



**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI**

**LABORATUVAR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA
BOOTSTRAP YÖNTEMİNE DAYALI REGRESYON
YAKLAŞIMLARI**

DOKTORA TEZİ

GÖZDE ERTÜRK ZARARSIZ

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. CENGİZ BAL**

2020



**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI**

**LABORATUVAR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA
BOOTSTRAP YÖNTEMİNE DAYALI REGRESYON
YAKLAŞIMLARI**

DOKTORA TEZİ

GÖZDE ERTÜRK ZARARSIZ

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. CENGİZ BAL**

2020

Özet

LABORATUVAR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA BOOTSTRAP YÖNTEMİNE DAYALI REGRESYON YAKLAŞIMLARI

Giriş: In vitro tanı şirketlerinde üretilen aday analitik yöntemlerin ölçümleri sıklıkla kabul görmüş referans yöntemlerin ölçümleri ile karşılaştırılmaktadır. Yöntem karşılaştırmalarında doğrusal regresyon modellerinden yararlanılmaktadır. Doğrusal regresyon modelleri ile elde edilen katsayı kestirimlerinin güven aralıkları incelenerek yöntemler arasında sistematik bir hatanın olup olmadığı belirlenebilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda yaygın kullanımı olan bootstrap güven aralıklarının yöntem karşılaştırma çalışmalarındaki kullanımı sınırlıdır. Ayrıca, yöntem karşılaştırma çalışmalarında uygun regresyon yöntemini belirlemeye yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiş olsa da, çalışmaların bulguları birbirini tamamiyle desteklememektedir.

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı ölçüm hatalarının sabit varyanslı olduğu durumlara yönelik kapsamlı bir benzetim gerçekleştirerek farklı senaryolarda, regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımlarının performanslarının değerlendirilmesidir. Özellikle, farklı bootstrap güven aralığı yaklaşımlarının yöntem karşılaştırma çalışmalarındaki performansının araştırılması ve araştırmacılara yön gösterici bulguların elde edilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Öncelikle yedi çalışmaya ilişkin otuz gerçek veri setinde regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının uyumları araştırılmıştır. Bu amaçla En Küçük Kareler (EKK), Deming (DR) ve Passing-Bablok (PB) regresyon yöntemleri ile analitik, jackknife, bootstrap yüzdellik, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanılmıştır. Gerçek verilerden elde edilen bulgulara dayanarak kapsamlı bir benzetim düzenlenmiştir. Farklı

dağılım aralığı, örneklem büyüklüğü, ölçüm dağılımı, analitik standart sapma oranı, ölçümsel hata oranının bilinip bilinmemesi, etkili gözlemin olup olmaması, sabit ve oransal hatanın varlığına ilişkin tüm olası kombinasyonları içeren benzetim düzenlerinde regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımlarının performansları araştırılmış ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda, yöntemlerin tip-I hata oranları ve güçleri değerlendirme kriteri olarak belirlenmiştir. Bu amaçla, her bir benzetim 5,000 kez tekrarlanmıştır. Bootstrap sayısı 999 olarak belirlenmiştir.

Bulgular: DR ve PB yöntemlerinin performansları, EKK yöntemine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. DR yöntemi için ölçüm hatasının bilindiği, analitik standart sapma oranının 1 olduğu, dağılım aralığının geniş olduğu ve etkili gözlemlerin olmadığı durumlarda en iyi sonuçları verdiği gözlenmiştir. PB yöntemi için analitik standart sapma oranının 1 olduğu durumlarda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. DR yöntemi için jackknife, bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları kullanıldığında; PB yöntemi için bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralıkları kullanıldığında yöntemlerin en iyi performansa sahip olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Yöntem karşılaştırma çalışmalarında EKK yöntemi tercih edilmemelidir. DR ve PB yöntemleri en iyi performansa sahip yöntemler olsa da; ölçüm hatasının bilinmediği, dağılım aralığının dar olduğu, analitik standart sapma oranının 1 olmadığı ve etkili gözlemin olduğu durumlarda daha dikkatli davranılmalıdır. DR yöntemi ile jackknife ve bootstrap, PB yöntemi ile bootstrap güven aralıklarının kullanımı ile en iyi sonuçlara ulaşılabilir. Özellikle gözlem sayısının az olduğu durumlarda bootstrap güven aralıklarının kullanımı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bootstrap, doğrusal regresyon, in vitro tanı, sistematik hata, yöntem karşılaştırma

Summary

BOOTSTRAP-BASED REGRESSION APPROACHES IN COMPARING LABORATORY METHODS

Introduction: Measurements of candidate analytical methods produced in vitro diagnostic companies are often compared with those of accepted reference methods. Linear regression models are used in these comparisons. The presence of a systematic error among the methods can be determined by examining the confidence intervals of the coefficient estimates obtained from these regression models. The use of bootstrap confidence intervals, which are widely used in other studies in the literature, in method comparison studies is limited. In addition, although studies were conducted to determine the appropriate regression method in method comparison studies, the findings of the studies did not fully support each other.

Objective: The purpose of this thesis study is to perform a comprehensive simulation and evaluate the performances of regression methods and confidence interval approaches in different scenarios for situations where measurement errors have constant variance. In particular, it was aimed to investigate the performance of different bootstrap confidence interval approaches in method comparison studies and to obtain guiding findings for researchers.

Methods: Firstly, the agreement of regression methods and confidence interval approaches in thirty real data related to seven studies were investigated. For this purpose, Ordinary Least Squares (OLS), Deming (DR) and Passing-Bablok (PB) regression methods and analytical, jackknife, bootstrap percentile, bootstrap student, bootstrap Bca and bootstrap t confidence interval approaches were used. A comprehensive simulation is designed based on the findings from real data.

The performances of the regression methods and confidence interval approaches are investigated and compared with each other in the

simulation scenario including different measurement range, sample size, measurement distribution, analytical standard deviation ratio, whether or not the measurement error rate is known, whether there is influential observation, and the existence of constant and proportional error. In these comparisons, the type-I error rates and power of the methods were determined as the evaluation criteria. For this purpose, each simulation was repeated 5,000 times. The number of bootstrap is set as 999.

Results: The performances of DR and PB methods were found to be higher than the OLS method. It was observed that DR method performed the best results when the measurement errors are known, the analytical standard deviation ratio is 1, the distribution range is wide and when there is no influential observations. PB method performed the best results when the analytical standard deviation ratio is 1. It was observed that the methods had the best performance when jackknife, bootstrap percentile, bootstrap Bca and bootstrap t confidence intervals are used with DR method; bootstrap percentile and bootstrap Bca confidence intervals were used with the PB method.

Conclusion: OLS method should not be preferred in method comparison studies. Although DR and PB methods are the best performing methods; a special care should be taken when the measurement errors are unknown, the measurement range is narrow, the analytical standard deviation ratio is not 1, and when there are influential observations. The best results can be achieved with the use of jackknife and bootstrap with the DR method, and bootstrap confidence intervals with the PB method. It is recommended to use bootstrap confidence intervals, especially in cases where the sample size is low.

Keywords: Bootstrap, in vitro diagnostics, linear regression, method comparison, systematic error

İçindekiler

Özet.....	iii
Summary.....	v
Tablo Dizini.....	vii
Şekil Dizini.....	x
Simge Kısaltma Dizini.....	xxiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1. Laboratuvar Yöntemleri ve Hata.....	17
2.2. Laboratuvar Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Önemi.....	24
2.3. Yöntem Karşılaştırma Verileri ve İstatistiksel Yaklaşımlar.....	27
2.3.1. Notasyonlar.....	27
2.3.2. Ölçüm Hatasının Kestirimi.....	28
2.3.3. Laboratuvar Yöntemlerinin Karşılaştırılmasında Hipotez Testleri.....	30
2.3.3.1. İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi.....	30
2.3.3.2. Wilcoxon t Testi.....	31
2.3.4. Laboratuvar Yöntemlerinin Karşılaştırılmasında Korelasyon ve Uyum Katsayıları.....	32
2.3.4.1. Pearson Korelasyon Katsayısı.....	33
2.3.4.2. Spearman Korelasyon Katsayısı.....	34
2.3.4.3. Kendall Korelasyon Katsayısı.....	34
2.3.4.4. Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı.....	35
2.3.5. Yöntem Karşılaştırılmasında Grafikselle Yaklaşımlar.....	35
2.3.5.1. Saçılım Grafiği.....	36
2.3.5.2. Bland-Altman Grafiği.....	36
2.3.6. Yöntem Karşılaştırılmasında Regresyon Yaklaşımları.....	46
2.3.6.1. En Küçük Kareler Yöntemi.....	47
2.3.6.2. Ağırlıklandırılmış En Küçük Regresyon Yöntemi.....	51
2.3.6.3. Deming Regresyon Yöntemi.....	53
2.3.6.4. Ağırlıklandırılmış Deming Regresyon Yöntemi.....	55
2.3.6.5. Passing-Bablok Regresyon Yöntemi.....	57

İçindekiler (Devam Ediyor)

2.3.7. Yöntem Karşılaştırılmasında Regresyon Modellerinin Katsayılarına İlişkin Güven Aralığı Kestirimleri.....	60
2.3.7.1. Analitik Güven Aralığı Yaklaşımı.....	60
2.3.7.2. Jackknife Güven Aralığı Yaklaşımı.....	61
2.3.7.3. Bootstrap Güven Aralığı Yaklaşımı.....	64
2.3.7.3.1. Bootstrap Yüzdalik.....	69
2.3.7.3.2. Bootstrap Student.....	70
2.3.7.3.3. Bootstrap t	71
2.3.7.3.4. Bootstrap Bca.....	73
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	76
3.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması.....	77
3.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi.....	81
4. BULGULAR.....	90
4.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması.....	90
4.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi.....	118
4.2.1. $\lambda = 0.5$ Durumunda β_1 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü..	216
4.2.2. $\lambda = 1$ Durumunda β_1 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü....	224
4.2.3. $\lambda = 2$ Durumunda β_1 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü....	228
4.2.4. $\lambda = 0.5$ Durumunda β_0 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü..	236
4.2.5. $\lambda = 1$ Durumunda β_0 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü....	243
4.2.6. $\lambda = 2$ Durumunda β_0 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü....	247
5. TARTIŞMA.....	255
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	263
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	269
EKLER DİZİNİ.....	276
ÖZGEÇMİŞ.....	277

Tablo Dizini

Tablo 2.1	Ölçüm hatası bilindiğinde veri yapısı	28
Tablo 2.2	Ölçüm hatası bilinmediğinde iki ölçümlü veri yapısı	28
Tablo 3.1	Benzetim sürecinde kullanılan iş istasyonları	87
Tablo 4.1	Tonsil-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	88
Tablo 4.2	Tonsil-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	89
Tablo 4.3	Tonsil-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	90
Tablo 4.4	Tonsil-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	91
Tablo 4.5	Tonsil-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	92
Tablo 4.6	Tonsil-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	93
Tablo 4.7	Sitokin-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	94
Tablo 4.8	Sitokin-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	95
Tablo 4.9	Sitokin-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	95
Tablo 4.10	Sitokin-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	96
Tablo 4.11	Sitokin-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	97
Tablo 4.12	Sitokin-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	98
Tablo 4.13	NRBC-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	99
Tablo 4.14	NRBC-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	100

Tablo Dizini (Devam Ediyor)

Tablo 4.15	Magari-uygulama-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	101
Tablo 4.16	Magari-uygulama-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	101
Tablo 4.17	Magari-uygulama-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	103
Tablo 4.18	Magari-uygulama-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	103
Tablo 4.19	Kreatinin verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	104
Tablo 4.20	EPO9-A3-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	105
Tablo 4.21	EPO9-A3-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	106
Tablo 4.22	EPO9-A3-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	107
Tablo 4.23	EPO9-A3-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	107
Tablo 4.24	EPO9-A3-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	108
Tablo 4.25	EPO9-A3-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	109
Tablo 4.26	EPO9-A3-7 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	110
Tablo 4.27	EPO9-A3-8 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	111
Tablo 4.28	Hba1c-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	112

Tablo Dizini (Devam Ediyor)

Tablo 4.29	Hba1c-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	113
Tablo 4.30	Hba1c-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	114
Tablo 4.31	Hba1c-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	114
Tablo 4.32	Hba1c-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	115
Tablo 4.33	Hba1c-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması	115

Şekil Dizini

Şekil 2.1	Yöntem karşılaştırma çalışmalarında laboratuvar hataları	19
Şekil 2.2	Toplam analitik hata, rastgele hata ve sistematik hata	22
Şekil 2.3	Referans ve test yöntemleri arasındaki rastgele, sabit ve oransal hatanın gösterimi	24
Şekil 2.4	Kendall korelasyon katsayısında uyumlu (solda) ve uyumsuz (sağda) gözlem çiftleri	34
Şekil 2.5	Magari-uygulama-1 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri	41
Şekil 2.6	Magari-uygulama-2 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri	42
Şekil 2.7	Magari-uygulama-3 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri	43
Şekil 2.8	Magari-uygulama-4 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri	44
Şekil 2.9	EKK ve DR yöntemlerinde regresyon modellerinin oluşturulması	53
Şekil 2.10	PB yönteminde regresyon eğimi (solda) ve sabitinin (sağda) elde edilmesi	59
Şekil 2.11	Bootstrap yöntemi ile standart hata kestiriminin gösterimi	66
Şekil 3.1	Etkili gözlemin olmadığı ve olduğu iki farklı senaryo. Sağdaki grafikte gösterilen etkili gözlem soldaki şekilde gösterilen gözlem değerinin y ekseninde kaydırılması ile elde edilmiştir. Mavi çizgi (0,1) ekseninden geçen doğruyu, kırmızı kesikli çizgi ise EKK yöntemi ile elde edilmiş regresyon doğrusunu göstermektedir.	84

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

Şekil 3.2	Elektrolit, nörogranin ve glukoz verileri için etkili gözlemlerin olduğu duruma ilişkin türetilmiş benzetim verilerinin saçılım grafiği	85
Şekil 4.1	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	118
Şekil 4.2	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	119
Şekil 4.3	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	120
Şekil 4.4	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	121
Şekil 4.5	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	122
Şekil 4.6	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	123
Şekil 4.7	Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği	124

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.8 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 125
- Şekil 4.9 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 126
- Şekil 4.10 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 127
- Şekil 4.11 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 128
- Şekil 4.12 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 129
- Şekil 4.13 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 130
- Şekil 4.14 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 131
- Şekil 4.15 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 132

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.16 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 133
- Şekil 4.17 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 134
- Şekil 4.18 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 135
- Şekil 4.19 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 136
- Şekil 4.20 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 137
- Şekil 4.21 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 138
- Şekil 4.22 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 139
- Şekil 4.23 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 140

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.24 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 141
- Şekil 4.25 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 142
- Şekil 4.26 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 143
- Şekil 4.27 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 144
- Şekil 4.28 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 145
- Şekil 4.29 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 146
- Şekil 4.30 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 147
- Şekil 4.31 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 148

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.32 Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 149
- Şekil 4.33 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 150
- Şekil 4.34 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 151
- Şekil 4.35 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 152
- Şekil 4.36 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 153
- Şekil 4.37 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 154
- Şekil 4.38 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 155
- Şekil 4.39 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 156

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.40 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 157
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.41 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 158
ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.42 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 159
ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.43 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 160
ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin
olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.44 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 161
ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin
olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.45 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 162
ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.46 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 163
ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.47 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 164
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.48 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 165
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.49 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 166
ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.50 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 167
ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.51 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 168
ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin
olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.52 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 169
ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin
olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.53 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 170
ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.54 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 171
ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.55 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 172
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.56 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 173
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.57 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 174
ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.58 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 175
ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.59 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 176
ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin
olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.60 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 177
ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin
olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.61 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 178
ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.62 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 179
ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı,
oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.63 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, 180
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.64 Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, 181
ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu,
oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin
tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.65 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 182
bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin
olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.66 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 183
bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili
gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda
 β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.67 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 184
bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili
gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.68 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 185
bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili
gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.69 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 186
bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin
olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.70 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 187
bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili
gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda
 β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 4.71 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 188
bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili
gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1
parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.72 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 189
- Şekil 4.73 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 190
- Şekil 4.74 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 191
- Şekil 4.75 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 192
- Şekil 4.76 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 193
- Şekil 4.77 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 194
- Şekil 4.78 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 195
- Şekil 4.79 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 196

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.80 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 197
- Şekil 4.81 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 198
- Şekil 4.82 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 199
- Şekil 4.83 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 200
- Şekil 4.84 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 201
- Şekil 4.85 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 202
- Şekil 4.86 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 203
- Şekil 4.87 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 204

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.88 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 205
- Şekil 4.89 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 206
- Şekil 4.90 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 207
- Şekil 4.91 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 208
- Şekil 4.92 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 209
- Şekil 4.93 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 210
- Şekil 4.94 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 211
- Şekil 4.95 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği 212

Şekil Dizini (Devam Ediyor)

- Şekil 4.96 Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının 213 bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği
- Şekil 6.1 Yöntem karşılaştırma verilerine yönelik bulgulara ve 213 literatür çalışma sonuçlarına dayalı olarak oluşturulan bir iş akışı



Simge ve Kısaltmalar Dizini

Simgeler

Y	Test (aday) yöntemin gerçek değeri
y	Test (aday) yöntemin ölçüm değeri
δ	Test (aday) yöntemin ölçüm hatası
X	Referans (altın standart) yöntemin gerçek değeri
x	Referans (altın standart) yöntemin ölçüm değeri
ε	Referans (altın standart) yöntemin ölçüm hatası
n	Gözlem sayısı
d	Yöntemler arasındaki ölçüm farklılığı
w	Ağırlık katsayısı
a	Regresyon sabiti
b	Regresyon doğrusunun eğimi
c	Oransal faktör
t	t dağılımı test istatistiği
z	z dağılımı test istatistiği
λ	Ölçümsel hata oranı
r	Pearson korelasyon katsayısı
ρ	Spearman korelasyon katsayısı
τ	Kendall korelasyon katsayısı
B	Bootstrap sayısı
o	Etkili gözlem sayısı
α	Tip-I hata düzeyi
β	Tip-II hata düzeyi

Simge ve Kısaltmalar Dizini (Devam Ediyor)

Kısaltmalar

EKK	En Küçük Kareler Yöntemi
AEKK	Ağırlıklandırılmış En Küçük Kareler Yöntemi
DR	Deming Regresyon Yöntemi
ADR	Ağırlıklandırılmış Deming Regresyon Yöntemi
PB	Passing-Bablok Yöntemi
Bootstrap BCa	Yanlılık Düzeltmeli ve Hızlandırılmış Bootstrap Yöntemi
Bootstrap ABC	Yanlılık Düzeltmeli Bootstrap Yöntemi
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
CE	Conformité Européenne
CLSI	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CV	Varyasyon Katsayısı
SD	Standart Sapma
se	Standart Hata
ICC	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı
ELISA	Enzime Bağlı İmmüno Serbest Testi
IL-6	İnterlökin-6
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
NRBC	Çekirdekli Kırmızı Kan Hücreleri
CBC	Tam Kan Sayımı
WBC	Beyaz Küre, Akyuvar Sayısı, Lökosit Sayısı
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Hba1c	Hemoglobin A1c, Glukozillenmiş Hemoglobin
UHEM	Ulusal Yüksek Başarımlı Hesap Merkezi
OS	İşletim Sistemi
GB	Gigabayt
LTS	Uzun Süreli Destek

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yöntem karşılaştırma çalışmaları hem üretici firmalar hem de laboratuvar uzmanları tarafından, *in vitro* tanı ölçümlerinin referans ve test yöntemleri arasında karşılaştırmalar yaparak ölçüm hatasının (yanlılık, bias) belirlenmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmalar ile aynı ölçümü yapan iki farklı yöntem kullanılarak ve aynı gözlemlerin iki ölçümü yapılarak, ölçümler arası hata olup olmadığı, varsa hata miktarının ne düzeyde olduğu belirlenmeye çalışılır (Budd vd., 2013). Yöntem karşılaştırma çalışmalarının en geniş kullanım alanlarından biri klinik biyokimyadır (Magari, 2000). Hasta gözlemler için farklı bir yöntem tercih etmenin laboratuvar sonuçlarını değiştirmeyeceği güvence altına alınarak, hasta güvenliği arttırılmaya çalışılır (Nikolac, 2015).

Yöntem karşılaştırma çalışmaları farklı senaryoda gerçekleştirilebilmektedir. Hem üretici firmalar, hem de laboratuvar uzmanları tarafından en sık karşılaşılan durum, test ölçüm yönteminin (y , aday yöntem), referans yöntem (x , kabul görmüş, standart, altın standart yöntem) ile kıyaslandığı durumdur. Üretici için bu senaryo, geliştirilen ürünün performansının elde edilmesi ve geçerliliğinin araştırılması olarak; laboratuvar uzmanları için ise üreticinin iddialarının doğrulanarak yöntemin laboratuvar içinde kullanımının araştırılması olarak düşünülebilir. Her iki durumda da referans yöntemin hatasız ölçüm yaptığı varsayılarak, referans ve test yöntemleri arasındaki hata ya da yanlılık araştırılır. Bu tür durumlarda, test yöntemin ölçümleri ile referans yöntem arasındaki ölçümlerin benzer olması ($y \approx x$), test yöntemin referans yöntemin yerine kullanılabileceğini gösterir. Sıklıkla karşılaşılan diğer bir senaryo ise referans yöntemin olmadığı durumlardır. Bu tür durumlarda test yöntemi, en doğru ölçümü yaptığı kabul edilen uygun bir yöntem ile

karşılaştırılır. Bu tür durumlarda gerçek değerler elde edilemediği için hata yerine, iki yöntem arasında farklılık olup olmadığı araştırılır. Bu senaryoda ise iki ölçüm yönteminin benzer olması, yöntemlerin birbirinin yerine kullanılabileceğini gösterir. İki test ölçümünün değerlendirme aşaması her bireyden tekrarlı olarak alınarak elde edilen verilerden oluşur (Haeckel, Wosniok & Al Shareef, 2011; Budd vd., 2013).

