dağılımlarının açıklayıcı bilgilerinden kaynak saptanmasında yararlanılabilir (Schwartz-Callen-Silva,1978).

VI - ÖZET

Bu araştırmada A^2 alanda T zaman süresi içinde olan N olgunun yer-zaman kümelenmesini ortaya çıkarmak amacıyla geliştirilmiş Knox, Mantel 1-2 ve David-Barton yöntemleri rastgele, koşullu-rastgele olarak türetilmiş ve doğal verilerde etkinlikleri denenmiştir. Bu üç yöntem tüm mümkün çiftler arasındaki aralıkların yer-zamandaki davranışlarının rastgelelik koşullarına uygunluğunu araştırmaktadır.

David-Barton ve Mantel 1 yöntemleri kümelenme test istatistiği z'nin $\alpha=0.01$ düzeyinde SND'a uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi ile kanıtlanmıştır.

Knox yönteminde verilerin yer-zaman kümelenmesi analizi için 1/29, 1/59, 2/29, 2/59 kısıtlamalarına göre değişimleri araştırılmıştır. Knox yönteminde rastgele veriler setinde iki yer-zaman çiftinin kümelenme olarak kabul edildiği 2/59 kısıtlamasının en iyi yer ve zaman ayırımı ölçütü olduğu saptanmıştır.

$r= 2,3,4,5,\dots,8$ koşullu veriyi içeren 100 lük veri setlerinde Knox yöntemi %100'e ulaşan önemli z test istatistiği değerleri verirken, Mantel 1 yöntemi %13 önemlilik oranı vermiş, David-Barton yöntemi ise duyarlılığını gittikçe kaybederek merkezde toplanma eğilimi göstermiş ve ± 1.96 değerlerinin dışına düşen z değeri vermemiştir.

Mantel 2 yöntemi, ek sabitlerin değişimine göre çok farklı ve büyük önemlilikte z test istatistiği değerleri vermiştir.

Diyarbakır 1970-1979 yılları arasında saptanan 90 Lösemi ve 174 Lenfoma verilerinin her üç yönetime göre analizinde önemli yer-zaman kümelenmesine rastlanamamıştır. Yalnız Knox yönteminin 1/29 ve 1/59 kısıtlamasında Lösemi verilerinde $0.01 < P < 0.05$ düzeyinde önemli kümelenme saptanmıştır. Bu sonucun, en iyi ayırım ölçütü olarak ele alınan 2/59 kısıtında görülmemesi nedeniyle kümelenme dikkate alınmamıştır. Böylece Diyarbakır'da 1970-1979 yılları arasında Lösemi ve Lenfoma hastalıklarının bir yer-zaman kümelenmesi göstermediği, hastaların rastgelelik koşullarına göre oluştuğu ve salgın niteliğinde olmadığı sonucuna varılmıştır.

Toplumda seyrek olarak görülen kimi hastalıkların yer-zaman kümelenmesi analizlerinin yapılmasında Knox yöntemi 2/59 kısıtlaması ile kullanılabileceği ortaya konmuştur.

VII- K A Y N A K L A R

- 1) Bartholomew, D.J. (1956), A sequential test of randomness for events occurring in time and space. *Biometrika* 43:64-78 .
- 2) Pinkel, D. and Nefzger, D. (1959), Some epidemiological features of childhood leukemia in the Buffalo N.Y. Area. *Cancer*, 12:351-357.
- 3) Knox, G. (1963), Detection of low intensity epidemics, application to cleft lip and plate. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 17:121-127 .
- 4) Knox, G. and Braitwaite, F. (1963), Cleft lips and plates in Northumberland and Durham. *Arch. of Disease in Childhood* 38:66-70 .
- 5) Pinkel, D., Dowd, J.E. and Bross, I.D.J. (1963), Some epidemiological features of malignant solid tumors of children in the Buffalo N.Y. Area. *Cancer*, 16:28-33 .
- 6) Knox, G. (1964 a), Epidemiology of childhood leukemia in Northumberland and Durham, *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 18:17-24.
- 7) Knox, G. (1964 b), The detection of space-time interactions. *App. Stat.*, 13:25-30 .
- 8) Ederer, F., Myers, M.H. and Mantel, N. (1964), A statistical problem in space and time: Do leukemia cases come in clusters. *Biometrics*, 20:626-638 .
- 9) Barton, D.E., David, F.N. and Merrington, M. (1965), A criterion for testing contagion in time and space. *Ann. Hum. Genet.*, London, 29:97-101 .
- 10) Ederer, F., Myers, M.H., Eisenberg, H. and Campbell, N. (1965), Temporal spatial distribution of leukemia and lymphoma in Connecticut . *J. Nat. Cancer Inst.* , 35:625-629 .
- 11) Barton, D.E. and David, F.N. (1966), Random intersection of two graphs. *Research papers in statistics*, (ed. F.N. David), Wiley and Sons .
- 12) David, F.N. and Barton, D.E. (1966), Two space-time interaction tests for epidemics . *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 20:44-48 .
- 13) Fraumeni, J.F., Ederer, F. and Handy, W.H. (1966) , Temporal-Spatial distribution of childhood leukemia in New York state. *Cancer*, 19:996-1000 .