Yöntemler arasındaki hata (ya da farklılık), sistematik hata olarak isimlendirilmekte ve sabit (constant) ile oransal (proportional) olmak üzere iki bileşene ayrılmaktadır. Sabit hata, test ve referans yöntem arasındaki ortalama fark ile kestirilir. Sabit hatanın varlığı, test yöntemin referansa göre belli düzeyde daha yüksek ya da daha düşük ölçüm yaptığını gösterir (Linnet, 1990; Magari, 2000).

Bu hatanın önüne geçmek için sistematik bir düzeltme yapılabilir. Bununla birlikte, sık karşılaşılan bir durum, iki analitik yöntemin uyumlu gözükmesine rağmen belli aralıktaki ölçümlerinde yanlılığa neden olduğu durumdur. Bu tür hatalar ise oransal hata olarak bilinmektedir. Oransal hatalar genellikle ölçüm yönteminin dağılım aralığına ve ölçüm kalitesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Oransal hataya çeşitli durumlarda karşılaşılabılır. Örneğin test yöntemi, referans yöntemin düşük değerlerinde bu yönteme kıyasla daha düşük, yüksek değerlerinde ise daha yüksek ölçüm yapabilir. Bunun dışında, test yöntemin referans yöntemin düşük ve yüksek değerlerinde ya da yalnızca bir uç bölgesinde daha yüksek (ya da düşük) ölçümler yaptığı durumlar da oransal hata olarak adlandırılır. Bazen, oransal hata yöntemler arasındaki uyumsuzluğun kaynağı olarak gösterilmektedir. Sistematik hata herhangi bir veride görülebilir, fakat bu hatanın ne düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ölçümün kesinliği (precision) ile ilişkilidir. Test ve referans yöntem arasındaki aynı

miktardaki hata, yüksek kesinlikteki yöntemler (istatistiksel hata az) için istatistiksel olarak anlamlı olabilirken, düşük kesinlikteki yöntemler (istatistiksel hata fazla) anlamlı olmayabilir. Belirsizliği (imprecision) de dikkate alarak, iki yöntem arasındaki gözlenen fark aşağıdaki şekilde ifade edilebilir:

$$Farklılık = Sabit hata + Oransal Hata + Belirsizlik \quad (1.1)$$

İki yöntemin uyumlu olduğu durumda, aralarında sistematik bir hata olmayacak ve $Farklılık = Belirsizlik$ olacaktır (Linnet, 1990; Magari, 2000).

İki yöntemin benzer ölçüp ölçmediğini belirlemek üzere kullanılacak ilk ve en basit yaklaşım, iki yöntemin ölçümlerine ilişkin saçılım ve fark grafiklerinin çizilmesidir. Saçılım grafiğinde, referans yöntem x ekseninde, test yöntemi ise y ekseninde olmak üzere gözlemlerin saçılımı incelenir. Bu grafikte, test yöntemin, referans yöntemin alternatifi olabilmesi için verilerin bu grafikte 45° lik doğru üzerinde en küçük hata ile saçılması istenir. Fakat, bu grafiğin yöntemler arası uyumu doğru bir şekilde gösterebilmesi için yöntemlerin dağılım aralığının geniş olması gerekmektedir. Fark grafiklerinde ise referans yöntem x ekseninde, test ve referans yöntem arasındaki fark ise y ekseninde olmak üzere gözlemlerin saçılımı incelenir. Alternatif grafik senaryoları ise x ekseninde test ve referans yöntemlerin ortalamasının, y ekseninde test ve referans yöntemler arasındaki fark yüzdelerinin olduğu diğer kombinasyonlardır. Fark grafiklerinin bir örneği Bland-Altman grafikleri olup, bu grafikler ile gözlemsel farklılıkların bir deseni oluşturulabilmekte, uyum sınırları elde edilebilmekte ve ihtiyaç varsa veri dönüşümü yapılabilmektedir (Magari, 2000; Budd vd., 2013, Abu-Arafah, Jordan & Drummond, 2016).

Grafiksel yaklaşımlar dışında hipotez testleri kullanılarak iki ölçüm yöntemine ilişkin dağılımlar karşılaştırılarak yöntemler arası fark olup olmadığı test edilebilmektedir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan bir test iki eş arasındaki farkın önemlilik testidir. İki yöntem arasındaki farkın aritmetik ortalamasının, standart hatasına oranlanması ile t istatistiği elde edilir ve t dağılımından elde edilen test istatistiği ile karşılaştırılarak yöntemler arasında fark olup olmadığı araştırılır. Bu testin varsayımı yöntemlere ilişkin farkın normal dağılmasıdır. Farkların normal dağılmadığı durumda testin alternafi olarak sıklıkla parametrik olmayan Wilcoxon t testi tercih edilmektedir (Özdamar, 2013; Alpar, 2017). Bu testler her ne kadar laboratuvar yöntemlerinin dağılımlarını karşılaştırırsa da, sistematik hatayı bütünüyle incelememektedir. Testler, yöntemler arasındaki sabit hatanın varlığı ile ilgili fikir verse de, oransal hata hakkında herhangi bir yorum yapılamamaktadır. Ayrıca, testlerin gücü doğrudan örneklem büyüklüğüyle ilişkilidir. Örneklem büyüklüğü yüksek olduğu durumda, bu testler klinik olarak anlamsız bir farklılığı dahi yöntemler arasındaki hata olarak belirleyecektir. Aksi durumda, örneklem büyüklüğü az olduğunda ise, bu testler klinik olarak önemli bir hatayı tespit edemeyecektir.

Bir diğer strateji ise korelasyon ve uyum katsayılarını hesaplamak ve yöntemler arasındaki ilişkinin ya da uyumun kuvvetini belirlemektir. Literatürde, bu amaçla sıklıkla tercih edilmiş katsayılar Pearson, Spearman, Kendall ve sınıf içi korelasyon katsayılarıdır. Araştırmacılar bu katsayıların 1'e yakın olduğu belirlediklerinde, yöntemlerin aynı ölçtüğü şekilde yorum yapmaktadır. Bu katsayıların kullanımında önemli bazı hususlar bulunmaktadır. Öncelikle, korelasyon katsayıları iki yöntem arasında doğrusal bir ilişki olduğuna dair bir kanıt sunmaktadır. Fakat, bu katsayılar yöntemler arasındaki sabit ya da oransal hataya ilişkin hiçbir

bilgi sunmamaktadır. Ayrıca yöntemler arası pozitif bir korelasyon elde edildiğinde, yöntemlerin karşılaştırılabilir olduğuna dair bir yorum yapılmamalıdır. Yüksek korelasyon, iki yöntemin aynı ölçtüğünü ve aralarında sistematik hata olmadığını göstermemektedir. Noktalar herhangi bir regresyon doğrusu üzerinde yer aldığına mükemmel bir korelasyon elde edilirken, 45 dereceden geçen eşitlik çizgisi üzerinde yer alırsa ancak yöntemlerin benzer ölçüm yaptığına dair bilgi sahibi olunabilir. Örneğin, aynı gözlemlerin iki farklı yöntem için elde edilmiş glukoz değerleri izleyen şekilde olsun: $x = (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)$, $y = (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50)$. Bu iki yöntem karşılaştırılarsa yöntemlerin aynı ölçmediği ve aralarında bariz bir hatanın olduğu söylenecektir. Fakat, iki yöntem arasında Pearson korelasyon katsayısı hesaplanırsa yöntemler arası ilişkinin %100 olduğu söylenecektir. Sınıf içi korelasyon katsayısı ise aynı yöntemin tekrarlanabilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda uygun olsa da, ölçümlere ilişkin sıralamayı dikkate almadığı için iki farklı yöntemin karşılaştırılması için uygun bir yaklaşım değildir. Bu katsayının önemli bir dezavantajı rasgele hata ile sistematik hatayı ayırt etmemesi, doğrudan yöntemlerin uyumu hakkında fikir vermesidir. Aynı zamanda bu katsayıların niceliği, yöntemlerin dağılım aralığından etkilenmektedir. Korelasyon katsayıları dağılım aralığı büyük olan verilerde, dağılım aralığı dar olanlara göre yüksek çıkma eğilimindedir. Bu nedenle bu katsayıların tek başına verilmesi uygun değildir (Bland & Altman, 1990).

Grafiksel yaklaşımlar, yöntemler arasında hata olup olmadığını belirlemek adına faydalı görsel yaklaşımlar olsa da hata olup olmadığını belirlemeye yönelik hipotez testlerini yapabilmek ve hata miktarının ne olduğuna dair kestirimler yapabilmek için sıklıkla regresyon analizlerine

başvurulur. Regresyon analizleri, farklılık grafiklerinden daha geniş alanlarda uygulanabilmekte ve iki yöntem arasında her gözlem noktasının sezgisel bir karşılaştırmasını yapabilmektedir. Regresyon analizlerini uygulayabilmek için veriye ilişkin birtakım varsayımların sağlanması gereklidir. Bu varsayımları inceleyebilmek ve yöntemler arasındaki farklılığa ilişkin ön bilgiler edinebilmek için grafiksel yaklaşımların kullanımı, özellikle farklılık grafiklerinin oluşturulması, bu tür araştırmalarda ilk aşama olmalıdır (Budd vd., 2013).

Doğrusal regresyon analizleri ile test yöntemi (y) ve referans yöntem (x) arasında doğrusal bir model oluşturulur: $y = a + bx$. Bu modelde a regresyon sabiti olup sabit hataya ilişkin değerlendirmelerin yapılmasında kullanılır. Modeldeki b katsayısı ise eğim olup, oransal hataya ilişkin değerlendirmelerde kullanılabilir. Regresyon sabiti a parametresinin 0'dan farklı olduğu durumlarda sabit hatanın varlığından, eğim parametresi b 'nin ise 1'den farklı olduğu durumlarda oransal hatanın varlığından bahsedilebilir. Katsayı kestirimlerinin $a = 0$ ve $b = 1$ olarak elde edildiği modellerde $y = x$ olur ve yöntemlerin birbiriyle tam uyumlu olduğu ve aynı ölçtüğü kabul edilir. Katsayı kestirimlerinin $a \neq 0$ ve $b = 1$ olarak elde edildiği modellerde $y = a + x$, yani $a = y - x$ olur ve a parametresi yöntemler arasındaki sabit hatayı ifade eder. Bu durumda, test yöntemi, referans yöntemin tüm değerleri için a miktarda daha fazla ya da daha az ölçüm yapacaktır. Katsayı kestirimlerinin $a = 0$ ve $b \neq 1$ olarak elde edildiği modellerde $y = bx$ olur ve b parametresi yöntemler arasındaki oransal hatayı ifade eder. Bu durumda, test yöntemi, referans yöntemin tüm değerleri için b kat daha fazla ya da daha az ölçüm yapacaktır (Haeckel vd., 2011; Budd vd., 2013).

Doğrusal regresyon analizi parametreleri a ve b 'nin kestiriminde sıklıkla kullanılan regresyon yaklaşımı en küçük kareler (EKK) yöntemidir. EKK yönteminde, regresyon doğrusu ile gözlenen değerler arasındaki hata kareler toplamını en küçükleyecek biçimde parametre kestirimi yapılmaktadır. Kestirilen katsayıların anlamlılığı ise sıklıkla t testi ($t = \frac{\beta-1}{s_\beta}$) ile yapılmaktadır. EKK regresyon analizinin önemli bir varsayımı bağımsız değişkene (referans yöntem) ilişkin ölçümlerin hatasız gerçekleştirilmiş olmasıdır. Fakat yöntem karşılaştırma çalışmalarında hem test hem de referans yöntemin ölçümlerinin hata/belirsizlik içermesi EKK yönteminin kullanımını kısıtlamaktadır. EKK yöntemi kullanılarak yapılan parametre kestirimleri yanlıdır (Özdamar, 2013; Alpar, 2017).

Ağırlıklandırılmış en küçük kareler (AEKK) regresyon analizi test yönteminin değişen varyanslı olmasına imkân tanımaktadır. AEKK yönteminde, kabaca varyansın tersi üzerinden ağırlık katsayıları kestirilmektedir. AEKK yönteminde, regresyon doğrusu ile gözlenen değerler arasındaki ağırlıklandırılmış hata kareler toplamını en küçükleyecek biçimde parametre kestirimi yapılmaktadır. AEKK yöntemi kullanılarak yüksek konsantrasyondaki gözlemlere daha az ağırlık verilmekte ve etkisi azaltılmaktadır. Dolayısıyla, belirsizlik azaltılarak daha kesin kestirimler yapılabilmektedir. Fakat referans yöntemin ölçümlerinin hata/belirsizlik içermesi en küçük kareler regresyon analizinde olduğu gibi bu yöntemin de kullanımını kısıtlamaktadır (Linnet, 1993).

Referans yönteme ilişkin ölçümlerin hata içermesi probleminin üstesinden gelmek amacıyla geliştirilen Deming regresyon (DR) yöntemi hem test yöntemin hem de referans yöntemin yansız parametre kestirimlerini sunmaktadır. DR yöntemi kullanabilmek için yöntemlerin analitik varyansların birbirine oranının (λ) bilinmesi gerekmektedir. DR

yöntemi asıl olarak analitik varyansların sabit olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda, λ kullanılarak elde edilen bir açıdaki regresyon doğrusu ile gözlenen değerler arasındaki hata kareler toplamını en küçükleyecek biçimde parametre kestirimi yapılmaktadır. $\lambda = 1$ durumunda DR yöntemi ortogonal regresyon yöntemini kullanmaktadır. DR yönteminde kestirilen katsayıların anlamlılığı farklı yaklaşımlarla test edilebilmektedir (Kendall & Stuart, 1973; Cornbleet & Gochman, 1979). Ağırlıklandırılmış Deming regresyon (ADR) yöntemi hem test hem de referans yöntem için değişen ölçüm hataları ile baş edebilmektedir. Bu yaklaşımda da yine yöntemlerin analitik varyansların birbirine oranının sabit olması gerekmektedir. AEKK regresyon analizine benzer şekilde varyansın tersi üzerinden ağırlık katsayıları kestirilmekte ve λ kullanılarak elde edilen bir açıdaki regresyon doğrusu ile gözlenen değerler arasındaki ağırlıklandırılmış hata kareler toplamını en küçükleyecek biçimde parametre kestirimi yapılmaktadır (Linnet, 1990; Linnet, 1993).

Yöntem karşılaştırmalarında kullanılan diğer bir yaklaşım parametrik olmayan Passing-Bablok (PB) regresyon yöntemidir. Yöntemin kullanımında örnek ve hata dağılımlarına ilişkin hiçbir varsayım bulunmamaktadır. Gözlemlerin sıra puanları üzerinden gerçekleştirilen bu regresyon analizinde, regresyon doğrusunun eğimi olası tüm regresyon eğimlerinin ortancası üzerinden hesaplanmaktadır. Bu kestirim prensibine dayalı olarak yöntemin en büyük avantajı, aşırı değerlere karşı etkili olmasıdır (Passing & Bablok, 1983; Passing & Bablok, 1984).

Literatürde, yöntem karşılaştırma çalışmalarında EKK, AEKK, DR, ADR ve PB yöntemlerinin kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Passing ve Bablok gerçekleştirdikleri benzetim çalışmasında EKK, temel

bileşenler regresyon analizi ve PB regresyon yöntemlerini karşılaştırmış, sonuçların örneklem büyüklüğü, ölçüm yöntemlerinin kesinliği (precision) ve konsantrasyonlarına ilişkin dağılım aralıklarının sonuçları etkilediğini belirtmiştir (Passing & Bablok, 1984). Yazarlar, EKK yönteminin yanıltıcı sonuçlar ürettiğini, PB yönteminin en iyi sonuçları verdiğini belirtmiştir. Örneklem dağılımının çarpık olduğu durumlarda, ölçüm hatalarının sabit olmadığı durumlarda ve aşırı değerlerin olduğu durumlarda PB yönteminin etkili olduğu gösterilmiştir. Linnet (1993) benzetim çalışmasında EKK, AEKK, DR, ADR ve PB yöntemlerinin performanslarını karşılaştırmıştır ve sonuçların kullanılan yöntemle göre değiştiğini göstermiştir. EKK yönteminin, regresyon eğimi parametre kestirimini yanlış yaptığı, oransal hatanın olduğu durumda hipotez testlerinin güvenilir olmayan sonuçlar ürettiği, oransal hata arttıkça yöntemin güvenilirliğinin azaldığı gösterilmiştir. AEKK yönteminin yanlışlığının EKK'ya göre daha az olduğu ve hipotez testlerinin daha güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Fakat, tip I hata miktarının, referans yöntemin rasgele hatasından kaynaklı olarak, olması gerektiğinden yüksek çıktığı gösterilmiştir. Yazarlar, referans yöntemin ölçümleri hatasız olması durumunda AEKK yöntemi ile elde edilen hipotez testi sonuçlarının doğru olacağını belirtmiştir. DR yönteminin yansız sonuçlar ürettiği, sabit analitik varyans ile doğru hipotez testi sonuçları ürettiği, ADR yönteminin ise oransal hatanın olduğu durumlarda etkili olduğu bildirilmiştir. DR ve ADR yaklaşımlarında λ sabit değilse, küçük miktarda yanlışlıklar olduğu belirtilmiştir. PB regresyon yönteminin analitik varyans hem test hem de referans yöntemde aynı büyüklükte ise yansız sonuçlar ürettiği, hipotez testi sonuçlarının doğru olmadığı ve oransal hata olduğu durumda iyi sonuçlar vermediği bildirilmiştir. Payne (1997) normal dağılım altında türettiği 120 benzetim veri setini rasgele iki

parçaya ayırarak 60 veri çifti oluşturmuş ve EKK, DR ve PB regresyon yöntemlerini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak, EKK yönteminin yöntem karşılaştırma analizlerinde kullanılmaması gerektiği önerilmiş, PB regresyon analizinin ise DR yöntemine göre daha doğru sonuçlar verdiği ileri sürülmüştür. Stöckl, Dewitte ve Thienpont (1998) yöntem karşılaştırma çalışmalarında kısıtlılıklarına rağmen, artıkların standart sapmasını daha iyi kestirebildiği için EKK yönteminin kullanılması gerektiğini ileri sürmüştür. Fakat, yöntemin kullanımını $r \geq 0.975$ ile sınırlandırmıştır. Yılmaz Işıkhan, Kılıçkap ve Alpar (2013) aynı beş yöntemin performansını gerçek bir veri seti ve bu veri seti üzerinden oluşturulmuş senaryolar üzerinden karşılaştırmış ve oransal hatanın bulunduğu durumlarda DR, ADR ve PB yöntemlerinin kullanımını önermiştir. Haeckel, Wosniok ve Klauke (2013) benzetim çalışmalarında EKK, ortogonal regresyon, DR, PB ve standartlaştırılmış temel bileşenler analizi yöntemleri karşılaştırılmış ve DR yönteminin en iyi performansa sahip olduğu gösterilmiştir. Mayer, Gaus ve Braisch (2016), PB yöntemi ile elde edilen güven aralığına dayalı olarak yapılan sistematik hata yorumlarının geçerli olmadığını belirtmiş ve yerine alternatif uyum ölçüleri kullanılması gerektiğini önermiştir.

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında, her ne kadar uygun regresyon yöntemini belirlemeye yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiş olsa da çalışmaların bulguları birbirini tamamıyla desteklememektedir. Genel öngörü, EKK yönteminin bu çalışmalarda kullanılmaması gerektiğine yönelik olsa da DR ve PB yöntemlerinin hangi durumlarda tercih edilmesi gerektiğine ilişkin bir ortak görüş bulunmamaktadır. Bununla birlikte asıl önemli noktalardan biri, yapılan karşılaştırmalarda örneklem büyüklüğü, örneklem dağılımları, ölçüm hatalarının miktarı, aşırı değer olup olmadığı gibi faktörler dikkate alınmasına rağmen, parametre kestirimlerinin

standart hatalarının nasıl belirlendiği üzerinde yeterince durulmamıştır. Genelde, EKK yönteminde t istatistiği kullanılarak, DR yönteminde jackknife yöntemi kullanılarak, PB yönteminde ise yüzdelik yaklaşımı kullanılarak standart hata kestirimi gerçekleştirilmiştir. Cornbleet ve Gochman (1979) jackknife yaklaşımının EKK yönteminde kullanımını önermiş, Linnet (1993) ise bu yaklaşım ile yapılan standart hata kestirimlerinin doğru sonuçlar üretmediğini göstermiştir.

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında standart hata kestiriminin nasıl yapıldığı büyük önem taşımaktadır. Çünkü sabit ve oransal hatanın varlığına ilişkin yorumlar, bu standart hata kestirimleri ile oluşturulmuş güven aralıklarına dayalı olarak yapılmaktadır. Regresyon sabitinin güven aralığı 0'ı içermediği durumda sabit hatanın varlığından, eğimin güven aralığı 1'i içermediği durumda ise oransal hatanın varlığından söz edilmektedir. Gerçek uygulamalarda bir güven aralığı yöntemi ile yöntemler arasında sistematik hata olmadığı söylenebilirken, farklı bir güven aralığı yöntemi kullanıldığında sistematik hataya rastlanabilmektedir. Literatürde standart hata kestirimine ya da güven aralığını belirlemeye yönelik çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri Efron ve Tibshirani (1993) tarafından jackknife yöntemine alternatif olarak geliştirilen ve yeniden örnekleme yöntemi olan bootstrap yöntemidir.

İstatistikte bootstrap yöntemi, bir veri setindeki gözlemlerin rastgele olarak yer değiştirilerek yeniden örneklenmesine dayalı parametrik olmayan bir yöntemdir. Bootstrap, yeni veri setleri oluşturarak herhangi bir istatistiğin (varyans, güven aralıkları, standart hata vb.) örnekleme dağılımını tahmin etmeyi sağlar (Efron & Tibshirani, 1993). Bootstrap yöntemi ampirik bir dağılımdan örnekleme yaparken varyans gibi tahmin edicileri tahmin etme imkanı sunar. Ampirik dağılım fonksiyonunu

oluşturabilmek için bu tahminler önemlidir. Aynı zamanda bu yöntem hipotez testleri oluşturmak için de kullanılan bir yöntemdir. Genellikle, varsayımın şüpheli olduğu veya parametrik çıkarımın mümkün olmadığı durumlarda standart hataların hesaplanması için karmaşık formüller gerektiren ve parametrik varsayımlara dayanan istatistiksel çıkarımın bir alternatifi olarak kullanılır.

Bu yöntemin tarihsel olarak gelişim süreci Quenouille (1949) çalışması ile başlamıştır. Bootstrap yöntemi geliştirilmeden önce, Quenouille (1949) jackknife yönteminin temellerini atmıştır. John Tukey, 1958 yılında bu yöntemi, jackknife yöntemi adıyla yayınlamıştır (Tukey, 1958). Efron, 1979 yılında jackknife yönteminden esinlenerek bootstrap yöntemini geliştirmiş ve (Efron, 1979) kaynaklı eserinde detaylı bir şekilde bu konuya yer vermiştir. Efron daha sonrasında jackknife yöntemi ve varyansı tahmin etme yöntemlerini geliştirilerek çalışmalarına eklemiştir (Quenouille, 1949; Tukey, 1958; Efron, 1979). Rubin (1981) Bayes tabanlı bootstrap yöntemini geliştirmiştir. Efron (1987) yanlılık düzeltmeli ve hızlandırılmış bootstrap yöntemi (bias corrected and accelerated bootstrap method, BCa) geliştirmiştir. DiCiccio ve Efron (1992) yanlılık düzeltmesi tahmini (approximation bias corrected, ABC) yaklaşımını geliştirmiştir. Bu tarihsel süreç sonunda bootstrap yönteminin kullanımı günümüze kadar ulaşmıştır ve geliştirilmeye de devam etmektedir.

Bootstrap, dağılım hakkında yeterli bilgi sahibi olunmadığı durumda dağılım parametrelerini tahmin ederken standart hata ve güven aralıklarını hesaplama kolaylığı sağlar. Bootstrap yönteminin en büyük avantajı hesaplama sadeliğidir. Ayrıca, bu yöntem sonuçların kararlılığını kontrol etmek için de en uygun yöntemdir. Çoğu problem için gerçek güven aralığını kestirmek imkansız olsa da, bootstrap, örnek varyans ve normallik

varsayımları kullanılarak elde edilen standart aralıklardan asimptotik olarak daha doğru sonuçlar verir (DiCiccio & Efron, 1996). Bootstrap yönteminin temel fikri, örneklem verilerinden yeniden örnekleme yöntemini kullanarak evrene ilişkin çıkarımlar yapabilmesidir. Bootstrap ile çekilen örneklem istatistiklerinin dağılımı oluşturulurken, tekrar tekrar çekilerek oluşturulan evren aslında örneklem olarak düşünülmelidir. Bu nedenle yeniden örneklenmiş verilerden gerçek örneklerin sonuçlarının çıkarım kalitesi ölçülebilirdir (Efron & Tibshirani, 1993). Asıl veri göz önüne alındığında gerçek olasılık dağılımının kestirimi ampirik dağılım kestirimine benzer bir şekilde değerlendirilir (Efron, 2003).

Jackknife yöntemi, Quenouille tarafından geliştirilen parametrik olmayan bir tekniktir (Quenouille, 1949). Bir parametrenin jackknife tahmincisi sistematik bir şekilde her bir gözlemin veri setinden çıkarılması ve kestirim yapılması, ardından bu kestirimlerin ortalamasını bulmak suretiyle gerçekleşir. Gözlem sayısı n olan bir örnek verildiğinde her biri $n-1$ boyutlu alt örneklemin parametre tahminleri yapılır. Jackknife yöntemi, bootstrap yönteminin doğrusal bir yaklaşımıdır (Cameron & Trivedi, 2005). Efron ve Tibshirani, 1993'te yayınladıkları kitapta bootstrap yönteminin jackknife yöntemine göre empirik dağılımlarda parametre kestiriminde daha doğru sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir (Efron & Tibshirani, 1993). Her iki yöntemde de tahmin ediciler hesaplandığında evrene en yakın ve daha doğru sonuçları bootstrap yönteminin verdiği gösterilmiştir (Efron, 2003). Bu doğrultuda bootstrap yönteminin empirik dağılımlarda evren parametrelerine en yakın sonuçları bulduğu üzerinde durulmuştur (Efron, 2003).

Efron ve Tibshirani (1993), bootstrap yöntemini kullanarak standart hata ve güven aralığı kestirimlerine dayalı çeşitli yaklaşımlar geliştirmiştir.

Bu yaklaşımlar yüzdeler (percentile), student, BCa, Bootstrap-*t* ve ABC yaklaşımlarıdır (Bickel & Freedman, 1981; Efron, 1982; Efron & Gong, 1983; Efron, 1987; Efron & Tibshirani, 1993; Shao & Tu, 1995; Efron & DiCiccio, 1996; Davison & Hinkley, 1997; Carpenter & Bithell, 2000). Bu yaklaşımların her ne kadar regresyon analizlerinde kullanımı gösterilmiş olsa da, yöntem karşılaştırma çalışmalarındaki etkinliğini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sağlık alanında gerçekleştirilen çalışmalarda, güven aralığı kestirimlerinin doğru bir şekilde yapılması oldukça önemlidir. Güven aralığı kestirimini yapmak için kullanılan birçok yöntem vardır. Asıl hipotezi ve amacı iyi belirledikten sonra kestirim yöntemleri daha da önemlidir. Hem sağlık çalışmalarında hem diğer alanlarda kullanılan yöntem karşılaştırma çalışmalarında ve literatür taramasında bu çalışmaların eksiklikleri olduğu görülmektedir. Çalışmaların bulguları birbirlerini desteklememektedir. En uygun regresyon yöntemini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmış olsa da benzetim çalışmaları hep farklı sonuç ve yorumlar içermekte hem de birbirlerini desteklememektedir. Literatür taraması sonucunda yazarların genel görüşü PB ve DR yönteminin kullanılmasının daha doğru sonuçlar vereceği olsa da bu genel yorumun eksiklikleri üzerinde de durulmuştur. Asıl problemlerden biri de yapılan karşılaştırma sonuçlarında örneklem dağılımı, örneklem büyüklüğü, ölçüm hatalarının miktarı, aşırı değerlerin olması durumu ve diğer başka faktörlerde katıldığında parametre kestiriminin nasıl yapılacağı ve standart hata kestiriminin nasıl olacağı şeklindedir. Biyokimyasal çalışmalar, sağlık alanındaki çalışmalar ve de referans yöntem ile test yöntemi karşılaştırma çalışmaları amaç edinilerek yapılan çalışmalarda bu eksiklikler görülmektedir. Standart hata kestirimi birçok farklı şekilde yapılmaktadır. DR yönteminde jackknife yöntemi

kullanılarak, EKK yönteminde t istatistiği kullanılarak, PB yönteminde ise yüzdelik yaklaşımı kullanılarak hata kestirimi yapılmaktadır. Tartışmalardan birini de Linnet (1993) bu yaklaşım ile başlatmış ve yapılan standart hata kestirimlerinin doğru sonuçlar üretmediğini göstermiştir. Başka bir çalışma ise jackknife yaklaşımının EKK yönteminde kullanımını önermiştir (Cornbleet & Gochman, 1979). Amaç yöntem karşılaştırma çalışmalarında güven aralığını hesaplamak ve güven aralığı üzerinden sabit hata ve oransal hatanın varlığını tespit etmektir. Çalışmalardaki asıl amaç iki yöntemin birbirlerinden farkını gösterebilmek için oluşturulan regresyon denklemini tahmin etmektir. Güven aralığı kestirimini yapabilmek için standart hatayı tahmin etmek önemlidir. Regresyon denkleminde ki regresyon sabitinin güven aralığı 0'ı içermediği durumda sabit hatanın varlığından, eğimin güven aralığı 1'i içermediği durumda ise oransal hatanın varlığından söz edilmektedir. Çalışmalardaki en büyük eksiklik literatür taraması ile de desteklendiğinde de gerçek uygulamalarda bir güven aralığı yöntemi ile yöntemler arasında sistematik hata ya da oransal hata olmadığı söylenebilirken, farklı bir güven aralığı yöntemi kullanıldığında sistematik hataya yada oransal hataya rastlanabilmektedir.

Ayrıca, laboratuvar çalışmalarında kullanılan biyokimyasal verilere ilişkin dağılımların nadiren simetrik bir görünümde olduğu, özellikle vitamin D, progesteron ve TSH gibi birçok değişkenin çarpık dağılıma sahip oldukları belirtilmiştir (Sikaris, 2010). Bu gibi normal dağılmadığı bilinen değişkenler için parametre kestiriminde bootstrap yönteminin etkili bir yeniden örnekleme yöntemi olduğu üzerinde durulmuştur (Efron & Tibshirani, 1993).

Bu tezin temel amacı yöntemlerin ölçüm hatalarının sabit varyanslı olduğu duruma ilişkin, kapsamlı bir benzetim çalışması gerçekleştirilerek

EKK, DR, ve PB regresyon yöntemlerinin ve farklı güven aralığı yaklaşımlarının performanslarının karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırmalarda özellikle bootstrap güven aralıklarının farklı regresyon yöntemleri için performansının araştırılması hedeflenmiştir. Tez kapsamında, araştırmacılara hangi durumda, hangi regresyon yöntemi ile hangi güven aralığı yönteminin kullanılması gerektiğine dair öneriler yapabilecek kapsamlı deneylerin gerçekleştirilmesi ve bulguların elde edilmesi hedeflenmiştir.

Tez izleyen şekilde organize edilmiştir. Laboratuvar yöntemleri, yöntem karşılaştırma çalışmalarının önemi ve bu çalışmalarda kullanılan regresyon yöntemlerinin çalışma prensipleri '2. Genel Bilgiler' bölümünde verilmiştir. Tez kapsamında gerçekleştirilen benzetim çalışmasının ve gerçek veri uygulamalarının detayları '3. Gereç ve Yöntemler' bölümünde, sonuçları ise '4. Bulgular' bölümünde sunulmuştur. Elde edilen bulgular '5. Tartışma' bölümünde tartışılmıştır. Tezde elde edilen nihai sonuçlar '6. Sonuç ve Öneriler' bölümünde özetlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

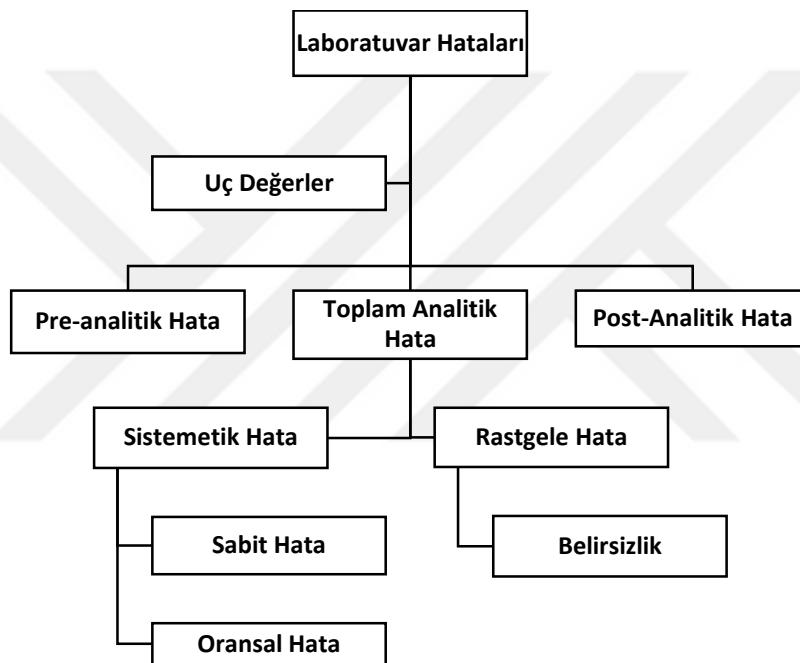
2.1. Laboratuvar Yöntemleri ve Hata

Biyokimya, endüstri, biyoenformatik, tıp ve birçok alanda kullanılan laboratuvar yöntemlerinin farklı senaryolar altında geçerliliği test edilmektedir. Ölçmek istediği özelliği kesin bir şekilde ölçen teste referans yöntem (x , kabul görmüş, standart, altın standart yöntem) denirken, yüksek geçerliliğe sahip olan ancak ölçmek istediği özelliği kesin bir şekilde her zaman ölçemeyen (tıp alanında kesin tanı konulamayan) yöntemlere de test yöntemi (y , aday yöntem) denir. (Bland & Altman, 1999). Hem üretici firmalar, hem de laboratuvar uzmanları tarafından en sık karşılaşılan durum, test yönteminin referans yöntem ile kıyaslandığı durumdur. Bu ölçümler tanı koyma amaçlı kullanıldığı gibi, klinik biyokimya alanında *in vitro* yöntemlerin ölçümünü belirlemek için de kullanılmaktadır. Yöntem karşılaştırma çalışmaları farklı senaryolarda gerçekleştirilebilmektedir. Üretici için bu senaryo, geliştirilen ürünün performansının elde edilmesi ve geçerliliğinin araştırılması olarak; laboratuvar uzmanları için ise üreticinin iddialarının doğrulanarak yöntemin laboratuvar içinde kullanımının araştırılması olarak düşünülebilir. Her iki durumda da referans yöntemin hatasız ölçüm yaptığı varsayılarak, referans ve test yöntemleri arasındaki hata (bias) araştırılır. Bu tür durumlarda, test yöntemin ölçümleri ile referans yöntem arasındaki ölçümlerin benzer olması ($y \approx x$), test yöntemin referans yöntemin yerine kullanılabileceğini gösterir. Sıklıkla karşılaşılan diğer bir senaryo ise referans yöntemin olmadığı durumlardır. Bu tür durumlarda test yöntemi, en doğru ölçümü yaptığı kabul edilen uygun bir yöntem ile karşılaştırılır. Bu tür durumlarda gerçek değerler elde edilemediği için hata yerine, iki yöntem arasında farklılık (difference) olup olmadığı araştırılır. Bu senaryoda ise iki ölçüm

yönteminin benzer olması, yöntemlerin birbirinin yerine kullanılabileceğini gösterir (Budd vd., 2013).

İki test ölçümünün değerlendirme aşaması her bireyden tekrarlı olarak alınarak elde edilen verilerden oluşur. Bu ölçümler arasındaki farklılık rastgele bir hatadan kaynaklanabileceği gibi sistematik bir hatadan da kaynaklanabilir. Sürekli biyolojik bir değişkeni ölçen iki ölçüm tekniğinin karşılaştırılmasındaki amaç, benzerliklerden daha ziyade sistematik yanlılığı ortaya çıkarmaktır. Sistematik hata, sabit (constant) hata ve oransal (proportional) hata olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Sabit hata bir yöntemin tüm ölçüm aralığında diğer yöntemden sabit bir miktarda daha düşük ya da daha yüksek değerler vermesi olarak tanımlanır. Sabit hata, test ve referans yöntem arasındaki ortalama fark ile kestirilir. Sabit hatanın varlığı, test yöntemin referansa göre belli düzeyde daha yüksek ya da daha düşük ölçüm yaptığını gösterir (Magari, 2000). Oransal hata ise bir yöntemin ölçülen değişkenin seviyesi ile orantılı olarak diğer yöntemden daha yüksek ya da daha düşük değerler vermesi olarak tanımlanır (Yılmaz Işıkhani, 2013). Oransal hatalar genellikle ölçüm yönteminin dağılım aralığına ve ölçüm kalitesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Oransal hataya çeşitli durumlarda karşılaşılabılır. Örneğin test yöntemi, referans yöntemin düşük değerlerinde bu yöntemle kıyasla daha düşük, yüksek değerlerinde ise daha yüksek ölçüm yapabilir. Bunun dışında, test yöntemin referans yöntemin düşük ve yüksek değerlerinde ya da yalnızca bir uç bölgesinde daha yüksek (ya da düşük) ölçümler yaptığı durumlar da oransal hata olarak adlandırılır. Bazen, oransal hata yöntemler arasındaki uyumsuzluğun kaynağı olarak gösterilmektedir. Laboratuvar yöntemlerinde yeni bir yöntemin, geçerli bir yöntem olarak sahaya sürülmesi aşamasında izlenmesi gereken bir protokol vardır. Bu protokole göre hatanın sınıflandırılması izleyen şekilde yapılmaktadır.

Hata diye adlandırdığımız durum referans yöntem mevcutken, geliştirilen yeni test yönteminin referans yöntem yerine kullanılabilirliğinin araştırıldığı durumdaki farkı belirten istatistiksel bir terimdir. Aksi durumda referans yöntemin olmadığı durumda hata yerine artık farklılıktan bahsedilecektir. Laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmasında ortaya çıkabilen laboratuvar hataları Şekil 2.1’de gösterilmiştir (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2008).



Şekil 2.1. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında laboratuvar hataları

Klinik laboratuvarlarda hasta örneklerinin çalışılması oldukça karmaşık bir süreç olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Laboratuvar pratiğinde bu süreçler genel olarak tanımlanır ve bu süreçlerden herhangi birindeki bir aksama kaçınılmaz olarak test sonuçlarında hatalara yol açar. Laboratuvar test sonuçlarına etki eden faktörler ölçümden önce, ölçüm sırasında veya ölçümden sonra etki ederek bu hatalara neden olabilirler. Ölçüm sırasında ve ölçümden sonra

etki eden faktörlerin neden olduğu hatalar, laboratuvarlarda kalite kontrol programları ile en aza indirgenebilir. Ölçümden önce gerçekleşen hataların belirlenmesi ve önlenmesi daha zordur.

Pre-Analitik Hata: Laboratuvar test sonuçlarına ölçümden önce etki eden faktörler topluluğuna preanalitik hatalar denmektedir. Preanalitik evre, laboratuvar dışı birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerden bazıları hastalar ile ilişkili fiziksel faktörler (gebelik, ilaç kullanımı, vücut ağırlığı, cinsiyet, kişisel alışkanlıklar vb.), çevresel faktörler (rakım, sıcaklık, vb.), biyolojik varyasyonlar, tıbbi durumlar (ateş, transfüzyon, vb.), kan alma tüpleri, yanlış kan alma teknikleri, koruyucular ve antikoagülanlar, örnek hazırlama, örneğin ulaşımı, örneğin saklanma koşullarıdır. Laboratuvarda karşılaşılan hataların birçoğu bu evrede oluşmaktadır (Lippi, Guidi, Mattiuzzi & Plebani, 2006). Klinikte laboratuvar testlerinin kesin sonuçlar verdiği varsayılır. Hastalıkların tanısının belirlenmesi ya da hastalıkların takibinde bu sonuçlar dikkate alınarak klinik kararlar verilmektedir. Bahsedilen laboratuvar dışı faktörler bu varsayımlar ile çelişen sonuçların elde edilmesine neden olmakta ve ölçüm sonuçlarını değiştirmektedir. Bu nedenle, laboratuvar testi sonucu hastanın gerçek durumunu göstermeyebilir (Karahana & Değer, 1999).