- 14) Pearson, E.S. and Hartley, H.D. (1966), *Biometrika tables for statisticians*. Vol. 1, 3rd edit. Cambridge Univ. Press. pp. 32-36, 150-168.
- 15) Mantel, N. (1967), *The detection of disease clustering and generalized regression approach*, *Can. Res.*, 27(2): 209-220.
- 16) Robbins, S.L. (1967), *Pathology*. 3rd edit., W.B. Saunders Comp. London, pp. 618, 683.
- 17) Stark, C.R. and Mantel, N. (1967 a), *Lack of seasonal or temporal-spatial clustering of Down syndrome births in Michigan*. *Am. J. Epid.*, 86(1): 199-213.
- 18) Stark, C.R. and Mantel, N. (1967 b), *Temporal-Spatial distribution of births dates for Michigan children with leukemia*. *Can. Res.*, 27(1): 1749-1755.
- 19) Glass, A.G., Hill, J.A. and Miller, R.W. (1968), *Significance of leukemia clusters*. *The Jour. Pediatrics*, 101-107.
- 20) Pike, M.C. and Smith, P.G. (1968), *Disease clustering: A generalization of Knox's approach to the detection of space-time interactions*. *Biometrics*, 24: 541-556.
- 21) Abe, O. (1969), *A central limit theorem for the number of edges in the random intersection of two graphs*. *The Ann. of Math. Stat.*, 40(1): 144-151.
- 22) Glass, A.G. and Mantel, N. (1969), *Lack of time-space clustering of childhood leukemia in Los Angeles County, 1960-1964*. *Can. Res.*, 29: 1995-2001.
- 23) Klauber, M.R. and Mustachi, P. (1969), *Space-time clustering of childhood leukemia in San Francisco*. *Can. Res.*, 30: 1969-1973.
- 24) Merrington, M. and Spicer, C.C. (1969), *Acute leukemia in New England an investigation into the clustering of cases in time and place*. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 23: 124-127.
- 25) Ashitay, G.A. and Mackenzie, G. (1970), *Clustering of multiple sclerosis cases by date and place of birth*. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 24: 163-168.
- 26) Mantel, N. and Bailar, J.C. (1970), *A class of permutational and multinomial tests arising in epidemiological research*. *Biometrics*, 26: 687-700.
- 27) Mantel, N. and Valand, R.S. (1970), *A technic of non parametric multivariate analysis*. *Biometrics*, 26: 547-558.
- 28) Alderson, M.R. and Nayak, R. (1971), *A study of space-time clustering in Hodgkin's disease in the Manchester region*. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 25: 168-174.

- 29) Fedrich, J. and Wilson, T.S. (1971), Malformations of the central nervous system in Glasgow: An examination of the evidence for clustering in space in time. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 25:210-215 .
- 30) Glass, A.G., Mantel, N., Gunz, F.W. and Spears, G.F.S. (1971), Time-space clustering of childhood leukemia in New Zealand. *J. Nat. Can. Inst.*, 47:329-336 .
- 31) Klauber, M.R. (1971), Two sample randomization tests for space-time clustering. *Biometrics*, 27: 129-142 .
- 32) Lloyd, J. and Roberts, C.J. (1971) , A test for space clustering and its application to congenital limb defects in Cardiff. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 27:188-191 .
- 33) Trichopoulos, D., Desmond, L., Yen, S. and Macmahon, B. (1971), A study time-place clustering in Anencephaly and Spina Bifida . *Am. J. Epid.*, 94(1): 26-30 .
- 34) Siemiatycki, J. and McDonald, A.D. (1972) , Neural tube defects in Quebec a search for evidence of clustering in time and space . *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 26:10-14 .
- 35) Abe, O. (1973), A note on the methodology of Knox's tests of time and space interactions. *Biometrics*, 29:67-77 .
- 36) Gülesen, Ö. (1973), *Epidemiyoloji. Diyarbakır Tıp Fak. Yay. no:7, Ayyıldız Matb. A.Ş., Ankara . sayfa. 67-74 ; 325-326 .*
- 37) Kriscio, R.J., Myers, M.H., Prusiner, S.T., Heise, H.W. and Cristine, D.W. (1973), The space-time distribution of Hodgkin's disease in Connecticut, 1940-1969 . *J. Nat. Can. Inst.*, 50:1107-1110 .
- 38) Pike, M.C. (1973), Clustering in Hodgkin's disease. *Lancet*, Feb, 24:433-434 .
- 39) Prescott, D.M. (1973), *Cancer, the misguided cell. Bobbs-Morrill Corp. Inc. New-York, p.101,162 .*
- 40) Johnson, N.L. and Kotz, S. (1974), *Distributions in statistics: Continuous Univariate Distributions-2, Houghton-Mifflin Comp. Boston, p. 37-54 .*
- 41) Yücel, M.N. (1973), Monte Carlo metodu. *İTÜ, EHBE yay. n0:14, Özkardeş Matb. İstanbul .*
- 42) Klauber, M.R. (1974), Space-time clustering analysis, a prospectus. In Ludwig, D. and Cooke, K.L. (ed), *Proceedings of SIMS conference on epidemiology*, p. 75-89 .
- 43) Klauber, M.R. and Angulo, J.J. (1974), Variola minor in Bragança Paulista County 1956: Space-time interaction among variola minor cases in two elementary schools. *Am. J. Epid.*, 99:65-74 .
- 44) Pike, M.C. (1974), Clustering of cases of Hodgkin's disease and leukemia. *Cancer*, 34:1390-1394 .