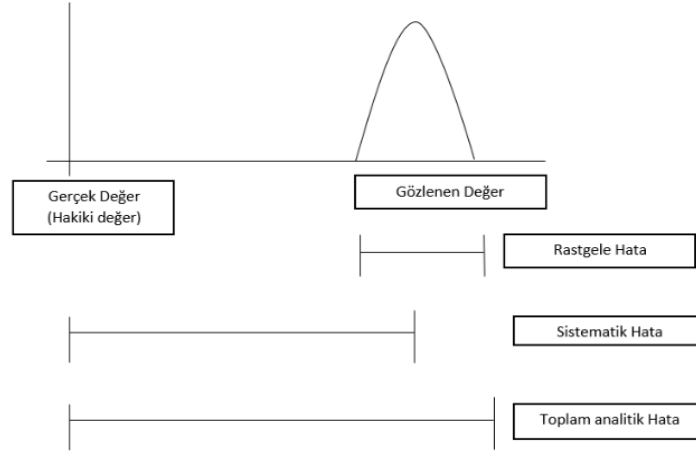
Tıbbi laboratuvar uygulamaları sürekli kontrol edilmekte ve çeşitli kuruluşlar tarafından sürekli denetlenmektedir. Bu nedenle, bu laboratuvarlardaki hatalar diğer tıbbi birimlere kıyasla daha azdır. Tıbbi laboratuvarlardaki hataların ise en fazla analiz öncesinde yoğunlaştığı bilinmektedir. Laboratuvar hatalarının birçoğu insan kaynaklı, geri kalanı ise cihaz kaynaklıdır. Bu nedenle, hataların fazlalığının doğrudan elle yapılan işlemlerle doğru orantılı olduğu söylenebilir. Preanalitik

hatalar hem klinisyen, hem de laboratuvarlar tarafından iyi bilinmelidir ve ölçüm öncesinde tespit edilmelidir (Budd vd., 2013).

Analitik Hata: Analitik hatalar, ölçüm sırasında gerçekleşen hatalar olup preanalitik hataların sonrasında gerçekleşir. Analitik hataların ortaya çıkmasına neden olan faktörlerden bazıları cihaz arızası, test çalışma protokolüne uyulmaması, uygun olmayan kalite kontrol sonuçları ile çalışılması, uygun olmayan dilüsyon, otomasyon arızasıdır.

Post Analitik Hata: Post analitik hatalar, preanalitik ve analitik hataların sonrasında gerçekleşen hatalardır. Bu hatalar ölçümden sonra etki eden faktörlerin neden olduğu hataları kapsar. Raporlardaki tasarım ve yazım hataları, klinik değerlendirmenin yapılmaması gibi hatalar post analitik hata kapsamında değerlendirilmektedir.

Toplam Analitik Hata: Test edilen sonuç ile gerçek sonucun karşılaştırılma sürecidir. Bu süreçte gerçek değer ile bulunan değer arasında niceliksel olarak karşılaştırma yapılır. Bu süreç laboratuvar sonuçlarının uygulanabilirliğinin genel değerlendirme sürecidir. Toplam analitik hata, referans yöntemin olması ve olmaması durumuna göre ikiye ayrılır. Referans yöntemin varlığında toplam analitik hata, rastgele ve sistematik hatanın toplamıdır. Referans yöntem olmadığı durumda toplam analitik farklılık olarak isimlendirilebilir. Bu durumda toplam analitik farklılık, rastgele ve sistematik farklılıkların toplamıdır.



Şekil 2.2. Toplam analitik hata, rastgele hata ve sistemik hata

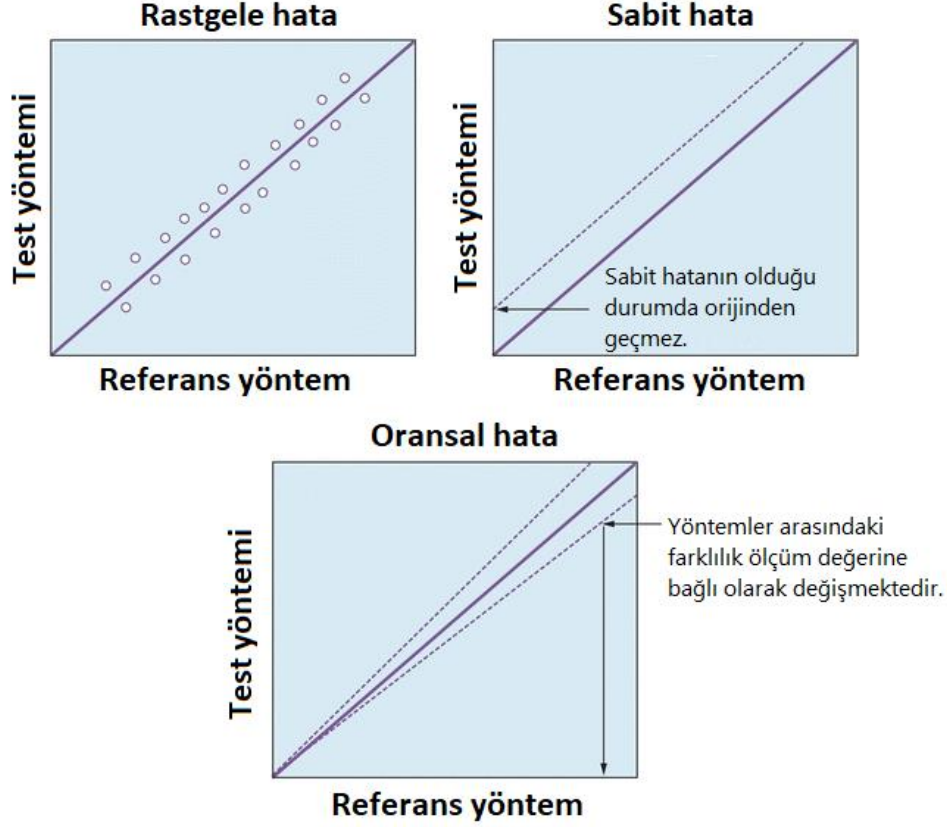
Rastgele Hata: Ölçüm sonuçlarını rastgele etkileyen ve bir ya da birden çok etkenden kaynaklanan hata türüdür. Diğer bir deyişle, değişik nedenlerden kaynaklanarak gözlemlere farklı etkide bulunan ve saptanması güç olan ve de her zaman var olan hatalardır. Bu tür hata türünün, ölçüm sonuçları üzerine sürekli ve aynı miktarda etkisi yoktur. Bu nedenle de rastgele hatanın büyüklüğü ve işareti her bir ölçümde farklı olabilir. Rastgele hata, dağılımı yansıtan bir değerdir. Bu dağılım gerçek değere yakınlık olarak ifade edilmez. Dağılımın kendi içindeki değişimi ifade eden bir hata türüdür. Rastgele hata, istatistiksel kavram olarak kesinliği ifade eder. Yani, tekrarlanabilen ölçümlerin birbirine olan yakınlığı olarak adlandırılır. Fakat bu ölçümlerin birbirine yakın olması doğru ölçtüğü anlamına gelmemektedir. Bu değişim standart sapma ve değişim katsayısı ile hesaplanır. Kesin olmayan sonuçlar özel bir duruma bağlıdır. Aynı koşul altında aynı test malzemesiyle, aynı operatör, aynı cihaz, aynı laboratuvar ve kısa süreli zaman aralıkları tutularak alınan ölçümlerin dağılımı ile aynı test ortamında, aynı yöntem ancak farklı koşullar, farklı operatörler, farklı cihazlar, farklı laboratuvarlar ve farklı zaman aralıklarında alınan ölçümlerin dağılımı

karşılaştırıldığında ortaya çıkan farklılık rastgele hata olarak adlandırılmaktadır (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2008).

Sistemik Hata: Sistemik hata, ölçümlerin gerçek değerler ile olan sistemik farklılığını ifade etmektedir. Bu farklılıklar, referans yöntemin varlığında hata olarak adlandırılır ve doğru olmayan sonuç olarak da ifade edilir. Sistemik hata, sabit ve oransal hata olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Sabit Hata: Ölçümden ölçüme miktar olarak değişmeyen hatadır. Sabit hata, ölçüm sonuçlarının tümünü aynı yönde ve miktarda etkiler. Örneğin, yeni geliştirilen bir *in vitro* tanı yönteminin her ölçümü referans yönteme göre 2 birim eksik (ya da fazla) ölçmesidir. Test yöntemi kalibre edilerek bu hata ortadan kaldırılabilir (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2008; Alpar, 2017).

Oransal Hata: Ölçülen değişkenin büyüklüğüne göre miktarı değişen hatadır. Örneğin yeni geliştirilen bir *in vitro* tanı yönteminin, referans yöntemin düşük değerlerinde küçük, yüksek değerlerinde büyük hata yaparak ölçüm yapmasıdır (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2008; Alpar, 2017).



Şekil 2.3. Referans ve test yöntemleri arasındaki rastgele, sabit ve oransal hatanın gösterimi

2.2. Laboratuvar Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Önemi

Laboratuvar çalışmalarında yüksek geçerliliğe sahip olan ancak ölçmek istediği özelliği kesin bir şekilde her zaman ölçemeyen testlere sıklıkla rastlanmaktadır. Örneğin, sağlık alanında hastalıkların tanısında kullanılan tanı testlerinin birçoğu kesin tanı koyamamaktadır. Referans yöntemin geliştirilmesi kolay değildir. Örneğin, doku biyopsisi birçok hastalığın tanısında referans bir yöntem olabilir. Fakat, biyopsi hastaya bir invaziv girişim yapmayı gerektirir. Hatta, biyopsi tanısı dahi hekimlerin deneyimi ile doğrudan ilgili olup, her zaman hasta ve sağlıklı bireyleri kesin olarak ayırt edememektedir. Bir referansa göre geçerliliğin saptanması süreci, performansı standart olarak ölçtüğü varsayılan referans yöntem ile aynı özelliği ölçebileceği düşünülen bir ya da daha

fazla test yönteminin ölçüm değerleri ile karşılaştırma sürecidir. Geçerlilik açısından değerlendirilen bu çalışmalar yöntem karşılaştırma çalışmaları olarak sınıflandırılmaktadır. Yeni bir laboratuvar yöntemini sahaya sürme sürecinde uygulanması gereken belli protokoller vardır. Bu protokoller klinik çalışmalarda ve laboratuvar yöntemlerinin geliştirilme sürecinde bire bir uygulanmak durumundadır. Birçok firma sağlık alanına yönelik yeni geliştirmiş olduğu cihaz, kit, tanı testi gibi ürünlerini piyasaya sürmek için A.B.D.'den Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayına, Avrupa Birliği'nden ise CE sertifikasına ihtiyaç duymaktadır. Ülkemizde ise benzer işlemler Sağlık Bakanlığı bünyesinde yürütülmektedir. Bu kuruluşlar, firmaların ürünlerini belli kalite standartlarına göre geliştirmesini zorunlu kılmaktadır. Bu kalite standartları çok sayıda alt protokolü içermektedir. Örneğin, laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmasına yönelik Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (CLSI) oluşturduğu EP09-A3 no'lu protokölüne uyulması gerekmektedir (Budd vd., 2013).

Laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmasında ilk düşünölen durum veri yapısıdır. Geçerliliği test edilen bir yöntemin karşılaştırma testleri istatistiksel olarak sınıflandırılmaktadır. Laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan verilerin yapısı sürekli nicel veri yapısında olduğu durumda grafiksel yaklaşımlar (örn. Bland-Altman grafikleri), korelasyon katsayıları ve regresyon modellemeleri kullanılabilir. Bu veri yapısı nitel olduğu durumda ise Kappa testi kullanılabilir (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2008).

Laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmalarında, hatalı test sonuçları ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Laboratuvar yöntemlerinin asıl amacı hata miktarını en küçöklemeğdir. Çünkü, hasta bakımı ve tüketici güveni, hem üreticiler hem de laboratuvarlar için oldukça önemli kriterlerdir.

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında ölçümlerin nasıl alındığı ve veri alma sürecinde dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan biri veride aşırı değerlerin varlığıdır. Aşırı değerler sistematik bir hataya mı neden olmaktadır? Hata sınıflandırılmasında belirlenmesi gereken ilk durumlardan biri aşırı değerlerdir. Aşırı değerler tespit edildikten sonra yöntemler arasındaki hatanın sınıflandırılması gerekmektedir. Laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmasında uygulanan birçok yöntem vardır. Bu tezin kapsamına veri yapısının sürekli nicel olduğu durumda uygulanabilir istatistiksel yöntemler alınmıştır.

İlaç, aşı geliştirme ve tanı testi geliştirme çalışmalarında laboratuvar deneyleri çok büyük önem arz etmektedir. Yöntem karşılaştırma çalışmalarına bu gibi klinik ve laboratuvar çalışmalarında sıklıkla rastlanmaktadır. Geliştirilen test yöntemi için referans yönteme göre maliyeti daha düşük, güvenli, uygulanabilir bir yöntemi tercih etmek hem üretici, hem de hekim için daha uygun bir tercih olacaktır. Amaç biyolojik bir olayı tanımlamak ve referans yönteme göre daha önemli avantajları olan bir test yöntemi geliştirmektir. Tanı testleri geliştirilirken, geliştirilen test yönteminin tekrarlanabilirliğinin yöntem karşılaştırma çalışmaları ile ortaya konması gereklidir. Klinik biyokimyada kullanılan bir cihaz ile yenisi değiştirilirken benzer olarak bu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bir biyolojik tahlilin ölçüm parametrelerini etkileyecek bir parçası değiştirileceği zaman, tahlilin yeni ayarları ile eski ayarları arasındaki ölçüm sonuçlarının tutarlı ve hatasız sonuçlar vermesi beklenir. Farklı bir laboratuvar ortamına aktarılması gereken bir biyolojik testin geçerliliğinin araştırılması gerekmektedir. Bu tür karşılaştırmalar için de yine yöntem karşılaştırmaları tercih edilmektedir (Dewe, 2009).

2.3. Yöntem Karşılaştırma Verileri ve İstatistiksel Yaklaşımlar

2.3.1. Notasyonlar

Yöntem karşılaştırma verileri referans ve test yöntemlerinin n örnek için en az bir ölçümünü içerir. EKK ve PB regresyon yöntemleri için bir ölçümün olması yeterliyken, DR yöntemi için ölçümsel hata oranının kestirilebilmesi için birden fazla ölçüm de alınabilmektedir. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde (ya da öngörüldüğünde) yalnızca bir ölçümle de DR yöntemi uygulanabilmektedir.

Yöntem karşılaştırma verileri, referans ve test yöntemine ilişkin eş ölçümleri içeren iki değişkenli bir yapıdadır. Referans yöntemin gerçek değerleri X ile, test yönteminin gerçek değerleri ise sıklıkla Y ile gösterilir. Laboratuvar çalışmalarında her iki yöntemin ölçüm hatası içerdiği bilinmektedir. X yöntemine ilişkin ölçüm hatası ε ile, Y yöntemine ilişkin ölçüm hatası ise δ ile gösterilsin. Bu durumda referans ve test yöntemine ilişkin ölçüm değerleri aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$x_i = X_i + \varepsilon_i \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.1)$$

$$y_i = Y_i + \delta_i \quad (2.2)$$

Ölçüm hatası bilindiğinde yöntemlere ilişkin bir ölçüm yeterli olurken, ölçüm hatası bilinmediğinde en az iki ölçümün alınması önerilmektedir (Linnet, 1998). Her bir yöntem için iki ölçümün alındığı durumda referans yöntemine ilişkin ölçümler x_1 ve x_2 ile, test yöntemine ilişkin ölçümler ise y_1 ve y_2 ile gösterilebilir. Her iki duruma ilişkin veri yapıları Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Sistemik hatanın olmadığı durumda $x = y$ olduğu ve yöntemlerin ölçümlerinin aynı olduğu söylenir. Bu bölümde bahsedilecek istatistiksel yaklaşımlar ile $x = y$ eşitliği test edilir. Eşitlik sağlanmadığı durumda sistemik hatanın niceliği kestirilir.

Tablo 2.1. Ölçüm hatası bilindiğinde veri yapısı

i	x	y
1	x ₁	y ₁
2	x ₂	y ₂
.	.	.
.	.	.
<i>n</i>	x _n	y _n

Tablo 2.2. Ölçüm hatası bilinmediğinde iki ölçümlü veri yapısı

i	x₁	x₂	y₁	y₂
1	x ₁₁	x ₂₁	y ₁₁	y ₂₁
2	x ₁₂	x ₂₂	y ₁₂	y ₂₂
.
.
<i>n</i>	x _{1n}	x _{2n}	y _{1n}	y _{2n}

2.3.2. Ölçüm Hatasının Kestirimi

Ölçüm hatasının bilinmediği durumda modelleme yaparken, her bir yöntem için iki ölçüm alınır ve modellemede ölçümlerin ortalaması kullanılır.

$$x_i = \frac{x_{1i} + x_{2i}}{2} \quad (2.3)$$

Bu durumda genel ortalama aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{1i} + x_{2i})}{2n} \quad (2.4)$$

Ölçüm hatalarının kestiriminde ise farklı yöntemler kullanılabilir. Hystop ve White (2009) bu kestirimde kareler ortalamasının karekökü yöntemini önermiştir. Kareler ortalamasının karekökü yöntemi ile ölçüm hatası aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$CV_{ax}(\%) = 100 \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i/\bar{x}_i)^2}{2n}} \quad (2.5)$$

Formülde d_i ve \bar{x}_i , sırasıyla i . gözleme ait iki ölçüm arasındaki farkı ve aritmetik ortalamayı ifade etmektedir. Bu ortalamanın 0 olduğu durumda, kareler ortalamasının karekökü yöntemi kullanılamamaktadır. Ölçüm hatasının kestiriminde kullanılan diğer bir yaklaşım logaritmik yöntemdir. Bland ve Altman (1996) tarafından önerilen bu yöntemde ölçüm hatası aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$CV_{ax}(\%) = 100(e^{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\ln(x_{1i}) - \ln(x_{2i}))^2}{2n}} - 1)} \quad (2.6)$$

Logaritmik yöntem, herhangi bir ölçüm değeri 0 ya da negatif değer içerdiğinde hesaplanamamaktadır. Ölçüm hatasının kestiriminde kullanılan bir diğer yaklaşım gözlemci içi standart sapma yöntemidir (Jones & Payne, 1997; Synek, 2008). Bu yöntemde ölçüm hatası, öncelikle standart sapma cinsinden hesaplanmakta, sonrasında ise genel ortalamaya bölünerek varyasyon katsayısına dönüştürülmektedir. Genel ortalamanın 0 olduğu durumda hesaplama yapılamamaktadır. Hesaplamalar aşağıdaki gibidir:

$$SD_{ax} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_{1i} - x_{2i})^2}{2n}} \quad (2.7)$$

$$CV_{ax}(\%) = 100 \frac{SD_{ax}}{\bar{x}} \quad (2.8)$$

İki laboratuvar yöntemi için kestirilen ölçüm hataları birbirine oranlanarak, DR yöntemi için gerekli ölçümsel hata oranı kestiriminde kullanılabilir.

2.3.3. Laboratuvar Yöntemlerinin Karşılaştırılmasında Hipotez Testleri

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında iki değişkenli yapıda bir veri ile çalışılmaktadır. Bu verilerde, aynı gözlemlerin iki farklı yöntemle elde edilmiş ölçümleri yer almaktadır. Bu iki yöntemi karşılaştırırken iki eş arasındaki önemlilik testi ve Wilcoxon t testi hipotez testlerinden faydalanılabilmektedir. Parametrik varsayımları sağlandığında iki eş arasındaki önemlilik testi, aksi durumda Wilcoxon t testi tercih edilmektedir. Fakat, bu testlerin yalnızca sabit hatayı dikkate aldığı, oransal hata hakkında bir bulgu sunmadığı bilinmektedir.

2.3.3.1. İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

İki eş arasındaki farkın önemlilik testi aşağıdaki hipotezleri test eder:

H_0 : İki yöntemin ölçümlerine ilişkin fark ortalaması 0'a eşittir ($\bar{d} = 0$).

H_1 : İki yöntemin ölçümlerine ilişkin fark ortalaması 0'a eşit değildir ($\bar{d} \neq 0$).

Bu hipotez testine ilişkin aşağıdaki test istatistiği hesaplanır:

$$t_{hesap} = \frac{\bar{d}}{\frac{s_d}{\sqrt{n}}} \quad (2.9)$$

Hesaplanan t_{hesap} test istatistiği, α yanılma düzeyi ve $n-1$ serbestlik derecesindeki t kritik değeri ile karşılaştırılır. $|t_{hesap}| \geq t_{tablo}$ olduğu durumda H_0 hipotezi reddedilir ve yöntemlerin ölçüm farkları ortalamasının 0'a eşit olmadığı söylenir. Bunun anlamı, yöntemlerin aynı ölçmediği ve aralarında sabit bir hatanın olduğudur. Diğer bir yaklaşım ise t_{hesap} değeri ve t dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonundan yararlanarak p değeri hesaplanması ve doğrudan α yanılma düzeyi ile karşılaştırılmasıdır. Bu yaklaşımda ise $p < \alpha$ durumunda H_0 hipotezi reddedilir (Özdamar, 2013; Alpar, 2017).

2.3.3.2. Wilcoxon t Testi

İki yöneme ilişkin fark verileri normal dağılmadığı durumda en güçlü alternatif test parametrik olmayan Wilcoxon t testidir. Testin varsayımı yöntemlerin ölçüm farklarının simetrik bir yapıda olmasıdır. Varsayım sağlanmadığında işaret testi alternatif olarak tercih edilebilir. Bu teste ilişkin hipotezler aşağıda verilmiştir:

H_0 : İki yöntem arasında fark yoktur ($x = y$).

H_1 : İki yöntem arasında fark vardır ($x \neq y$).

Wilcoxon t testinde aşağıdaki işlemler gerçekleştirilerek hipotez testi gerçekleştirilir:

1. Yöntemlerin ölçüm farkları hesaplanır ve işaretleri (+, -) kaydedilir.
2. Ölçüm farkı 0 olan veriler çıkarılır. n_r indirgenmiş örneklem büyüklüğü hesaplanır.
3. n_r adet gözlem işaretine bakılmaksızın küçükten büyüğe sıralanır.
4. Sıralanmış veride en küçük değere 1 olmak üzere sıra puanları verilir. Aynı gözlem değerine sahip verilere sıra puanları paylaşılır.

5. Pozitif ve negatif işaretli sıra puanları ayrı ayrı toplanır. Küçük olan sıra puanı T hesap değeri olarak belirlenir ($T = \min(T^-, T^+)$).

Gözlem sayısı 25'ten az olduğu durumda Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi tablosu kullanılır. α yanılma düzeyi için kritik değer belirlenir. $T < T_{n_r, \alpha/2}$ olduğu durumda H_0 hipotezi reddedilir. Gözlem sayısı 25 ya da daha fazla olduğunda T hesap değeri ve indirgenmiş gözlem sayıları kullanılarak z hesap değeri hesaplanır.

$$z = \frac{T - \frac{n_r(n_r + 1)}{4}}{\sqrt{\frac{n_r(n_r + 1)(2n_r + 1)}{24}}} \quad (2.10)$$

Bu durumda T istatistiğinin $(n_r(n_r + 1))/4$ ortalama ve $\sqrt{(n_r(n_r + 1)(2n_r + 1))/24}$ standart sapma ile normal dağılıma yakınsadığı varsayılır. z hesap değeri, α yanılma düzeyi için belirlenen kritik değer ile karşılaştırılır. $|z| > z_{\alpha/2}$ durumunda H_0 hipotezi reddedilir. Diğer bir yaklaşım ise p değerinin hesaplanması ve doğrudan α yanılma düzeyi ile karşılaştırılmasıdır. Bu yaklaşımda ise $p < \alpha$ durumunda H_0 hipotezi reddedilir (Özdamar, 2013; Alpar, 2017).

2.3.4. Laboratuvar Yöntemlerinin Karşılaştırılmasında Korelasyon ve Uyum Katsayıları

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında araştırmacılar sıklıkla korelasyon ve uyum katsayılarından yararlanmaktadır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan katsayılar Pearson, Spearman, Kendall ve sınıf içi korelasyon katsayılarıdır. Yöntemler arası ilişkinin ya da uyumun yüksek bulunduğu durumda yöntemlerin aynı ya da benzer ölçtüğüne dair yorumlar yapılmaktadır. Bu katsayılar yöntem karşılaştırma çalışmaları için faydalı olsa da, tek başına verilmesi yeterli değildir. Korelasyon

katsayıları yöntemler arasında doğrusal bir ilişki olduğuna dair bulgu sunmakta ve yöntemlerin birbiriyle uyumlu olup olmadığını söylemektedir. Fakat, yöntemler arasında sistematik bir hata olup olmadığı hakkında herhangi bir yorun yapılamamaktadır. Probleme ilişkin regresyon modellerinin kurulması, bu modeller ile sistematik hatanın varlığının araştırılması, grafiksel ve korelasyon katsayıları ile de desteklenmesi uygun bir çözüm olacaktır (Budd vd., 2013).

Pearson, Spearman ve Kendall korelasyon katsayıları -1 ile 1 arasında değerler almaktadır. Hesaplanan katsayı 1'e yaklaştıkça iki laboratuvar yöntemi arasında güçlü bir ilişkiden bahsedilebilir. Sınıf içi korelasyon katsayısı ise 0 ile 1 arasında değerler alır. Sınıf içi korelasyon katsayısı 0.9'un üzerinde olduğunda yöntemlerin uyumlu olduğu yorumu yapılabilir (Liljequist, Elfving & Skavberg Roaldsen, 2019).

2.3.4.1. Pearson Korelasyon Katsayısı

Pearson korelasyon katsayısı iki nicel değişken arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla en sık tercih edilen korelasyon katsayısıdır. Bu katsayı ile doğrusal ilişkili iki değişken arasındaki ilişkinin miktarı ölçülmektedir. Bu katsayının kullanılabilmesi için her iki değişkenin normal dağılıma uyması, ilişkinin doğrusal olması ve sabit varyanslı olması gerekmektedir. Pearson korelasyon katsayısı r ile gösterilmekte ve aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir:

$$r = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{\sqrt{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} \sqrt{n \sum_{i=1}^n y_i^2 - (\sum_{i=1}^n y_i)^2}} \quad (2.11)$$

2.3.4.2. Spearman Korelasyon Katsayısı

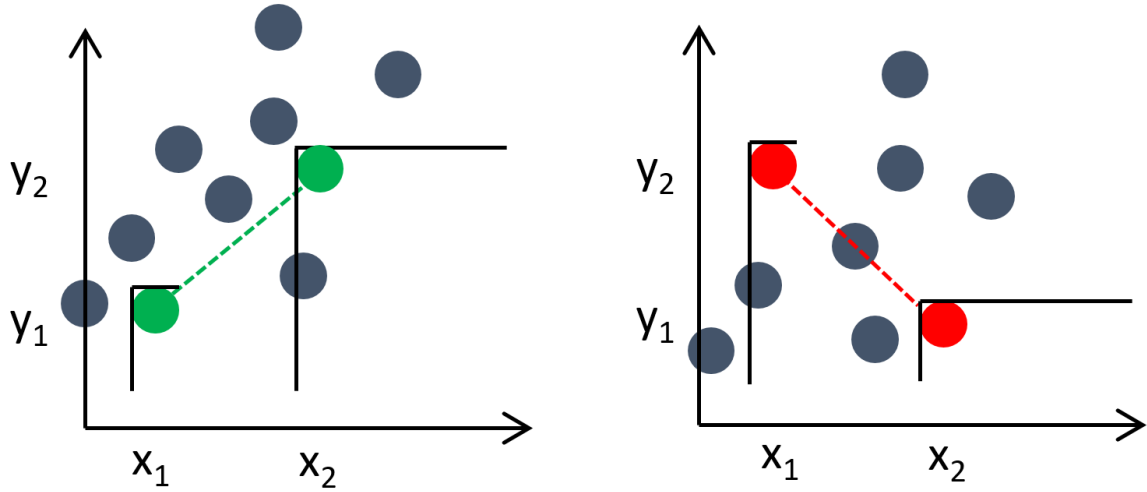
Spearman korelasyon katsayısı iki nicel ya da sıralı değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirme kullanılmaktadır. Parametrik varsayımlar sağlanmadığı durumda Pearson korelasyon katsayısının yerine sıklıkla tercih edilen bir ilişki ölçüsüdür. Bu katsayı ölçümlerin dağılım yapısı hakkında bir varsayım gerektirmediği için sıklıkla kullanılmaktadır. Spearman korelasyon katsayısı ρ ile gösterilmekte ve aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad (2.12)$$

2.3.4.3. Kendall Korelasyon Katsayısı

Kendall korelasyon katsayısı uyumlu gözlem çiftlerinin ortaya çıkma olasılığından uyumsuz gözlem çiftlerinin olasılığı çıkarıldığında elde edilen ve iki değişken arasındaki bağımlılığın düzeyini ölçen parametrik olmayan bir ilişki ölçüsüdür. Kendall korelasyon katsayısı τ ile gösterilmektedir. $x_1 < x_2$ iken $y_1 < y_2$ ise bu gözlem çifti uyumlu, $x_1 < x_2$ iken $y_1 > y_2$ ise bu gözlem çifti uyumsuz kabul edilmektedir. n_c uyumlu gözlem çifti sayısını, n_d ise uyumsuz gözlem çiftini ifade etsin. Toplam gözlem çifti sayısının $n(n-1)/2$ olduğu bilindiğinde Kendall korelasyon katsayısı aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir:

$$\tau = \frac{n_c - n_d}{\frac{1}{2}n(n-1)} \quad (2.13)$$



Şekil 2.4. Kendall korelasyon katsayısında uyumlu (solda) ve uyumsuz (sağda) gözlem çiftleri

2.3.4.4. Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı

Sınıf içi korelasyon katsayısı varyansa dayalı bir uyum ölçüsüdür. Klinik çalışmalarda genellikle güvenilirliğin ve tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Matematiksel olarak sınıf içi korelasyon katsayısı gerçek varyansın, gerçek varyans ile hata varyansının toplamına oranıdır. Sınıf içi korelasyon katsayısı kareler ortalamasına dayalı olarak hesaplanan bir ölçüdür ve ICC (intra-class correlation coefficient) ile gösterilmektedir. Sınıf içi korelasyon katsayısının farklı durumlarda farklı hesaplama formülleri bulunmaktadır. Bu formüllere ve hangi durumda hangi hesaplamanın kullanılabileceğine ilişkin bir kılavuza (Koo & Li, 2016) çalışmasından erişilebilir.

2.3.5. Yöntem Karşılaştırılmasında Grafikselle Yaklaşımlar

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında sıklıkla kullanılan görsel yaklaşımlar saçılım ve fark grafikleridir. Saçılım grafiğinde basit olarak

gözlemlerin her iki yöntem için elde edilmiş ölçümlerinin analitik düzlemde gösterilmesidir. Fark grafiklerinde ise ölçümlerin farklarına dair grafikler oluşturabilmektedir. Bu grafiklerin en bilineni Bland-Altman grafikleridir.

2.3.5.1. Saçılım Grafiği

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında kullanılabilecek en basit grafiksel yaklaşım, iki yöntemin ölçümlerine ilişkin saçılım grafiğinin çizilmesidir. Bu grafikte referans yöntem x ekseninde, test yöntemi ise y ekseninde olmak üzere gözlemlerin saçılımı incelenir. Yöntemler arasında sistematik hatanın olmadığı durumda, ölçümlerin $(0, 0)$ noktasından başlamak üzere 45° 'lik açıda en küçük hata ile saçılması istenir. Saçılım grafikleri üzerinde yaygın olarak yöntemler arası ilişkiyi gösteren regresyon doğrusu verilmektedir. Bu regresyon doğrusu bir sonraki bölümde bahsedilecek olan EKK, DR ve PB gibi istatistiksel yöntemler ile oluşturulmaktadır.

2.3.5.2. Bland-Altman Grafiği

Bland-Altman grafiği, iki laboratuvar yöntemi ölçümlerine ilişkin ortalamaların x ekseninde, farklarının (alternatif olarak oranlarının) ise y ekseninde yer aldığı bir saçılım grafiğidir. Elde edilen farkların standart sapmaları dikkate alınarak, evrendeki ortalama farklar için hesaplanan güven aralıkları da bu grafik üzerinde belirtilmektedir. Çalışmada referans yöntem olduğunda Bland-Altman grafiklerinde fark ortalamaları yerine sadece referans yöntem x ekseninde verilir. Ortalamaların alınmasındaki temel mantık, gerçek ölçüm (referans yöntem) olmadığı durumda, iki ölçümün ortalamasının gerçek ölçüm

olabileceği varsayımı ile ilgilidir. Bland-Altman grafiğinde genellikle x eksenine paralel üç yatay çizgi yer alır. Ortadaki çizgi yöntemlere ilişkin farkların ortalamasını tanımlar, bu çizginin altındaki ve üstündeki çizgiler ise farklılara ilişkin güven aralıklarını tanımlayan çizgilerdir (Bland & Altman, 1986 ve 1999).

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında kullanılan deney düzeni Bland-Altman grafiklerindeki hesaplamaları etkilemektedir. Yöntemlerin aynı veri yapısında tekrarlı olarak alındığı durumlarda üç çalışma düzeni vardır. Geliştirilen test yöntemi birden fazla mı ölçülmüştür? Ölçümler tekrarlanabilir midir? Öncelikle uygun bir deney tasarımı ile bu sorular cevaplanmalıdır.

1. İlk deney düzeni referans yöntemin olmadığı ve referans yöntem olduğu varsayılan bir yöntem kullanılarak yeni geliştirilen test yöntemi ile karşılaştırma sonuçlarının verilmesidir. Bu tasarımın en büyük dezavantajı tekrarlanabilirliğidir. Sürekli rastgele x_1 değişkeni ile ikinci bir sürekli rastgele x_2 değişkeni arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılan ölçümlerdir. Varsayalım ki her biri kan basıncı gibi aynı değişkeni ölçen iki yöntem olsun. Bu durumda Bland-Altman grafiği x ekseninde $d = x_1 - x_2$ arasındaki farklılıkların yatay ekseninde $(x_1 + x_2)/2$ karşı çizilmesi ile oluşturulmuş bir grafiktir. Ortada yer alan çizgi hatayı temsil etmektedir ve \bar{d} ile gösterilmektedir. Yatay çizginin alt ve üst limitlerini temsil eden çizgiler güven sınırlarıdır. $\bar{d} - 1.96 s_d$ ve $\bar{d} + 1.96 s_d$ güven sınırları izleyen şekilde hesaplanmaktadır (Bland & Altman, 1986 ve 1999).

Hata (bias):

$$\bar{d} = \sum_{i=1}^n d_i \quad (2.14)$$

Standart sapma:

$$s_d = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2} \quad (2.15)$$

Varyans:

$$\widehat{Var}(\bar{d}) = \frac{s_d^2}{n} \quad (2.16)$$

$$\widehat{Var}(\bar{d} \pm 1.96s_d) = \left(\frac{1}{n} + \frac{1.96^2}{2(n-1)} \right) s_d^2 \quad (2.17)$$

Güven aralıkları:

$$\bar{d} \pm t_{1-\alpha/2, n-1} \sqrt{\widehat{Var}(\bar{d})} \quad (2.18)$$

%95 güven düzeyi için güven aralıkları:

$$(\bar{d} - 1.96s_d) - t_{1-\alpha/2, n-1} \sqrt{\widehat{Var}(\bar{d} - 1.96s_d)} \quad (2.19)$$

$$(\bar{d} + 1.96s_d) + t_{1-\alpha/2, n-1} \sqrt{\widehat{Var}(\bar{d} + 1.96s_d)} \quad (2.20)$$

2. Referans ve test yöntemleri için her gözlemin birden fazla sayıda ölçümünün olduğu durumda kullanılan deney düzenidir. m_{xi} ve m_{yi} tekrarlı ölçüm sayısını ifade etsin. Bu durumda x_{ij} , i . gözleme ilişkin j . tekrardaki ($i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, m_{xi}$) referans yonteme ilişkin ölçüm değerini, y_{ij} ise i . gözleme ilişkin j . tekrardaki ($i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, m_{yi}$) test yöntemine ilişkin ölçüm değerini ifade eder. Deney düzeni ve hesaplamalar aşağıdaki gibidir (Zou, 2013):

Deney düzeni:

$$x_{ij} = \mu_x + \alpha_{xi} + e_{xij} \quad (2.21)$$

$$y_{ij} = \mu_y + \alpha_{yi} + e_{yij} \quad (2.22)$$

x_{ij} ve y_{ij} yöntemleri ayrı ayrı tek yönlü rastgele etki modeli ile modellenir. α_{xi} ve e_{xij} , 0 ortalama ve sırasıyla σ_{xb}^2 ve σ_{xw}^2 varyansları ile normal dağılır. Benzer olarak α_{yi} ve e_{yij} , 0 ortalama ve sırasıyla σ_{yb}^2 ve σ_{yw}^2 varyansları ile normal dağılır. Laboratuvar yöntemlerinin ortalama ve varyansları aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\bar{x}_i = \frac{1}{m_{xi}} \sum_{j=1}^{m_{xi}} x_{ij} \quad (2.23)$$

$$\bar{y}_i = \frac{1}{m_{yi}} \sum_{j=1}^{m_{yi}} y_{ij} \quad (2.24)$$

$$\bar{d}_i = \bar{x}_i - \bar{y}_i \dots \bar{d} = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{n} \quad (2.25)$$

$$s_{xi}^2 = \sum_{j=1}^{m_{xi}} \frac{(x_{ij} - \bar{x}_i)^2}{m_{xi} - 1} \quad (2.26)$$

$$s_{yi}^2 = \sum_{j=1}^{m_{yi}} \frac{(y_{ij} - \bar{y}_i)^2}{m_{yi} - 1} \quad (2.27)$$

$$s_{\bar{d}}^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(\bar{d}_i - \bar{d})^2}{n - 1} \quad (2.28)$$

Laboratuvar yöntemleri arası rastgele hatalar ise aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\bar{x}_i = \frac{1}{m_{xi}} \sum_{j=1}^{m_{xi}} x_{ij} \quad (2.29)$$

$$\bar{y}_i = \frac{1}{m_{yi}} \sum_{j=1}^{m_{yi}} y_{ij} \quad (2.30)$$

$$s_{xw}^2 = \frac{1}{m_{xi}} \sum_{i=1}^n \frac{m_{xi} - 1}{N_x - 1} s_{xi}^2 \quad (2.31)$$

$$s_{yw}^2 = \frac{1}{m_{yi}} \sum_{i=1}^n \frac{m_{yi} - 1}{N_y - 1} s_{yi}^2 \quad (2.32)$$

$$N_x = \sum_{i=1}^n m_{xi} \quad (2.33)$$

$$N_y = \sum_{i=1}^n m_{yi} \quad (2.34)$$

Laboratuvar yöntemleri arası elde edilen tekrarlı ölçümler için harmonik ortalama aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$m_{xh} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{m_{xi}}} \quad (2.35)$$

$$m_{yh} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{m_{yi}}} \quad (2.36)$$

Laboratuvar yöntemleri arası farkların standart hatası aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$s_d^2 = s_{\bar{d}}^2 + \left(1 - \frac{1}{m_{xh}}\right) s_{xw}^2 + \left(1 - \frac{1}{m_{yh}}\right) s_{yw}^2 \quad (2.37)$$

Güven aralıkları aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$LoA_{lower} = \bar{d} - z_{\beta/2} s_d \quad (2.37)$$

$$LoA_{upper} = \bar{d} + z_{\beta/2} s_d \quad (2.38)$$

3. Referans ve test yöntemleri için her gözlemin birden fazla sayıda ölçümünün olduğu durumda kullanılan deney düzenidir. 2. yaklaşıma benzerdir. Fakat, modelleme farklar üzerinden gerçekleştirilir. Yöntemler arası farklar tek yönlü rastgele etki modeli ile modellenir. Deney düzeni ve hesaplamalar aşağıdaki gibidir (Zou, 2013):

Deney düzeni:

$$d_{ij} = \mu_d + \alpha_i + e_{ij} \quad (2.39)$$

Modelde α_i ve e_{ij} , 0 ortalama ve sırasıyla σ_b^2 ve σ_w^2 varyansları ile normal dağılır. Yöntemler arası farkın hesaplanması aşağıda verilmiştir:

Ortalama ve varyans değişken durumda olduğunda aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\bar{d}_i = \sum_{j=1}^{m_i} \frac{d_{ij}}{m_i} \quad (2.40)$$

$$\bar{d} = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{n} \quad (2.41)$$

$$s_i^2 = \sum_{j=1}^{m_i} \frac{(d_{ij} - \bar{d}_i)^2}{m_i - 1} \quad (2.42)$$

Yöntemlerin kendi ölçümleri arasında ölçümlerin rastgele hataları aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$s_d^2 = \sum_{i=1}^n \frac{m_i - 1}{N - n} s_i^2 \quad (2.43)$$

$$N = \sum_{i=1}^n m_i \quad (2.44)$$

Yöntemlerin kendi aralarında ölçümler arasındaki rastgele hata aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$s_d^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(\bar{d}_i - \bar{d})^2}{n - 1} \quad (2.45)$$

Tekrarlı ölçümler için harmonik ortalama aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$m_h = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{m_i}} \quad (2.46)$$

Güven aralıkları aşağıdaki gibi hesaplanır:

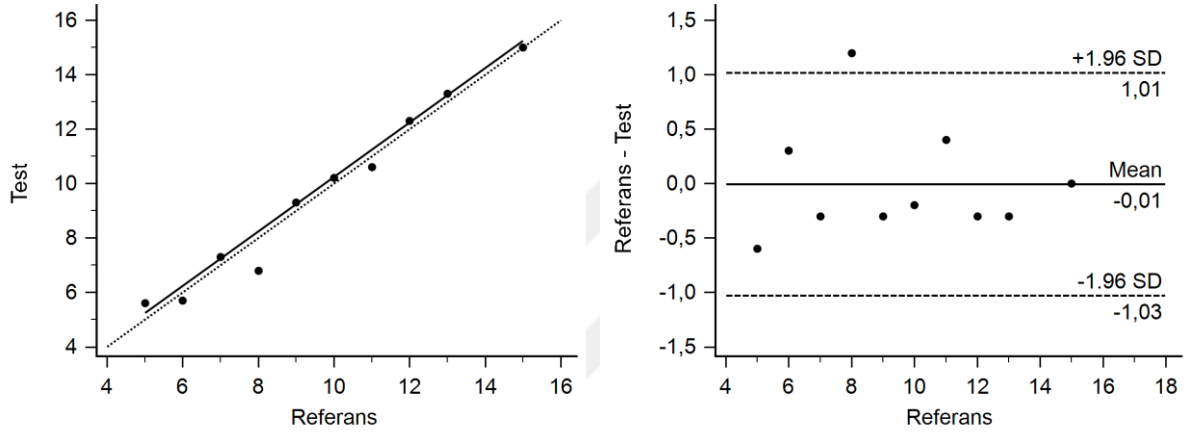
$$LOA_{lower} = \bar{d} - z_{\beta/2} s_d \quad (2.47)$$

$$LOA_{upper} = \bar{d} + z_{\beta/2} s_d \quad (2.48)$$

Saçılım grafikleri ve Bland-Altman grafiklerinin sabit ve oransal hatanın olduğu ve olmadığı durumlara ilişkin grafikleri aşağıda gösterilmiştir. Bu amaçla, Magari (2002) çalışmasında belirtilen dört farklı veri kullanılmıştır. Saçılım grafiklerinde yer alan regresyon

doğruları PB regresyon yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. Verilere ilişkin detaylı açıklamalar tezin '3. Gereç ve Yöntemler' bölümünde verilmiştir.