- 45) Pike, M.C. and Bull, D. (1974), Knox test for space-time clustering in epidemiology. *App. Stat.*, 23(1):92-95 .
- 46) Pike, M.C. and Smith, P.G. (1974), A case-control approach to examine disease for evidence of contagion including disease with long latent periods. *Biometrics*, 30: 263-279 .
- 47) Klauber, M.R. (1975), Space-time clustering tests for more than two samples. *Biometrics*, 31: 719-726 .
- 48) Roberts, C.J., Laurence, K.M. and Lloyd, S. (1975), An investigation of space and space-time clustering in a large sample of infants with neural tube defects born in Cardiff. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 29:202-204 .
- 49) Mantel, N., Kryscio, R.J. and Myers, M.H. (1976), Tables and formulas for extended use of the Ederer-Myers-Mantel disease clustering procedure. *Am. J. Epid.*, 104: 576-584 .
- 50) Lindgren, B.W. (1976), *Statistical theory*. 3rd edit, MacMillan Pub. Co., London, p. 487-491, 580 .
- 51) Rothman, K.J. and Fabia, J.J. (1976), Place and time aspects of the occurrence of Down syndrome. *Am. J. Epid.*, 103: 560-564 .
- 52) Çobanoğlu, N., Yıldırım, M.S. ve Göral, M.S. (1977), Bölgemizde görülen lösemi vakalarının özellikleri. *Diyarbakır Tıp Fak. Derg.*, 6(1):73-81 .
- 53) Siegel, S. (1977), Davranış bilimleri için parametrik olmayan istatistikler. (Çev: Y. Topsever), A.Ü. DTCF. yay. no:274, A. Üniv. Matb. Ankara.
- 54) Roger, J. (1978), *Space-time clustering analysis*. Reading Univ. courses of postgraduate education of statistics. London, (Basılmamış ders notları).
- 55) Schwarts, R.S., Callen, J.P. and Silva, J. (1978), A cluster of Hodgkin's disease in a small community. *Am. J. Epid.*, 108:19-26 .
- 56) Siemiatycki, J. (1978), Mantel's space-time clustering statistic computing higher moments and a comparison of various data transforms. *Stat. Comp. Simul.*, 7:13-31 .
- 57) Kalfa, A.L. (1979), Beş yıllık patoloji arşivinin değerlendirilmesi, 1972-1976. (Basılmamış ihtisas tezi), Diyarbakır .
- 58) Gülesen, Ö. (1981), *Epidemiyoloji*. Bursa Üniv. Tıp Fak. yay, Bursa Üniv. Matb. (Baskıda).

EK-I: PROGRAMLARIN TANITIMI

Araştırmada veri türetimi ve analizi için yararlanılan yer-zaman kümelenmesi analizi yöntemlerinden üçünün (Knox yöntemi, David-Barton yöntemi ve Mantel yöntemleri) tanıtı^m yapılmış ve bilgisayar programları verilmiştir.

EK-I.1: Knox yöntemi Programı

Bu program, alt programlar dışında Ege Üniversitesi Elektronik Hesap Bilimleri Enstitüsünde geliştirilmiş ve yazılarak IBM 370/ 138 bilgisayarında çalıştırılmıştır.

Bu program, X ve Y koordinatları belirli bir coğrafik bölgede T zaman süresi içinde seyrek olarak görülen olguların yer-zaman kümelenmesi analizini ortaya çıkarmak amacıyla geliştirilmiştir.

Bu program, 0-100 Km yatay ve dikey eksen değerlerine sahip A^2 düzleminde 0-3650 gün (10 yıllık süre) zaman dilimi içinde olduğu varsayılan N olgunun türetimini ve bu olguların yer-zaman kümelenmesi analizini yapar.

Rastgele sayı türetimi programa eklenen bir SUBROUTINE RAND (IX,IY,YFL) alt programı ile başarılmıştır.

Bu program sahada saptanan N olgu setinin yer-zaman kümelenmesi analizinde de kullanılabilir. Rastgele sayı türetimi programdan çıkarılarak doğal verilerin yer ve zaman koordinatları girilerek analiz yapılabilir.

Programdaki şekilsel parametreler:

N	tam sayı	GİRİŞ :Yer-zaman kümelenmesi analizi yapılacak olgu sayısı
X	gerçek sayı	GİRİŞ :Olguların saptandığı coğrafik bölgedeki yatay eksen değeri (Km)

Y	gerçel sayı	GİRİŞ : Coğrafik bölgenin dikey eksen değeri
T	tam sayı	GİRİŞ : T zaman diliminde belirli bir başlan- gıç tarine göre olguların oluş zaman- ları (gün)
SG	tam sayı	GİRİŞ : Test edilecek yer uzaklığının yer bölünmesi sayısı 1) 1 Km ve 1+ Km 2) 2 Km ve 2+ Km
TG	tam sayı	GİRİŞ : Test edilecek zaman aralığının zaman bölünmesi sayısı 1) 29 gün ve 30+ gün 2) 59 gün ve 60+ gün
SS	gerçel sayı	GİRİŞ : Yerde birleşik (komşu) olarak belirle- nen SG değerleri (artan değerler ola- rak verilecektir. (1,1+ ve 2,2+)
TT	gerçel sayı	GİRİŞ : Zamanda komşu olarak belirlenen TG değerleri (29,30+ ve 59,60+)
SGM	tam sayı	GİRİŞ : En büyük yer bölünmesi sayısı
TGM	tam sayı	GİRİŞ : En büyük zaman bölünmesi sayısı
OBS	tam sayı	ÇIKTI : SG. TG olası istatistikleri içeren değerler matrisi

OBS'nin 2x2 yer-zaman kısıtı için elde edilen değerleri Knox'un her kısıt kombinasyonu için X istatistiğini vermektedir. Ayrıca her kısıttaki olası çift sayılarını da vermektedir.

EX	gerçel sayı (SGM, TGM)	ÇIKTI : SG TG olası parametre setleri için beklenen değerler matrisi. Kısıtlara göre 4 tane EX değeri verir.
VAR	gerçel sayı (SGM, TGM)	ÇIKTI : SG x TG olası parametre setleri için X'in varyansını verir. (4 tane değer)
NM	tam sayı	GİRİŞ : En büyük olgu sayısı
TIS	tam sayı (NM, SGM)	GİRİŞ : Çalışma alanı
SSI	gerçel sayı (SG)	GİRİŞ : Çalışma alanı
SGIM	tam sayı	GİRİŞ : SGIM- SGM+1

TGIM tam sayı GİRİŞ : TGIM= TGM+1

IFault tam sayı ÇIKTI : Hata bildirileri

z gerçel sayı ÇIKTI : Knox yöntemine göre kümelenmenin
önemliliğini belirleyen standart normal

z test istatistiği (her kısıt için 1)

$$z = (X - EX) / (\text{VAR } X)^{1/2}$$

SUBROUTINE KNOX Pike-Bull, 1974 , Applied Statistics, Vol, 23, no: 1
ALGORITHM AS 69 'dan alınmıştır.