Yöntemler arası sabit ve oransal hatanın olmadığı Magari-uygulama-1 verisine göre oluşturulan saçılım ve Bland-Altman grafikleri Şekil 2.5'te verilmiştir.

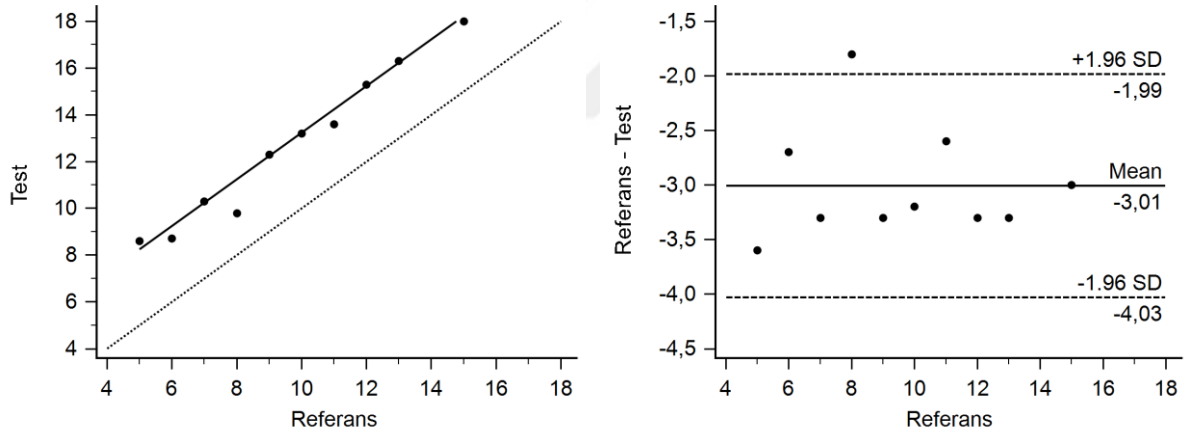


Şekil 2.5. Magari-uygulama-1 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri

Şekilden görüleceği üzere regresyon doğrusu 45°'lik açıda yer alan $y = x$ doğrusuna oldukça yakındır. Ölçümlerin $y = x$ doğrusu etrafında rastgele saçıldığı gözlenmektedir. Bland-Altman grafiğine bakıldığında ise yöntemlerin farklarının ortalamalarına ilişkin verilen doğru $x - y = 0$ noktasından geçmektedir. Gözlemlerin neredeyse tümünün Bland-Altman grafiğinin alt ve üst sınırları arasında yer aldığı ve rastgele saçıldığı söylenebilir. Ayrıca, farkların varyansının referans yöntemin değerlerinden etkilenmediği de görülmektedir.

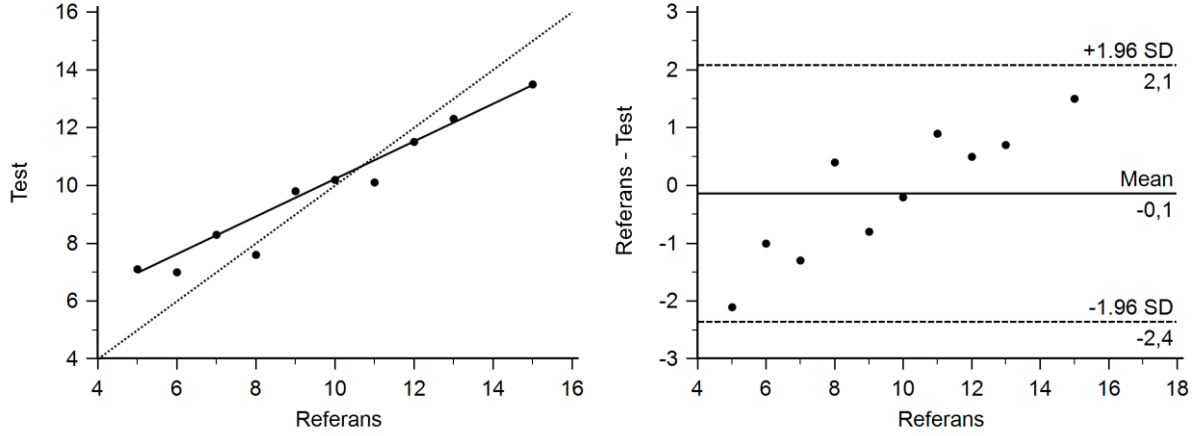
Yöntemler arası sabit hatanın olduğu, oransal hatanın olmadığı Magari-uygulama-2 verisine göre oluşturulan saçılım ve Bland-Altman grafikleri Şekil 2.6'da verilmiştir. Şekilden görüleceği üzere regresyon doğrusu 45°'lik açıda yer alan $y = x$ doğrusu üzerinde değildir. Ölçümler

$y = x$ doğrusu etrafında rastgele saçılmamaktadır. Fakat, regresyon doğrusunun $y = x$ doğrusuna paralel olduğu, dolayısıyla eğimin 1 olduğu görülmektedir. $x = 0$ için regresyon doğrusunun y eksenini 3 noktasında kestiği de görülebilir. Buradan $y = 3 + x$ denkleminde bahsedilebilir. Yöntemler arası sabit hata olduğu ve test yönteminin referans yöntemine göre yaklaşık 3 birim fazla ölçüm yaptığı söylenebilir. Bland-Altman grafiğine bakıldığında ise yöntemlerin farklarının ortalamalarına ilişkin verilen doğru $x - y = 3$ noktasından geçmektedir. Gözlemlerin neredeyse tümünün Bland-Altman grafiğinin alt ve üst sınırları arasında yer aldığı ve rastgele saçıldığı, farkların varyansının ise referans yöntemin değerlerinden etkilenmediği de görülmektedir. Buradan da sabit hataya ilişkin benzer yorumlar yapılabilir.



Şekil 2.6. Magari-uygulama-2 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri

Yöntemler arası sabit hatanın olmadığı, oransal hatanın olduğu Magari-uygulama-3 verisine göre oluşturulan saçılım ve Bland-Altman grafikleri Şekil 2.7'de verilmiştir.

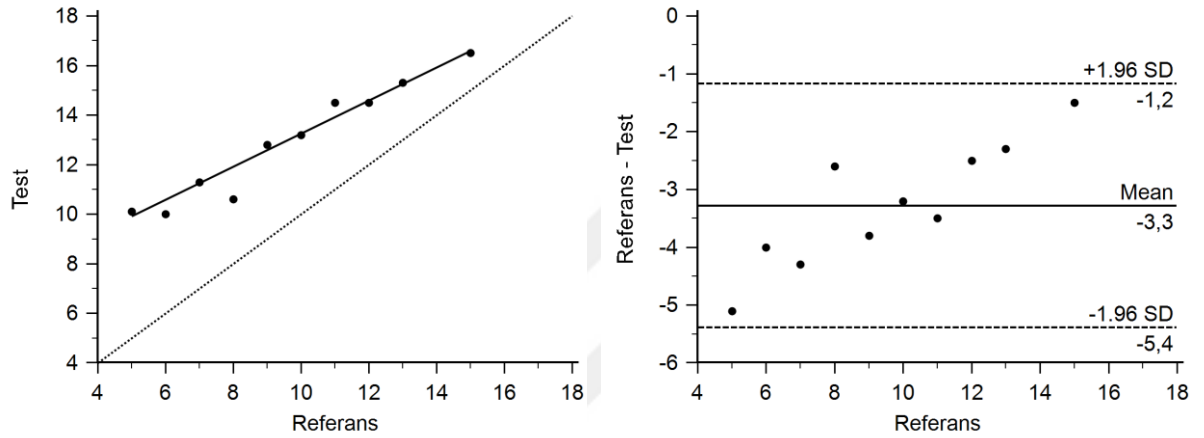


Şekil 2.7. Magari-uygulama-3 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri

Şekilden görüleceği üzere regresyon doğrusu 45° lik açıda yer alan $y = x$ doğrusu üzerinde değildir. Ölçümler $y = x$ doğrusu etrafında rastgele saçılmamaktadır. Regresyon doğrusunun $y = x$ doğrusu ile çakıştığı, dolayısıyla eğimin 1 olmadığı görülmektedir. Test yöntemindeki 1 birim değişim olduğunda, referans yöntemde 1 birimden daha küçük değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Eğimin tam değeri regresyon modelinin oluşturulduğu PB yöntemi ile elde edilebilir. Eğimin 1'den farklı olması yöntemler arasında oransal bir hatanın varlığını göstermektedir. Bland-Altman grafiğine bakıldığında ise yöntemlerin farklarının ortalamalarına ilişkin verilen doğru yaklaşık olarak $x - y = 0$ noktasından geçmektedir. Ayrıca, gözlemlerin tümü Bland-Altman grafiğinin alt ve üst sınırları arasında yer almaktadır. Buna rağmen gözlemlerin fark ortalamaları doğrusu etrafında rastgele dağılmadığı ve belli bir ilişki yapısında olduğu görülmektedir. Yöntemler arası farkın, referans yöntemin değerlerine göre değişim gösterdiği görülmüştür. Referans yöntemin küçük değerlerinde, test yönteminin referans yöntemden 1-2 birim daha fazla değere sahip olduğu, referans yöntemin büyük değerlerinde ise referans yöntemin test yöntemden 1-2 birim daha fazla değerler aldığı gözlenmiştir. Buradan da oransal hataya ilişkin benzer yorumlar

yapılabilir. Farkların varyansının ise referans yöntemin değerlerinden etkilenmediği görülmüştür.

Yöntemler arası hem sabit, hem de oransal hatanın olduğu Magari-uygulama-4 verisine göre oluşturulan saçılım ve Bland-Altman grafikleri Şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8. Magari-uygulama-4 verisinde referans ve test yöntemlerine ilişkin saçılım (solda) ve Bland-Altman (sağda) grafikleri

Şekilden görüleceği üzere regresyon doğrusu 45°'lik açıda yer alan $y = x$ doğrusu üzerinde değildir. Ölçümler $y = x$ doğrusu etrafında rastgele saçılmamaktadır. Regresyon doğrusunun $y = x$ doğrusu ile çakıştığı, dolayısıyla eğimin 1 olmadığı görülmektedir. Test yöntemindeki 1 birim değişim olduğunda, referans yöntemde 1 birimden daha küçük değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Eğimin tam değeri regresyon modelinin oluşturulduğu PB yöntemi ile elde edilebilir. Eğimin 1'den farklı olması yöntemler arasında oransal bir hatanın varlığını göstermektedir. Bu şeklin Şekil 2.7'den bir farkı vardır. Şekil 2.7'de regresyon doğrusunun eğimi 1 olacak şekilde bir düzeltme yapılırsa, regresyon doğrusunun $y = x$ doğrusu üzerinde yer alacağı görülebilir. Bu şekilde ise regresyon doğrusunun eğimi 1 olacak şekilde bir düzeltme yapılırsa dahi, regresyon

doğrusu $y = x$ doğrusu üzerinde yer almayacaktır. Eğimi düzeltilmiş regresyon doğrusu, belli bir sabit hata ile $y = x$ doğrusuna paralel bir konumda yer alacaktır. Buradan, yöntemler arasında hem sabit, hem de oransal bir hatanın olduğu söylenebilir.

Bland-Altman grafiğine bakıldığında ise yöntemlerin farklarının ortalamalarına ilişkin verilen doğru yaklaşık olarak $x - y = -3.3$ noktasından geçmektedir. Bu durum yöntemler arasında sabit hatanın olduğunu göstermektedir. Gözlemlerin tümü Bland-Altman grafiğinin alt ve üst sınırları arasında yer almaktadır. Buna rağmen gözlemlerin fark ortalamaları doğrusu etrafında rastgele dağılmadığı ve belli bir ilişki yapısında olduğu görülmektedir. Yöntemler arası farkın, referans yöntemin değerlerine göre değişim gösterdiği görülmüştür. Referans yöntemin küçük değerlerinde, test yönteminin referans yöntemden 4-5 birim; referans yöntemin büyük değerlerinde ise 1-2 birim daha fazla değere sahip olduğu gözlenmiştir. Buradan da oransal hataya ilişkin benzer yorumlar yapılabilir. Farkların varyansının ise referans yöntemin değerlerinden etkilenmediği görülmüştür. Sonuç olarak her iki grafikten yöntemler arası hem sabit, hem de oransal hata olduğu görülebilir.

2.3.6. Yöntem Karşılaştırılmasında Regresyon Yaklaşımları

Sistematik hatanın değerlendirilmesinde grafiksel yaklaşımlar oldukça faydalıdır. Fakat, bu hatanın niceliğinin belirlenmesi ve yöntemler arasındaki ilişkinin matematiksel modeller ile ifade edilebilmesi için regresyon yöntemlerinin kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, grafiksel yaklaşımlardan biri olan saçılım grafikleri regresyon modelleri ile oluşturulmuş regresyon doğruları olmadan yeterli bilgiyi içermemektedir.

Doğrusal regresyon analizleri ile test yöntemi (y) ve referans yöntem (x) arasında doğrusal bir model oluşturulur: $y = a + bx$. Bu modelde a regresyon sabiti olup sabit hataya ilişkin değerlendirmelerin yapılmasında kullanılır. Modeldeki b katsayısı ise eğim olup, oransal hataya ilişkin değerlendirmelerde kullanılır. Regresyon sabiti a parametresinin 0'dan farklı olduğu durumlarda sabit hatanın varlığından, eğim parametresi b 'nin ise 1'den farklı olduğu durumlarda oransal hatanın varlığından bahsedilebilir. Katsayı kestirimlerinin $a = 0$ ve $b = 1$ olarak elde edildiği modellerde $y = x$ olur ve yöntemlerin birbiriyle tam uyumlu olduğu ve aynı ölçtüğü kabul edilir. Katsayı kestirimlerinin $a \neq 0$ ve $b = 1$ olarak elde edildiği modellerde $y = a + x$, yani $a = y - x$ olur ve a parametresi yöntemler arasındaki sabit hatayı ifade eder. Bu durumda, test yöntemi, referans yöntemin tüm değerleri için a miktarda daha fazla ya da daha az ölçüm yapacaktır. Katsayı kestirimlerinin $a = 0$ ve $b \neq 1$ olarak elde edildiği modellerde $y = bx$ olur ve b parametresi yöntemler arasındaki oransal hatayı ifade eder. Bu durumda, test yöntemi, referans yöntemin tüm değerleri için b kat daha fazla ya da daha az ölçüm yapacaktır (Budd vd., 2013; Magari, 2002).

Burada önemli olan durum a ve b model parametrelerinin nasıl kestirildiğidir. Farklı regresyon yaklaşımlarının kullanılması laboratuvar yöntemleri arasında farklı değerlendirmeler yapılmasına neden olabilir. Bu bölümde bu amaçla literatürde sıklıkla tercih edilen doğrusal regresyon analizi yöntemlerinden bahsedilecektir.

2.3.6.1. En Küçük Kareler Yöntemi

Yöntem karşılaştırma çalışmaları için kullanılan en popüler yöntem EKK yöntemidir. Bu yönteme göre, test yöntemi ile referans yöntem arasında, $y = x$ ($a = 0, b = 1$) doğrusundan anlamlı biçimde farklı

olmayacak şekilde doğrusal bir model oluşturulması amaçlanır. $y = x$ doğrusundan sapmalar, yöntemler arası uyumsuzluğu ve sistematik hatayı gösterecektir.

EKK yöntemi, test yöntemine ilişkin gözlenen ölçümlerin, y eksenine paralel olmak üzere karesel sapmalarını en küçükleyen bir regresyon doğrusu oluşturur. Bu modeli aşağıdaki varsayımlara göre oluşturur:

- 1- Referans yönteme (x_i) ilişkin veriler hatasız ölçülmüştür.
- 2- Test yöntemine (y_i) ilişkin veriler normal dağılıma uymaktadır.
- 3- Her bir x_i değerine karşılık gelen y_i değerleri alt kümelerinin varyansları homojendir.
- 4- y_i alt kümelerinin ortalamaları bir doğru üzerindedir.
- 5- $e_i = y_i - \hat{y}_i$ olarak tanımlanacak olan regresyon artıkları 0 ortalama ve σ^2 varyans ile normal dağılır.

Regresyon denkleminin bilinmeyenleri olan a ve b katsayılarının elde edilmesinde en küçük kareler yaklaşımı kullanılır. Bu yaklaşımda eğim katsayısı b , referans ve test yöntemlerinin kovaryanslarının, referans yöntemin varyansına oranlanması ile elde edilir. Katsayıların elde edilmesine ilişkin hesaplamalar aşağıda verilmiştir:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2.49)$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \quad (2.50)$$

a ve b katsayıları kullanılarak regresyon modeli aşağıdaki şekilde oluşturulur:

$$\hat{y}_i = a + bx_i \quad (2.51)$$

Doğrusal regresyon denkleminde, her bir x_i değerinin modelde yerine konması ile elde edilen \hat{y}_i değerleri regresyon doğrusu üzerinde yer alırlar. Diğer bir deyişle \hat{y}_i değerleri regresyon modelini tanımlayan değerlerdir. Gözlenen y_i değerleri ile kestirilen \hat{y}_i değerleri arasındaki farka artık denir:

$$e_i = y_i - \hat{y}_i \quad (2.52)$$

Artıkların küçük olması modelin veriye iyi düzeyde uyduğunu gösterir. Artıklar, en küçük kareler yöntemine ilişkin varsayımların araştırılmasında da kullanılır.

Regresyon denkleminin standart hatası s ile gösterilir ve verinin regresyon doğrusuna (\hat{y}_i) ne derece uygun olduğunun bir göstergesidir. Gerçek değerler (y_i) ile kestirilen (\hat{y}_i) arasındaki farka “artık” denir ve $e_i, \varepsilon_i, \delta_i$ ile gösterilir. Regresyon denkleminin standart hatası ise artıkların dağılımlarının standart sapmasının bir göstergesidir. Standart hata, kestirilmeye çalışılan durum hakkında bilgi verir. Standart hatanın azalması demek, aynı zamanda artıkların azalması demektir. Standart hata katsayıların güven aralığı hesaplanırken kullanıldığı için önemli bir kestirim değeridir.

$$SD_{y.x} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n e_i^2}{n - 2}} \quad (2.53)$$

EKK yönteminde kestirilen a ve b katsayılarına ilişkin güven aralıklarının belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yaklaşım analitik güven aralığı yaklaşımıdır. Güven aralıklarının hesaplanabilmesi için öncelikle regresyon katsayılarının standart hatalarının hesaplanması gerekmektedir. Regresyon sabitinin standart hatası $se(a)$ ile, eğimin standart hatası ise $se(b)$ ile gösterilebilir. $se(a)$ ve $se(b)$ hesaplanması şu şekildedir:

$$se(a) = \frac{SD_{y.x}}{\sqrt{n}} = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}}{n-2} / \sqrt{n} \quad (2.54)$$

$$se(b) = \frac{SD_{y.x}}{\sqrt{k}} \quad (2.55)$$

Regresyon denklemi elde edildikten ve katsayılara ilişkin standart hatalar hesaplandıktan sonra, evren parametresi α ve β katsayılarının güven sınırları izleyen şekilde ifade edilebilir.

α için güven sınırları şu şekilde gösterilir;

$$a - t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(a) \leq \alpha \leq a + t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(a) \quad (2.56)$$

β için güven sınırları şu şekilde gösterilir;

$$b - t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(b) \leq \beta \leq b + t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(b) \quad (2.57)$$

Standart hatalar kullanılarak önemlilik testleri de gerçekleştirilebilir. Bu testler için sıklıkla t dağılımından faydalanılır. Kestirilen katsayıların herhangi bir sabit değere eşitliği test edilebilir. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında gerçekleştirilen hipotez testleri ise regresyon sabitinin 0'a ($H_0: a = 0$, $H_1: a \neq 0$), eğimin ise 1'e ($H_0: b = 1$, $H_1: b \neq 1$) eşit olup olmadığıdır. Öncelikle katsayılar standart hatalarına oranlanarak t hesap değeri (t_h) elde edilir:

$$t_h = \frac{a}{se(a)} \quad (2.58)$$

$$t_h = \frac{b}{se(b)} \quad (2.59)$$

Elde edilen t hesap değeri $n-2$ serbestlik dereceli, t kritik değeri ile karşılaştırılır. $t_h > t_T$ ise ilgili katsayının anlamlı olduğu söylenir. Katsayıların anlamlı olması sistematik hatanın varlığını işaret etmektedir.

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında EKK yönteminin kullanımının en büyük dezavantajı referans yöntemin hatasız ölçtüğüne dair varsayımdır. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında hem referans, hem de test yönteminin hatalı ölçtüğü bilinmektedir. Bu durum, yöntem karşılaştırma çalışmalarında EKK yönteminin kullanımını kısıtlamaktadır (Magari, 2002).

2.3.6.2. Ağırlıklandırılmış En Küçük Regresyon Yöntemi

EKK yönteminin sabit varyans varsayımı yöntem karşılaştırma çalışmalarında gerçekçi değildir. Bu nedenle, değişen varyansa sahip bu tür verilerde EKK yönteminin kullanımı uygun değildir. Değişen varyans problemi Bland-Altman grafikleri ile araştırılabilir. Ayrıca, artık grafiklerinin incelenmesi ile de değişen varyans olup olmadığı anlaşılabilir.

AEKK yönteminin EKK yönteminden farkı, AEKK yönteminin test yönteminin değişen varyanslı olmasına imkân tanınmasıdır. Bu yöntemde, varyansın tersi üzerinden ölçümler ağırlıklandırılmaktadır. EKK yönteminden farklı olarak, regresyon doğrusu ile gözlenen değerler arasındaki ağırlıklandırılmış hata kareler toplamını en küçükleyecek biçimde parametre kestirimi yapılmaktadır. Bu yöntem kullanılarak yüksek konsantrasyondaki gözlemlere daha az ağırlık verilmekte ve etkisi azaltılmaktadır. Dolayısıyla, belirsizlik azaltılarak daha kesin kestirimler yapılabilir. Fakat, referans yöntemin ölçümlerinin hata içermesi EKK regresyon analizinde olduğu gibi bu yöntemin de kullanımını kısıtlamaktadır (Linnet, 1993; Magari, 2002). Bu regresyon modelinde değişen (heterojen) varyans özelliği göz önünde bulundurularak parametre kestirimi yapılır.

$$y_i = \alpha_0 + \beta x_i + \varepsilon_i \quad (2.60)$$

Artıklar (ε_i) birbirinden bağımsızdır. Ayrıca 0 ortalama ve σ_i^2 varyanslıdır. Ağırlıklandırılmış en küçük regresyon yönteminde varyansın ağırlıklandırılması izleyen şekildedir. $t(x_i)$, standart sapmanın bir fonksiyonu olarak ifade edilmektedir. c ise oransal bir faktördür.

$$SD_{a,y} = c \cdot t(x_i) \quad (2.61)$$

$$w_i = 1/[t(x_i)]^2 \quad (2.62)$$

Varyans katsayısı sabit ise $SD_{a,y} = cx_i$, ($a_0 = 0$) ve $w_i = 1/[(x_i)]^2$ olur. Analitik standart hata sabit olduğunda, Lm a 'nın alt limitini ifade etsin. Bu durumda aşağıdaki hesaplamalar geçerli olur:

$$SD_{ay} = c \cdot Lm, \quad x_i > Lm \quad (2.63)$$

$$SD_{ay} = c \cdot x_i, \quad x_i \leq Lm \quad (2.64)$$

$$w_i = \frac{1}{(Lm)^2}, \quad x_i \leq Lm \quad (2.65)$$

$$w_i = \frac{1}{(x_i)^2}, \quad x_i > Lm \quad (2.66)$$

Regresyon doğrusunun kestirilmesi için öncelikle aşağıdaki hesaplamalara ihtiyaç vardır:

$$\bar{x}_w = \frac{\sum w x_i}{\sum w_i} \quad (2.67)$$

$$\bar{y}_w = \frac{\sum w y_i}{\sum w_i} \quad (2.68)$$

Güven aralığı ve regresyon katsayılarının güven aralığının elde edilmesi EKK yöntemine benzerdir. Model parametreleri aşağıdaki gibi kestirilir:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n w_i (x_i - \bar{x}_w) (y_i - \bar{y}_w)}{\sum_{i=1}^n w_i (x_i - \bar{x}_w)^2} \quad (2.69)$$

$$a = \bar{y}_w \quad (2.70)$$

Regresyon doğrusu aşağıdaki biçimde elde edilir:

$$\hat{Y}_i = a + b(x_i - \bar{x}_w) = a_0 + bx_i(a_0 + bx_i(a - b\bar{x}_w)) \quad (2.71)$$

Oransal faktör (c) regresyon doğrusunda standart hatanın kestiriminde kullanılır:

$$c = \sqrt{\frac{w_i \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - 2}} \quad (2.72)$$

$$SE(a) = \frac{c}{\sqrt{n}} \quad (2.73)$$

$$SE(b) = \frac{c}{\sqrt{\sum_{i=1}^n w_i (x_i - \bar{x}_w)^2}} \quad (2.74)$$

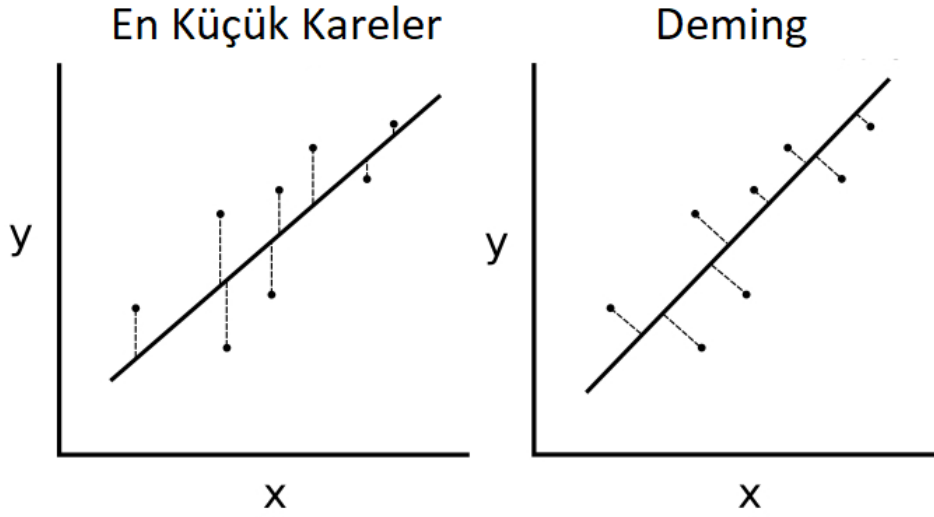
Katsayıların anlamlılık testi için benzer olarak t dağılımından yararlanılır. Test istatistikleri aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$t = \frac{(a - \bar{x}_w)}{SE(a)} \quad (2.75)$$

$$t = \frac{(b - 1)}{SE(b)} \quad (2.76)$$

2.3.6.3. Deming Regresyon Yöntemi

DR yöntemi ölçümsel hataya sahip yöntemlerin karşılaştırılmasında kullanılan bir regresyon yöntemidir. Referans yöntemin hatasız ölçümlere sahip olması varsayımı olan EKK yönteminin bu eksikliğini gidermek için geliştirilmiştir. EKK ve DR yöntemi arasındaki ilişkinin görsel bir gösterimi Şekil 2.9'da verilmiştir.



Şekil 2.9. EKK ve DR yöntemlerinde regresyon modellerinin oluşturulması

DR yöntemi hem Y hem de X ölçümünde rastgele hataların olduğunu varsayarak bir model oluşturulmuştur (Linnet, 1993). Bu yaklaşımda x yöntemine ilişkin ε_i ölçüm hatalarının 0 ortalama ve σ_x^2 varyans ile y yöntemine ilişkin δ_i ölçüm hatalarının ise 0 ortalama ve σ_y^2 varyans ile normal dağıldığı varsayılmaktadır. Ölçüm hatalarının varyanslarının oranı, analitik varyansların oranı ya da ölçümsel hata oranı olarak da bilinmektedir ve $\lambda = \sigma_x^2 / \sigma_y^2$ ile gösterilmektedir. DR yönteminin önemli bir varsayımı λ ölçümsel hata oranının sabit olmasıdır. $\lambda = 1$ olduğunda DR yöntemi ortogonal regresyon yöntemine dönüşür (Linnet, 1990). Ölçümsel hata oranının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu parametrenin ne olduğu önceki deneysel çalışmalar ile belirlenebilir. λ 'nın yanlış bir şekilde belirlenmesi ise yanlış sonuçlara neden olacaktır. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde her bir yöntem için bir ölçümün alınması yeterliyken, ölçümsel hata oranı bilinmediğinde ise her iki yöntem için en az iki ölçümün yapılması ve analitik varyansın kestiriminin yapılması önerilir:

$$\hat{\lambda} = \frac{SD_{ax}^2}{SD_{ay}^2} \quad (2.77)$$

x ve y yöntemlerine ilişkin analitik varyansların kestirimi ‘2.3.2. Ölçüm Hatasının Kestirimi’ bölümünde verilmiştir. Regresyon denkleminin bilinmeyenleri olan a ve b katsayıları aşağıdaki şekilde kestirilir:

$$u = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \quad (2.78)$$

$$q = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad (2.79)$$

$$p = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \quad (2.80)$$

$$b = \frac{[(\hat{\lambda}q - u) + \sqrt{(u - \hat{\lambda}q)^2 + 4\hat{\lambda}p^2}]}{2\hat{\lambda}p} \quad (2.81)$$

$$a = \bar{y} \quad (2.82)$$

Bu yöntemde b kestirimi yansız olarak gerçekleştirilir. a ve b katsayıları kullanılarak regresyon modeli aşağıdaki şekilde oluşturulur:

$$\hat{Y}_i = a + b(\hat{x}_i - \bar{x}) = a_0 + b\hat{x}_i \quad (2.83)$$

$$a_0 = a - b\bar{x} \quad (2.84)$$

Katsayıların güven aralıklarının kestiriminde çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. DR yöntemi için sıklıkla tercih edilen güven aralığı yöntemi jackknife yöntemidir (Budd vd., 2013). Bu yönteme ilişkin detaylar bir sonraki bölümde verilecektir.

2.3.6.4. Ağırlıklandırılmış Deming Regresyon Yöntemi

ADR, değişen varyanslı durumlarda DR yöntemi yerine alternatif olarak kullanılacak bir yöntemdir. ADR yöntemi, AEKK yöntemine benzer şekilde ağırlıklandırma yaparak model oluşturmaktadır. Diğer

yönleriyle DR yöntemine benzer özellikler göstermektedir. Analitik standart sapmalar, gerçek konsantrasyonların bir fonksiyonu olarak ifade edilebilir:

$$SD_{ax} = f_x \cdot t_x(X) \quad (2.85)$$

$$SD_{ay} = f_y \cdot t_y(Y) \quad (2.86)$$

ADR yönteminin kullanılabilmesi için ölçümsel hata oranının sabit olmas gereklidir. Ağırlıkların hesaplanmasında aşağıdaki formül mevcuttur:

$$w_i = \frac{1}{\left(\frac{X_i + Y_i}{2}\right)^2} \quad (2.87)$$

X_i ve Y_i bilinmeyen gerçek değerler olduğu için, bu değerler yerine iteratif olarak elde edilebilen kestirimleri kullanılabilir (Linnet, 1990):

$$\hat{w}_i = \frac{1}{\left(\frac{\hat{X}_i + \hat{Y}_i}{2}\right)^2} \quad (2.88)$$

Gerçek değerlerin kestirimlerinin ağırlıklandırılmış ortalamasının tersi bu amaçla kullanılacak en kesin kestirim olabilir (Linnet, 1993):

$$\hat{w}_i = \frac{1}{\left[\frac{(\hat{X}_i + \lambda \hat{Y}_i)}{(1 + \hat{\lambda})}\right]^2} \quad (2.89)$$

Regresyon doğrusunun kestirilmesi için aşağıdaki hesaplamalar yapılabilir:

$$\bar{x}_w = \frac{\sum \hat{w}_i x_i}{\sum \hat{w}_i} \quad (2.90)$$

$$\bar{y}_w = \frac{\sum \hat{w}_i y_i}{\sum \hat{w}_i} \quad (2.91)$$

Regresyon denkleminin bilinmeyenlerinin kestirimi için öncelikle aşağıdaki hesaplamalar gerçekleştirilir:

$$u_w = \sum \hat{w}_i (x_i - \bar{x}_w)^2 \quad (2.92)$$

$$q_w = \sum \hat{w}_i (y_i - \bar{y}_w)^2 \quad (2.93)$$

$$p_w = \sum \hat{w}_i (x_i - \bar{x}_w)(y_i - \bar{y}_w) \quad (2.94)$$

Oransallık faktörleri f_x ve f_y tekrarlı iki ölçümden elde edilir:

$$\hat{f}_x^2 = \left(\frac{1}{2n}\right) \sum (x_{1i} - x_{2i})^2 / \left(\left[\frac{(\bar{x}_i + \bar{y}_i)}{2}\right]\right)^2 \quad (2.95)$$

$$\hat{f}_y^2 = \left(\frac{1}{2n}\right) \sum (y_{1i} - y_{2i})^2 / \left(\left[\frac{(\bar{x}_i + \bar{y}_i)}{2}\right]\right)^2 \quad (2.96)$$

\bar{x}_i ve \bar{y}_i tekrarlı iki ölçümün ortalaması olmak üzere ölçümsel hata oranı aşağıdaki şekilde kestirilir:

$$\hat{\lambda} = \frac{\hat{f}_x^2}{\hat{f}_y^2} \quad (2.97)$$

Regresyon denkleminin bilinmeyenleri olan a ve b katsayıları aşağıdaki şekilde kestirilir:

$$b = \frac{\left[(\hat{\lambda}q_w - u_w) + \sqrt{(u_w - \hat{\lambda}q_w)^2 + 4\hat{\lambda}p_w^2} \right]}{2\hat{\lambda}p_w} \quad (2.98)$$

$$a = \bar{y}_w \quad (2.99)$$

DR yöntemine benzer şekilde bu yöntemde de b kestirimi yansız olarak gerçekleştirilir. a ve b katsayıları kullanılarak regresyon modeli aşağıdaki şekilde oluşturulur:

$$\hat{Y}_i = a + b(\hat{x}_i - \bar{x}_w) = a_0 + b\hat{x}_i \quad (2.100)$$

$$a_0 = a - b\bar{x}_w \quad (2.101)$$

2.3.6.5. Passing-Bablok Regresyon Yöntemi

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında kullanılan diğer bir yaklaşım parametrik olmayan PB regresyon yöntemidir. Bu yöntem Passing ve Bablok tarafından 1983 ve 1984 yıllarındaki çalışmaları ile literatüre

kazandırılmıştır (Passing & Bablok, 1983; Passing & Bablok, 1984). Bu yöntem, diğer doğrusal regresyon modellerini kullanmanın sıkıntılı olduğu bazı durumlarda öne çıkmaktadır. Yöntemin kullanımında örnek ve hata dağılımlarına ilişkin hiçbir varsayım bulunmamaktadır. Gözlemlerin sıra puanları üzerinden gerçekleştirilen bu regresyon analizinde, regresyon doğrusunun eğimi olası tüm regresyon eğimlerinin ortancası üzerinden hesaplanmaktadır. Bu kestirim prensibine dayalı olarak yöntemin en büyük avantajı, aşırı değerlere karşı etkili olmasıdır. Aşırı değerlerin olduğu durumda AEKK ve ADR gibi yöntemlerde olduğu gibi ağırlıklandırma yapılması işe yaramamaktadır. PB yönteminin altında yatan parametrik olmayan yaklaşım aşırı değerlerin varlığında laboratuvar yöntemleri arasındaki ilişkinin modellenmesine imkan tanımaktadır (Passing & Bablok, 1983; Passing & Bablok, 1984; Bablok & Passing, 1985; Bablok vd., 1988).

Yöntemin kullanımına yönelik kriterler aşağıda belirtilmiştir:

- 1- X ve Y değişkenleri aynı ölçümü yapmalı ve aralarında yüksek ve pozitif korelasyona sahip olmalıdır.
- 2- X ve Y arasında doğrusal bir ilişki olmalıdır.
- 3- X ve Y değişkenlerinin dağılımları hakkında bir bilgi olmadığında kullanılabilir.

PB yöntemi, DR yöntemine benzer şekilde her iki laboratuvar yönteminin rastgele hataya sahip ölçümler olduğunu varsaymaktadır. Fakat, hataların sabit varyanslı olması ile ilgili bir varsayımı bulunmadığı için DR yöntemine kıyasla daha esnek bir yaklaşımdır.

Diğer doğrusal regresyon analizlerden bir diğer farkı, PB yönteminde ölçüm hatalarının sabit varyanslı olması hakkında bir varsayımının bulunmamasıdır. Fakat, iki yönteme ilişkin ölçümsel hatalar oransal olmalıdır:

$$\frac{\sigma_{\varepsilon}^2}{\sigma_{\delta}^2} = \beta^2 \quad (2.102)$$

Model parametreleri olan a ve b katsayıları izleyen şekilde kestirilir. $N \leq \binom{n}{2}$ olası nokta çiftlerinin her biri için eğim parametresi aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$S_{ij} = \frac{y_i - y_j}{x_i - x_j} \quad (2.103)$$

Eğer $x_i = x_j$ ve $y_i = y_j$ ise sonuç $0/0$ 'dan tanımsız olarak bulunacaktır. Bu tür değerler hesaplanmaya alınmaz.

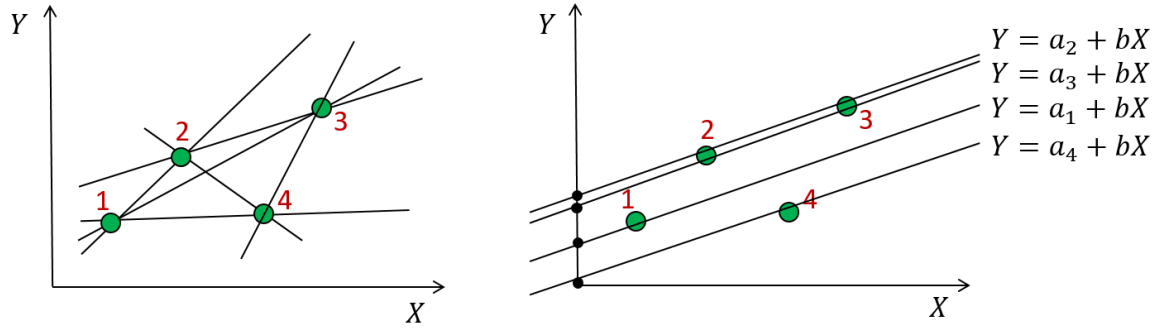
- 1- Eğer $x_i = x_j$ ve $y_i > y_j$ ise sonuç ∞ bulunacaktır. İşareti pozitif olan yüksek bir değer eklenir. S_{ij} değerlerinin ortancası alınacağı için bu değer önemi yoktur.
- 2- Eğer $x_i = x_j$ ve $y_i < y_j$ ise sonuç $-\infty$ bulunacaktır. İşareti negatif olan yüksek bir değer eklenir. S_{ij} değerlerinin ortancası alınacağı için bu değer önemi yoktur.
- 3- $S_{ij} = -1$ ise bu hesaplamadaki nokta çiftleri göz ardı edilir.
- 4- $S_{ij} < -1$ ise bu hesaplamadaki nokta çiftleri kullanılır. Tüm nokta çiftleri değerlendirildiğinde $S_{ij} < -1$ durumuna uyan doğru sayısı K ile gösterilir. K değeri ortancanın kaydırılmasında kullanılacaktır.

b katsayısı her nokta çifti için hesaplanmış eğim katsayılarının kaydırılmış ortancasıdır. Bu hesaplamada ortanca K adım sağa kaydırılır.

$$b = \text{ortanca}(S_{ij}) + K \quad (2.104)$$

Kaydırma işleminin nedeni 1 değerine yakın mantıklı bir b katsayısının elde edilmesini sağlamaktır. Regresyon modelinin eğimi elde edildikten sonra n adet $y_i - bx_i$ değeri elde edilir. Bu değerlerin ortancası ile a katsayısı elde edilir.

Katsayıların güven aralıklarının kestiriminde çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. PB yöntemi için önerilen güven aralığı yöntemi bootstrap yöntemidir (Budd vd., 2013). Bu yöntemle ilişkin detaylar bir sonraki bölümde verilecektir.



Şekil 2.10. PB yönteminde regresyon eğimi (solda) ve sabitinin (sağda) elde edilmesi

2.3.7. Yöntem Karşılaştırılmasında Regresyon Modellerinin Katsayılarına İlişkin Güven Aralığı Kestirimleri

Bu bölümde, bahsedilen regresyon modellerinin katsayılarına ilişkin güven aralıklarının belirlenmesinde kullanılan analitik, jackknife, bootstrap yüzdelik, bootstrap student, bootstrap BCa, bootstrap t güven aralığı yaklaşımları hakkında bilgi sunulacaktır.

2.3.7.1. Analitik Güven Aralığı Yaklaşımı

Detayları verilen doğrusal regresyon analizi yöntemleri için analitik güven aralığı yaklaşımı, Wald yöntemini referans almaktadır. Bu amaçla, Wald istatistiklerinin yardımı ile parametre kestirimi yapılmaktadır. Standart hata kestirimi yapılan örneklemin Wald güven aralığı oluşturulmaktadır. Parametre kestirimi Wald istatistiğinde hesaplandığı

gibi en çok olabilirlik yöntemi yardımıyla yapılmaktadır. Evren tahmin edicisi θ iken en çok olabilirlik parametre tahmin edicisi $\hat{\theta}$ 'dır. En çok olabilirlik standart hata tahmin edicisi ise $se(\hat{\theta})$ 'dır. θ için Wald istatistikleri ile şu şekilde hesaplanmaktadır. $N(0,1) \sim \frac{\hat{\theta}-\theta}{se(\hat{\theta})}$ dağılım standart normal dağılım özelliğini göstermektedir (Xu, 2014).