IJOB M0325050

CICPTIONS TIME=120

C K N O X - Y O N T E M I

```
1 INTEGER SG,TG,SGM,TGM,SG1M,TG1M,P,SG1,TG1,DI,OBS(3,3),TIS(100,2),
  *TIT(100,2),T(100),TTT(2)
2 REAL X(100),Y(100),SS(2),EX(2,2),VAR(2,2),SS1(2)
3 IG=0
4 IX=73587
5 READ(5,100,END=99) N
6 100 FORMAT(I3)
7 WRITE(6,313)
8 313 FORMAT(10X,' ***** K N O X - Y O N T E M I *****')
9 5 IG=IG+1
10 WRITE(6,106) IG
11 106 FORMAT(6X,'GURUP NO ;',I5)
12 TX=0.
13 TY=0.
14 TT=0.
15 C *****RASGELE SAYI URETIM
16 DO 10 I=1,N
17 CALL RAND(IX,IY,RA1)
18 IX=IY
19 CALL RAND(IX,IY,RA2)
20 IX=IY
21 CALL RAND(IX,IY,RA3)
22 IX=IY
23 T(I)=RA1*3650.
24 X(I)=RA2*100.
25 Y(I)=RA3*100.
26 10 CONTINUE
27 C ***** ZAMANA GORE SIRALAMA
28 NE1=N-1
29 DO 12 I=1,NE1
30 IA1=I+1
31 DO 12 J=IA1,N
32 IF(T(I).LE.T(J)) GO TO 12
33 KUCT=T(I)
34 XKUC=X(I)
35 YKUC=Y(I)
36 T(I)=T(J)
37 X(I)=X(J)
38 Y(I)=Y(J)
39 T(J)=KUCT
40 X(J)=XKUC
41 Y(J)=YKUC
42 12 CONTINUE
43 SG=2
44 TG=2
45 NM=10
46 SGM=2
47 TGM=2
48 SG1M=SGM+1
49 TG1M=TGM+1
50 SS(1)=1
51 SS(2)=2
52 TTT(1)=29
53 TTT(2)=59
54 CALL KNOX(N,X,Y,T,SG,TG,SS,TTT,SGM,TGM,OBS,EX,VAR,NM,
  *TIS,TIT,SS1,SG1M,TG1M,IFault)
55 WRITE(6,35)((OBS(I,J),J=1,TG1M),I=1,SG1M)
```

```
54      35 FORMAT(6X,9 ('OBS=',I8))
55      WRITE(6,22)((EX(I,J),J=1,TGM),I=1,SGM)
56      22 FORMAT(6X,4 ('EX=',E20.8))
57      WRITE(6,24)((VAR(I,J),J=1,TGM),I=1,SGM)
58      24 FORMAT(6X,4 ('VAR=',E20.8))
59      IF (IG.EQ.5) GO TO 99
60      GO TO 5
61      99 STOP
62      END

63      SUBROUTINE RAND(IX,IY,YFL)
64      IY=IX*65539
65      IF(IY)22,30,30
66      22 IY=IY+2147483647+1
67      30 YFL=IY
68      YFL=YFL*.4656613E-9
69      RETURN
70      END

71      SUBROUTINE KNOX(N,X,Y,T,SG,TG,SS,TTT,SGM,TGM,OBS,EX,
*VAR,NM,TIS,TIT,SS1,SG1M,TG1M,IFAU)
72      INTEGER SG,TG,SGM,TGM,SG1M,TG1M,P,SG1,TG1,DI,
*OBS(3,3),TIS(100,2),TIT(100,2),T(100),TTT(2)
73      REAL X(100),Y(100),SS(2),EX(2,2),VAR(2,2),SS1(2)
74      IFAU=1
75      XI=-1.0
76      DO 1 I=1,SG
77      YI=SS(I)**2
78      IF (YI.LE.XI) RETURN
79      XI=YI
80      SS1(I)=YI
81      1 CONTINUE
82      IFAU=2
83      P=-1
84      DO 2 I=1,TG
85      IF (TTT(I).LE.P) RETURN
86      P=TTT(I)
87      2 CONTINUE
88      IFAU=3
89      IF (N.LE.3) RETURN
90      IFAU=0
91      SG1=SG+1
92      TG1=TG+1
93      DO 3 I=1,SG1
94      DO 3 J=1,TG1
95      3 OBS(I,J)=0
96      DO 6 I=1,N
97      DO 4 J=1,SG
98      4 TIS(I,J)=0
99      DO 5 J=1,TG
100     5 TIT(I,J)=0
101     6 CONTINUE
102     NM1=N-1
103     DO 16 I=1,NM1
104     XI=X(I)
105     YI=Y(I)
106     DI=T(I)
107     I1=I+1
108     DO 16 J=I1,N
109     TEMPS=(XI-X(J))**2+(YI-Y(J))**2
```

```
110      K=SG
      C
111      7  IF(TEMPS.GT.SS1(K)) GO TO 8
112          K=K-1
113          IF(K.GE.1) GO TO 7
114      8  K=K+1
115          KK=TG
116          ITEMPT=IABS(DI-T(J))
      C
117      9  IF(ITEMPT.GT.TTT(KK)) GO TO 10
118          KK=KK-1
119          IF(KK.GE.1) GO TO 9
120      10  KK=KK+1
121          IF (K.GT.SG) GO TO 12
122          DO 11 M=K,SG
123              TIS(I,M)=TIS(I,M)+1
124              TIS(J,M)=TIS(J,M)+1
125      11  CONTINUE
126      12  IF (KK.GT.TG) GO TO 14
127          DO 13 P=KK,TG
128              TIT(I,P)=TIT(I,P)+1
129              TIT(J,P)=TIT(J,P)+1
130      13  CONTINUE
131      14  DO 15 M=K,SG1
132          DO 15 P=KK,TG1
133      15  OBS(M,P)=OBS(M,P)+1
134      16  CONTINUE
135          AN=N
136          ANM1=NM1
137          ANA=1.0/(AN*ANM1)
138          AN=AN-2.0
139          DO 18 M=1,SG
140          DO 18 P=1,TG
141              BS=2*OBS(M,TG1)
142              BT=2*OBS(SG1,P)
143              AS=0.0
144              AT=0.0
145              DS=0.0
146              DT=0.0
147          DO 17 I=1,N
148              TEMPS=TIS(I,M)
149              TEMPT=TIT(I,P)
150              AS=AS+TEMPS
151              AT=AT+TEMPT
152              DS=DS+TEMPS*TEMPS
153              DT=DT+TEMPT*TEMPT
154      17  CONTINUE
155          EX(M,P)=0.5*AS*AT*ANA
156          GS=AS*AS
157          GT=AT*AT
158          VAR(M,P)=0.25*(2.0*BS*BT+4.0*(DS-BS)*(DT-BT)
          */AN+(GS+2.0*BS-4.0*DS)*(GT+2.0*BT-4.0*DT)
          */(AN*(AN-1.0))-GS*GT*ANA)*ANA
159          IF (VAR(M,P).LT.0.0)VAR(M,P)=0.0
160      18  CONTINUE
161          RETURN
162          END
```

IENTRY

***** K N O X - Y O N T E M I *****

EK-I-2: David-Barton yöntemi programı

Bu program, X ve Y yer koordinatları belirli bir coğrafik bölgede T zaman dilimi içinde seyrek olarak görülen olguların yer-zaman kümelenmesi analizini yapmak amacıyla Ege Üniversitesi Elektronik Hesap Bilimleri Enstitüsünde geliştirilmiştir.

Yer boyutları bir düzlem olarak alınmıştır. Olguların birbirleri arasındaki uzaklık bir dik üçgenin hipotenüz uzaklığı olarak ele alınmıştır. X= 0-100 Km yatak eksen ve Y=0-100 Km dikey eksen değerleri olmak üzere tanımlanmış bir A^2 alanda 10 yıllık 0-3650 gün T zaman süresinde oluşmuş N sayıda olgunun analizi için geliştirilen bu program SUBROUTINE RAND alt programı ile birleştirilmiştir.

Yer koordinatları belirli saha uygulamalarından elde edilmiş verilerin analizi için rastgele sayı türetim alt programı programdan çıkarılarak analizler yapılabilir.

Programdaki şekilsel parametreler:

T	tam sayı	GİRİŞ :	Belirli bir başlangıç tarihinden olguların oluş zamanları(gün olarak)
X	gerçel sayı	GİRİŞ :	Olguların yer yatay eksen değerleri(Km)
Y	gerçel sayı	GİRİŞ :	Olguların yer dikey eksen değerleri(Km)
N	tam sayı	GİRİŞ :	Olgu sayısı
TORT	gerçel sayı	ÇIKTI :	Olguların oluş zamanları ortalaması
XORT	gerçel sayı	ÇIKTI :	Olguların yer yatay eksen değerleri ortalaması
YORT	gerçel sayı	ÇIKTI :	Olguların yer dikey eksen değerleri ortalaması
NN	tam sayı	ÇIKTI :	Olguların TORT'a göre zaman küme sayısı
Q	gerçel sayı	ÇIKTI :	David-Barton yer-zaman kümelenmesi istatistiği
VAR Q	gerçel sayı	ÇIKTI :	Q istatistiğinin varyansı
ALFA	gerçel sayı	ÇIKTI :	Q istatistiğinin Beta dağılışı gösterdiği gerekçesiyle alfa parametresi
BETA	gerçel sayı	ÇIKTI :	Beta dağılışı beta parametresi
ZZ	gerçel sayı	ÇIKTI :	Q'nün önemliliği için hesaplanan normal yaklaşım test istatistiği $z=ZZ= Q-1 / (VAR Q)^{1/2}$

```
1100      MOE25050
C/OPTIONS TIME=120
C      DAVID-BARTON Y O N T E M I
1      IMPLICIT,REAL*8(A-H,O-Z)
2      REAL XK(100),YK(100),X(100),Y(100),PK1(100)
3      INTEGER T(100),KI(100),IK(100)
4      IG=0
5      IX=73587.
6      READ(5,100,END=99) N
7      100  FORMAT(I3)
8      WRITE(6,313)
9      313  FORMAT('OX, ' ***** D A V I D - B A R T O N *****')
10     5    IG=IG+1
11     WRITE(6,106) IG
12     106  FORMAT(4X, 'GURUP NO :',I5)
13     TX=0.
14     TY=0.
15     TT=0.
C *****RASGELE SAYI URETIM
16     DO 10 I=1,N
17     CALL RAND(IX,IY,RA1)
18     IX=IY
19     CALL RAND(IX,IY,RA2)
20     IX=IY
21     CALL RAND(IX,IY,RA3)
22     IX=IY
23     T(I)=RA1*3650.
24     X(I)=RA2*100.
25     Y(I)=RA3*100.
26     10   CONTINUE
C ***** ZAMANA GORE SIRALAMA
27     NE1=N-1
28     DO 12 I=1,NE1
29     IAT=I+1
30     DO 12 J=IAT,N
31     IF(T(I).LE.T(J)) GO TO 12
32     KUCT=T(I)
33     XKUC=X(I)
34     YKUC=Y(I)
35     T(I)=T(J)
36     X(I)=X(J)
37     Y(I)=Y(J)
38     T(J)=KUCT
39     X(J)=XKUC
40     Y(J)=YKUC
41     12   CONTINUE
C ***** ZAMAN ADAL IKLARININ BULUNMASI
42     I1=T(1)
43     DO 13 I=1,N
44     I2=T(I)
45     T(I)=T(I)-I1
46     I1=I2
47     TX=TX+X(I)
48     TY=TY+Y(I)
49     TT=TT+T(I)
50     KI(I)=0
51     13   CONTINUE
52     TO=TT/N
53     XO=TX/N
54     YO=TY/N
```

```

55      WRITE(6,120) TO, X0, Y0
56      120  FORMAT(10X, 'T CRT=' , F8.2, 5X, 'X CRT=' ,
      *F8.2, 5X, 'Y CRT=' , F8.2)
57      NN=1
58      KI(NN)=1
59      DO 20 J=1,N
60      IF(T(I).LT.T0) GO TO 20
61      NN=NN+1
62      KI(NN)=J
63      20  CONTINUE
64      KI(NN+1)=N+1
65      XM2=0.
66      YM2=0.
67      XM4=0.
68      YM4=0.
69      XYM1=0.
70      XYM2=0.
71      QA=0.
72      DELTA=0.
73      WRITE(6,121) NN
74      121  FORMAT(10X, 'NN=' , I2)
75      DO 25 I=1,NN
76      NK=0
77      XK(I)=0.
78      YK(I)=0.
79      NI=KI(I)
80      M2=KI(I+1)-1
81      DO 23 J=NI,N2
82      NK=NK+1
83      XK(I)=XK(I)+(X(J)-X0)
84      YK(I)=YK(I)+(Y(J)-Y0)
85      XM2=XM2+(X(J)-X0)**2
86      YM2=YM2+(Y(J)-Y0)**2
87      XM4=XM4+(X(J)-X0)**4
88      YM4=YM4+(Y(J)-Y0)**4
89      XYM1=XYM1+(X(J)-X0)*(Y(J)-Y0)
90      XYM2=XYM2+(X(J)-X0)**2*(Y(J)-Y0)**2
91      23  CONTINUE
92      AN=NN/NI
93      DELTA=DELTA+(1./NK-AN)
94      XK(I)=XK(I)/NK
95      YK(I)=YK(I)/NK
96      QA=QA+(XK(I)**2+YK(I)**2)*NK
97      25  CONTINUE
98
99      XM2=XM2/NI
100     YM2=YM2/NI
101     XM4=XM4/NI
102     YM4=YM4/NI
103     XYM1=XYM1/NI
104     XYM2=XYM2/NI
105     P1=(N-1.)/(N-NN)
106
107     Q=0.1*(1-QA/(N*(XM2+YM2)))
108     R2=N*(N-1)
109     R24=R22*(N-2)*(N-2)
110     R2=N*(N+1)*DELTA-2*(NN-1)*(N-NN)
111     R2=R22*DELTA-(N-2)*(NN-1)*(N-NN)
112     R4=R22*DELTA+2*(N-NN)*(NN-1.)/(N-1.)
113     A1=(XM4+2*XYM2+YM4)/(XM2+YM2)**2

```



```
112      A2=2*(YM2**2+2*XYM1**2+YM2**2)/(XM2+YM2)**2
113      WRITE(6,160)Q
114      160  FORMAT(10X,'Q=',F20.8)

115      VARQ=R1**2*(1./PR4)*(A1*B2-(A2*B3-B4))
116      WRITE(6,163) VARQ
117      163  FORMAT(10X,'VAR(Q)=',F20.8)
118      ALFA=(N-NN)/(N-1.)*(1./VARQ*B1-1)
119      BETA=ALFA*(B1-1)
120      WRITE(6,170) ALFA,BETA
121      170  FORMAT(
*          /,10X,'BETA=',F20.8)
122      ZZ=(Q-1)/VARQ**0.5
123      WRITE(6,150)ZZ
124      150  FORMAT(10X,'ZZ=',F20.8)
125      IF (IG.EQ.200) GO TO 99
126      IF (IG.EQ.6) GO TO 117
127      GO TO 119
128      117  WRITE(6,118)
129      118  FORMAT(1H1)
130      119  GO TO 5
131      99  STOP
132      END

133      SUBROUTINE RAND(IX,IY,YEL)
134      IMPLICIT REAL*8(A-H,O-Z)
135      IY=IX*65539
136      IF(IY)22,30,30
137      22  IY=IY+2147483647+1
138      30  YEL=IY
139      YEL=YEL*.4656613D-9
140      RETURN
141      END
```

EK-I.3: Mantel Yöntemi Programı

Bu program, X ve Y yer koordinatları belirli bir yerde T zaman süresinde oluşan N olgunun yer-zaman kümelenmesi analizini yapmak amacıyla Ege Üniversitesi Elektronik Hesap Bilimleri Enstitüsünde, Mantel, 1967, The detection of disease clustering and generalized regression approach, Can. Res., 27(2):209-220 'de verilen yönteme ilişkin hesaplanma şekillerinden (sayfa, 220-Tablo, 4) simetrik olgularda Mantel hesaplamalarından yararlanılarak geliştirilmiştir. Rastgele veri türetimi için SUBROUTINE RAND alt programı rutine eklenmiştir.

Sahada saptanan olguların analizi programdan rastgele sayı türetim alt programı çıkarılarak ve olgulara ilişkin X, Y ve T koordinatları girilerek yapılabilir.

Programdaki şekilsel parametreler:

N	tam sayı	GİRİŞ : Olgu sayısı
X	gerçel sayı	GİRİŞ : Olguların yer yatay eksen değerleri (Km)
Y	gerçel sayı	GİRİŞ : Olguların yer dikey eksen değerleri (Km)
DS	gerçel sayı	: Olgular arasındaki yer aralıkları (Y_{ij})
DST	gerçel sayı	: Yer aralıklarının toplamı
DSK	gerçel sayı	: Yer aralıklarının kareleri
MDT	tam sayı	: Zaman aralıkları (X_{ij})
MDTT	tam sayı	: Zaman aralıklarının toplamı
MDTI	tam sayı	: Olgular arasındaki zaman aralıklarının mutlak değerleri
MDTK	tam sayı	: Zaman aralıklarının kareleri
ZM	gerçel sayı	ÇIKTI : Mantel kümelenme istatistiği (Z)
R	gerçel sayı	ÇIKTI : ZM kümelenme istatistiğinin varyansının hesaplanmasında kullanılan değer
S	gerçel sayı	ÇIKTI : ZM'nin varyansı (VAR Z)
SEZ	gerçel sayı	ÇIKTI : ZM'nin Standart Hatası (VAR Z) ^{1/2}
MZZ1	gerçel sayı	ÇIKTI : Mantel 1 kümelenme test istatistiği normal yaklaşım z değeri (test istatistiği)
U	gerçel sayı	ÇIKTI : ZM(Z)'nin beklenen değeri (EZ)
BYX	gerçel sayı	ÇIKTI : X'in Y üzerine regresyon katsayısı
BXY	gerçel sayı	ÇIKTI : Y'nin X üzerine regresyon katsayısı

NOT: MANTEL 2 YÖNTEMİ İÇİN BU PROGRAMDA ŞEKİSEL PARAMETRELERDE GEREKLİ DEĞİŞİKLİKLER (TERSİNE ÇEVİRME VE EK SABİTLERİN EKLENMESİ) YAPILARAK SONUÇLAR ELDE EDİLMİŞTİR,

IJOB M0325050

C IPTIONS TIME= 360

C ***** MANTEL - 1 YDNTEMI

```
1 REAL X(100),Y(100),DS(100,100),ZM1(100),DST(100),DSK(100)
2 REAL MDT(100,100),MDTT(100),MDT1(100,100),MDTK(100).
   *KX,KY,L
3 INTEGER T(100)
4 IG=0
5 IX=12587
6 READ(5,100,END=99) N
7 100 FORMAT(I3)
8 WRITE(6,313)
9 313 FORMAT(10X,' ***** M A N T E L - 1 *****')
10 5 IG=IG+1
11 DO 88 I=1,N
12 DSK(I)=0
13 DST(I)=0
14 MDTT(I)=0
15 MDTK(I)=0
16 ZM1(I)=0
17 88 CONTINUE
18 ZM=0
19 BV=0
20 BX=0
21 AX=0
22 DX=0
23 AY=0
24 DY=0
25 WRITE(6,106) IG
26 106 FORMAT(6X,'GURUP NO :',I5)
27 TX=0.
28 TY=0.
29 TT=0.
C *****RASGELE SAYI URETIM
30 DO 10 I=1,N
31 CALL RAND(IX,IY,RA1)
32 IX=IY
33 CALL RAND(IX,IY,RA2)
34 IX=IY
35 CALL RAND(IX,IY,RA3)
36 IX=IY
37 T(I)=RA1* 3650.
38 X(I)=RA2 * 100.
39 Y(I)=RA3 * 100.
40 10 CONTINUE
41 DO 161 I=1,N
42 DO 161 J=1,N
43 IF(I.EQ.J) GO TO 161
44 MDT(I,J)=T(J)-T(I)
45 MDT1(J,J)=ABS(MDT(I,J))
46 161 CONTINUE
47 DO 26 I=1,N
48 DO 26 J=1,N
49 IF(I.EQ.J) GO TO 26
50 MDTT(I)=MDTT(I)+MDT1(I,J)
51 MDTK(I)=MDTK(I)+MDT1(I,J)**2
52 26 CONTINUE
53 DO 611 I=1,N
54 BX=BX+MDTK(I)
55 611 CONTINUE
```

```
56      DO 164 I=1,N
57      DO 164 J=1,N
58      IF (I.EQ.J) GO TO 164
59      DS(I,J)=((X(J)-X(I))**2+(Y(J)-Y(I))**2)**0.5
60 164  CONTINUE
61      DO 66 I=1,N
62      DO 66 J=1,N
63      IF (I.EQ.J) GO TO 66
64      DST(I)=DST(I)+DS(I,J)
65      DSK(I)=DSK(I)+DS(I,J)**2
66      66 CONTINUE
67      DO 461 I=1,N
68 461  BY=BY+DSK(I)
69      DO 165 I=1,N
70      DO 165 J=1,N
71      IF (I.EQ.J) GO TO 165
72      ZM1(I)=ZM1(I)+MDT1(I,J)*DS(I,J)
73 165  CONTINUE
74      DO 38 I=1,N
75      AX=AX+MDTT(I)
76      DX=DX+MDTT(I)**2
77      38 CONTINUE
78      GX=AX**2
79      DO 166 I=1,N
80      AY=AY+DST(I)
81      DY=DY+DST(I)**2
82 166  CONTINUE
83      GY=AY**2
84      DO 180 I=1,N
85 180  ZM=ZM+ZM1(I)
86      L=2*BX*BY
87      HX=DX-BX
88      HY=DY-BY
89      KX=GX-2*BX-4*HX
90      KY=GY-2*BY-4*HY
91      Q=(4*HX*HY)/(N-2)
92      IL1=(N-2)*(N-3)
93      P=(KX*KY)/IL1
94      IA=N*(N-1)
95      Q=(GX*GY)/IA
96      R=L+Q+P-Q
97      S=R/IA
98      SEZ=S**0.5
99      U=(AX*AY)/IA
100     V=ZM-U
101     ZZ1=V/SEZ
102     BYX=V/(BX-(GX/IA))
103     BXY=V/(BY-(GY/IA))
104     WRITE(6,6) ZM,S,R,U
105     6  FORMAT(6X,'ZM=',E20.8,'*', 'S=',E20.8,'*', 'R=',E20.8,
106        *'*', 'U=',E20.8)
106     WRITE(6,9)ZZ1,BYX,BXY
107     9  FORMAT(6X,'MZZ1=',E20.8,'*', 'BYX=',E20.8,'*',
108        *'BXY=',E20.8)
108     IF (IG.EQ.174) GO TO 99
109     GO TO 5
110     99 STOP
111     END
```