Wald güven aralığı aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$\hat{\theta} \pm Z_{1-\alpha/2} se(\hat{\theta}) \quad (2.105)$$

Evren parametresinin varyansının bilinmediği durumlarda sıklıkla yararlanılan bir diğer olasılık dağılımı, t dağılımıdır.

EKK ve DR yöntemleri için α ve β katsayıları için Wald güven aralıkları aşağıda verilmiştir:

$$a - t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(a) \leq \alpha \leq a + t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(a) \quad (2.105)$$

$$b - t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(b) \leq \beta \leq b + t_{(sd=n-2; \frac{\alpha}{2})} se(b) \quad (2.106)$$

PB yöntemi için ise analitik güven aralığı olarak parametrik olmayan yaklaşım kullanılmaktadır. Bu yöntemin detayları (Passing & Bablok, 1983) kaynaklı çalışmada bulunabilir.

2.3.7.2. Jackknife Güven Aralığı Yaklaşımı

Jackknife yöntemi, Quenouille tarafından geliştirilen parametrik olmayan bir tekniktir (Quenouille, 1949). Bir parametrenin jackknife tahmin edicisi sistematik bir şekilde her bir gözlemin veri setinden çıkarılması ve kestirim yapılması, ardından bu kestirimlerin ortalamasını bulmak suretiyle gerçekleşir. Gözlem sayısı n olan bir örnek verildiğinde her biri $n-1$ boyutlu alt örneklemin parametre kestirimi yapılır. Her alt örnekleme farklı bir gözlem dışarıda bırakılarak kestirim yapılır. Jackknife yöntemi, bootstrap yönteminin doğrusal bir yaklaşımıdır

(Cameron & Trivedi, 2005). Efron ve Tibshirani, 1993'te yayınlanan kitapta bootstrap yönteminin jackknife yöntemine göre empirik dağılımlarda parametre kestiriminde daha doğru sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir (Efron & Tibshirani, 1993). Her iki yöntemde de tahmin ediciler hesaplandığında evrene en yakın ve daha doğru sonuçları bootstrap yönteminin verdiği gösterilmiştir (Efron, 2003). Bu doğrultuda bootstrap yönteminin empirik dağılımlarda evren parametrelerine en yakın sonuçları bulduğu üzerinde durulmuştur (Efron, 2003).

Jackknife tanımı izleyen şekilde yapılmaktadır. Varsayalım ki $(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \dots x_n)$, $i = 1 \dots n$ üzerinde çalışılan örneklem olsun. Kestirim yapılacak parametre θ , tahmin edicisi ise $\hat{\theta} = s(x)$ olsun. Bu parametreye ilişkin standart hata ve standart sapmayı tahmin edelim. Jackknife çalışılan örneklem üzerinden bir gözlemi dışarıda bırakmak suretiyle oluşturduğu alt örneklem üzerine yoğunlaşır. Bu işlem izleyen biçimde gerçekleştirilir.

$x(i) = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_n)$, $i = 1 \dots n$ ile adlandırılan jackknife örneklemidir. i . gözlemin dışarıda bırakılması ile oluşan veri setinin jackknife örnekleme oluşturulmuş olur. Örneğin, bir laboratuvar yöntemine ilişkin dört ölçüm $x = (20, 21, 22, 23)$ olsun. Bu veriye ilişkin jackknife örnekleri $x(1) = (21, 22, 23)$, $x(2) = (20, 22, 23)$, $x(3) = (20, 21, 23)$ ve $x(4) = (20, 21, 22)$ olur. $\theta_{(i)} = s(x_{(i)})$ ise $\hat{\theta}$ tahmincisinin i . jackknife tekrarı olarak tanımlanır. Hata izleyen şekilde tanımlanır:

$$\widehat{bias}_{jack} = (n - 1).(\hat{\theta}_{(\cdot)} - \hat{\theta}) \quad (2.107)$$

$$\hat{\theta}_{(\cdot)} = \sum_{i=1}^n \frac{\hat{\theta}_{(i)}}{n} \quad (2.108)$$

Jackknife standart hata kestirimi ise aşağıdaki şekilde yapılır:

$$\widehat{se}_{jack} = \left[\frac{n-1}{n} \sum (\hat{\theta}_{(i)} - \hat{\theta}_{(\cdot)})^2 \right]^{1/2} \quad (2.109)$$

Bu formülden anlaşılacağı üzere jackknife standart sapması, bootstrap standart sapmasına göre matematiksel olarak daha düşük sonuçlar vermektedir (Efron, 1993). Bootstrap tekniğine ilişkin detaylar bir sonraki bölümde verilecektir. Jackknife örneklemi, gerçek veri setine bootstrap örneklemelerinden daha çok benzemektedir. $\hat{\theta} = \bar{x}$ olduğundan dolayı bunu göstermek daha kolaydır.

$$\widehat{se}_{jack} = \left[\sum (x_{(i)} - \bar{x})^2 / \{(n-1)n\} \right]^{1/2} \quad (2.110)$$

Jackknife yöntemi sıklıkla bootstrap yöntemiyle karşılaştırılmaktadır. Standart hata kestirimi için bootstrap yönteminin mi, yoksa jackknife yönteminin mi kullanılması daha uygundur? Bu sorunun birden fazla cevabı bulunmaktadır. Jackknife için oluşturulan n sayıdaki veri seti sayısı bootstrap tekrarı sayısından (B) daha küçükse, standart hatayı tahmin ederken jackknife yaklaşımını kullanmak hesaplama kolaylığı sağlayacaktır. Fakat, bu durumda $\hat{\theta}$ istatistiği hakkında sınırlı bilgi alınmasına neden olur. Parametre kestirimi yaparken jackknife, bootstrap yaklaşımına göre daha az etkilidir. Bu durum aşağıdaki şekilde detaylandırılabilir. Doğrusal istatistikler (örn. ortalama) kullanıldığında parametre tahmini izleyen şekilde formüle edilir:

$$\hat{\theta} = s(x) = \mu + \frac{1}{n} \sum_1^n \alpha(x_i) \quad (2.111)$$

Burada ifade edilen μ sabit ve $\alpha(\cdot)$ ise bir fonksiyondur. Eğer ki $\mu = 0$ ve $\alpha(x_i) = x_i$ ise basit bir doğrusal istatistik örneğidir. Bu durumda $\hat{\theta} = \bar{x}$ olacaktır. Jackknife yaklaşımı aritmetik ortalama gibi doğrusal

istatistiklerde iyi çalışmaktadır. Düzgün olmayan durumlarda (örn. ortanca) ya da doğrusal olmayan fonksiyonlarda (örn. korelasyon katsayısı), jackknife yöntemi doğru sonuçlar üretememektedir (Efron, 1993).

2.3.7.3. Bootstrap Güven Aralığı Yaklaşımı

İstatistikte bootstrap yöntemi, bir veri setindeki gözlemlerin rastgele olarak yer değiştirilerek yeniden örneklenmesine dayalı parametrik olmayan bir yöntemdir. Bootstrap, yeni veri setleri oluşturarak herhangi bir istatistiğin (varyans, güven aralıkları, standart hata vb.) örnekleme dağılımını tahmin etmeyi sağlar (Efron & Tibshirani, 1993). Bootstrap yöntemi ampirik bir dağılımdan örnekleme yaparken varyans gibi tahmin edicileri tahmin etme imkanı sunar. Ampirik dağılım fonksiyonunu oluşturabilmek için bu tahminler önemlidir. Aynı zamanda bu yöntem hipotez testleri oluşturmak için de kullanılan bir yöntemdir. Genellikle, varsayımın şüpheli olduğu veya parametrik çıkarımın mümkün olmadığı durumlarda standart hataların hesaplanması için karmaşık formüller gerektiren ve parametrik varsayımlara dayanan istatistiksel çıkarımın bir alternatifi olarak kullanılır.

Bu yöntemin tarihsel olarak gelişim süreci Quenouille (1949) ile başlamıştır. Bootstrap yöntemi geliştirilmeden önce, Quenouille (1949) jackknife yönteminin temellerini atmıştır. John Tukey, 1958 yılında bu yöntemi, jackknife yöntemi adıyla yayınlamıştır (Tukey, 1958). Efron, 1979 yılında jackknife yönteminden esinlenerek bootstrap yöntemini geliştirmiş ve (Efron, 1979) kaynaklı eserinde detaylı bir şekilde bu konuya yer vermiştir. Efron daha sonrasında jackknife yöntemi ve varyansı tahmin etme yöntemlerini geliştirilerek çalışmalarına eklemiştir

(Quenouille, 1949; Tukey, 1958; Efron, 1979). Rubin (1981) Bayes tabanlı bootstrap yöntemini geliştirmiştir. Efron (1987) yanlılık düzeltmeli ve hızlandırılmış bootstrap yöntemi (bias corrected and accelerated bootstrap method, BCa) geliştirmiştir. DiCiccio ve Efron (1992) yanlılık düzeltmesi tahmini (approximation bias corrected, ABC) yaklaşımını geliştirmiştir. Bu tarihsel süreç sonunda bootstrap yönteminin kullanımını günümüze kadar ulaşmıştır ve geliştirilmeye de devam etmektedir.

Bootstrap, yeni veri setleri oluşturarak herhangi bir istatistiğin (varyans, güven aralıkları, standart hata vb.) örnekleme dağılımını tahmin etmeyi amaçlar (Efron & Tibshirani, 1993; Efron, 2003). Bootstrap yöntemi dağılım hakkında bilgi sahibi olunmadığında dağılımdan örnekleme yaparken, varyans gibi tahmin edicileri tahmin etme imkanı sunar. Deneysel dağılım fonksiyonunu oluşturabilmek için bu tahminler önemlidir. Aynı zamanda bu yöntem hipotez testleri oluşturmak için de kullanılan bir yöntemdir. Genellikle, varsayımın şüpheli olduğu veya parametrik çıkarımın imkânsız olduğu durumda standart hataların hesaplanması için karmaşık formüller gerektiren ve parametrik varsayımlara dayanan istatistiksel yaklaşımların bir alternatifi olarak kullanılabilir. Evrenin tamamı ile çalışmanın mümkün olmadığı ve standart hatanın tahmin edilmesinin zor olduğu çalışmalarda bootstrap yöntemleri hesaplama kolaylığı sağlamaktadır. Bu tez kapsamında bootstrap yönteminin hem parametrik hem de parametrik olmayan yaklaşımları kullanılmıştır.

Efron ve Tibshirani bootstrap yaklaşımını izleyen şekilde tanımlamıştır. Bootstrap ile çekilen örneklem istatistiklerinin dağılımı oluşturulurken, tekrar tekrar çekilerek oluşturulan örneklem aslında evren olarak düşünölmelidir. $(s(x^1), s(x^2), s(x^3), s(x^4) \dots s(x^B))$ tekrarlı bootstrap örneklemeleri ile kestirilen parametrelerinin tahminlerini verir.

$$\widehat{se}_{boot} = \left\{ \sum_{b=1}^B [s(x^{*b}) - s(\cdot)]^2 / (B - 1) \right\}^2 \quad (2.112)$$

$$s(\cdot) = \sum_{b=1}^B s(x^{*b}) / B \quad (2.113)$$

Evren dağılımı hakkında yeterli bilgi sahibi olunmadığında bootstap algoritması standart hatayı hesaplama kolaylığı sunmuştur. $F \rightarrow (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \dots x_N)$ evreni ve θ kestirimi yapılan parametreyi, $\hat{\theta}$ ise bootstrap dağılımın parametre tahminini ifade etsin.

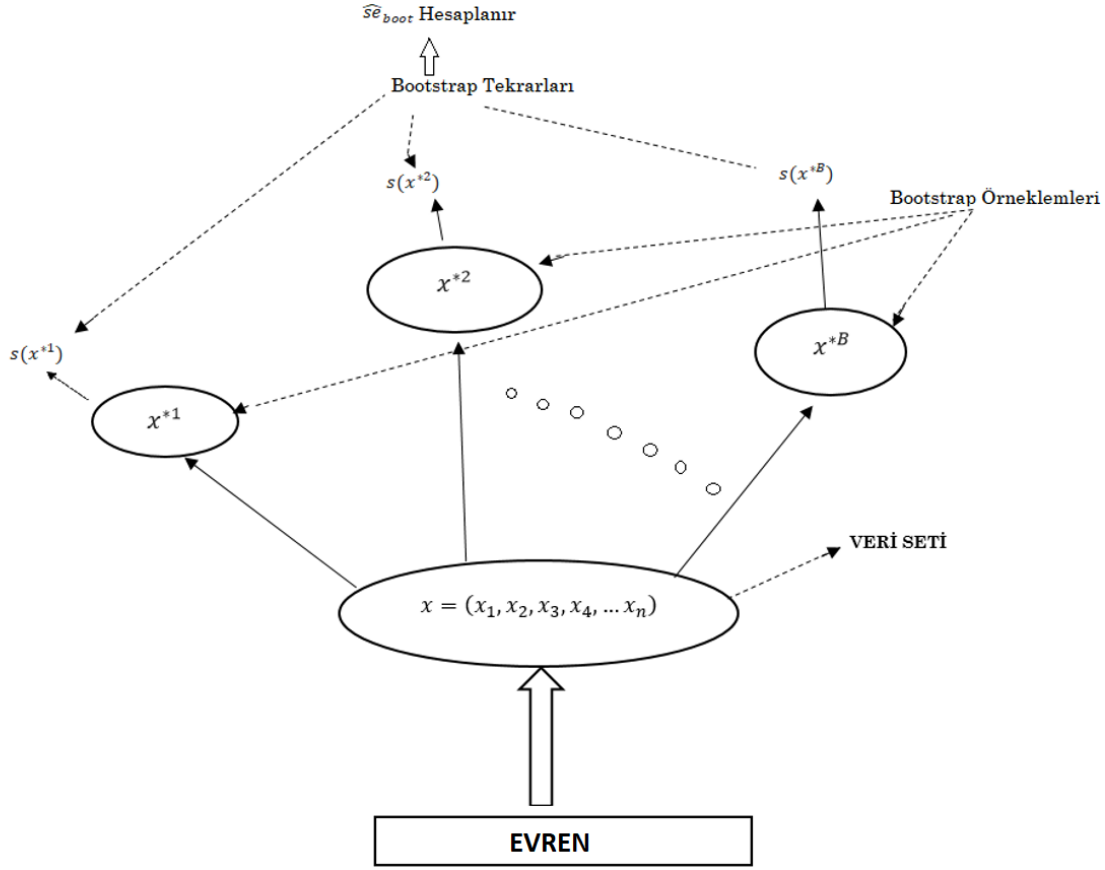
$(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \dots x_N)$, $i = 1 \dots N$ evrendeki gözlemleri ifade ederken bu gözlemlerden oluşturulan bir örneklemin bootstrap örneklemi de x^* olarak ifade edilmiştir. B tane bootstrap örneklemini oluşturularak bootstap dağılımı incelenir. Her bir bootstrap örnekleminin dağılım parametreleri tahmin edilmek istenmektedir. $(x^{1*}, x^{2*} \dots, x^{B*})$ bootstrap örneklemelerini gösterirken bu örneklemelerden tekrar tekrar yerine koyularak seçilen örneklemelerin parametre tahminleri $s(x)$ ile gösterilir. Rastgele oluşturulan örneklemelerin parametre tahmini $\hat{\theta}^* = s(x^*)$ 'dir. Bilinmeyen bir olasılık dağılımı olan F' nin tahmin edicisi $\theta = t(F)$ 'dir.

$$\lim_{B \rightarrow \infty} \widehat{se}_B = se_{\hat{F}} = se_{\hat{F}}(\hat{\theta}^*) \quad (2.114)$$

Bilinmeyen bir F' dağılımına ilişkin örneklem dağılımı \hat{F} olsun. Deneysel olarak bu dağılımdan oluşturulan n örneklem sayılı B tane bootstrap örneklemelerinin bootstrap güven aralığı aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

$$\widehat{se}_B = \left[\sum_{b=1}^B \frac{[\hat{\theta}^*(b) - \hat{\theta}^*(\cdot)]^2}{B - 1} \right]^{1/2} \quad (2.115)$$

$$\hat{\theta}^*(\cdot) = \sum_{b=1}^B \frac{\hat{\theta}^*(b)}{B} \quad (2.116)$$



Şekil 2.11. Bootstrap yöntemi ile standart hata kestiriminin gösterimi

Çoğu problem için gerçek güven aralığını kestirmek imkansız olsa da, bootstrap, örneklem varyansı ve normallik varsayımları kullanılarak elde edilen standart aralıklardan asimptotik olarak daha doğru sonuçlar verir (DiCiccio & Efron, 1996). Bu nedenle, yeniden örneklenmiş verilerden gerçek örneklerin sonuçlarının çıkarım kalitesi ölçülebilirdir (Efron & Tibshirani, 1993). Gerçek veri göz önüne alındığında, gerçek olasılık dağılımının kestirimi deneysel dağılım kestirimine benzer bir şekilde değerlendirilir (Efron, 2003). Tahmin edilen parametrelerin dağılımı merkezi limit teoremine göre normal dağılıma benzemektedir. Bu yöntemde “B” ile belirtilen bootstrap sayısı, benzetim çalışmalarında bilgisayarın gücü olarak da adlandırılır ve ona göre belirlenir. “B” çalışmacının tercihinin bağlı olarak 10.000 ve fazlası olarak da tercih

edilebilir. Tekrarlı bir şekilde seçilerek oluşturulan örneklem uzayında B 'yi artırmak, gözlemler sabit olduğu için evren verisi hakkında detaylı bilgi edinmemizi sağlamayacaktır. Fakat B^* sayısını arttırmak dağılım ve standart hata hakkında daha fazla bilgi almamızı sağlar.

Neden bootstrap tekniklerinin tercih edilmesi sorusuna ilişkin aşağıdaki yanıtlar verilebilir:

- 1) Örneklem büyüklüğü yüksek olan bir veri ile çalışma imkânı yoksa ve büyük örneklem dağılımı ile ilgili bilgi yoksa, büyük örneklem büyüklüğünü en iyi yansıtacak çalışma düzeni bootstrap örneklem yöntemidir.
- 2) Standart hatayı tahmin etmenin zor olduğu çalışmalarda bootstrap yöntemleri standart hatayı hesaplama kolaylığı sağladığı için tercih edilmektedir.
- 3) Standart hata hesaplanabildiği için istatistiksel yöntemler kullanılarak istatistiksel analizler yapılabilir.

Bahsedilen her üç durum yöntem karşılaştırma çalışmaları için oldukça önemlidir. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında sıklıkla tercih edilen örneklem büyüklüğü 40-100 arasındadır (Linnet, 1999). Linnet (1999) gerçekleştirdiği benzetim çalışmasında bu sayının yetersiz olduğuna dikkat çekmiştir. Dolayısıyla, yöntem karşılaştırma çalışmalarında model parametrelerinin standart hatalarının bootstrap yöntemi ile kestirilmesi evren hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Bunun dışında, yöntem karşılaştırma çalışmalarında model parametrelerinin standart hatalarının kestirilmesi, sistematik hatanın varlığının belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Bu nedenle farklı bootstrap yaklaşımlarının bu çalışmalar için performansının araştırılması oldukça faydalıdır.

Bootstrap yöntemi ile güven aralığı kestirimi ise izleyen şekilde yapılmaktadır. İstatistikte güven aralığı, bir istatistiğin ne kadar güvenilir ve ne kadar iyi bir parametre kestirimi olduğunu gösterir. Bootstrap güven aralığı, hesaplanan standart hata ve α yanılma payı için verilen kritik değer kullanılarak hesaplanır:

$$\hat{\theta} \pm \text{kritik değer} * \widehat{se} \quad (2.117)$$

Bootstrap güven aralığı, bootstrap dağılım parametresi ve standart hatası yardımı ile hesaplanır. Bootstrap tahmini %90 güven sınırlarında aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır.

$$\hat{\theta} \pm 1.645 * \widehat{se} \quad (2.118)$$

$\hat{\theta} \sim N(\theta, \widehat{se})$ ve $\frac{\hat{\theta} - \theta}{\widehat{se}} \sim N(0,1)$ standart normal dağılım güven aralığı tahmini yapılmaktadır. Bu doğrultuda, $z^{(\alpha)}$ değeri için $N(0,1)$ dağılımında $100.\alpha$ yüzdeler noktasına denk gelen bazı kritik değerleri aşağıda verilmiştir:

$$z^{(0.025)} = -1.960 \quad (2.119)$$

$$z^{(0.05)} = -1.645 \quad (2.120)$$

$$z^{(0.95)} = 1.645 \quad (2.121)$$

$$z^{(0.975)} = 1.960 \quad (2.122)$$

Standart normal dağılım altında güven aralığı hesaplaması aşağıdaki şekilde yapılabilir:

$$P_F \left\{ z^{(\alpha)} \leq \frac{\hat{\theta} - \theta}{\widehat{se}} \leq z^{(1-\alpha)} \right\} = 1 - 2\alpha \quad (2.123)$$

$$\hat{\theta} \pm z^{(\alpha)} * \widehat{se} \quad (2.124)$$

2.3.7.3.1. Bootstrap Yüzdeler

Bootstrap yöntemi kullanarak güven aralığı tahmini yapmanın en iyi yollarından biri bootstrap yüzdeler yöntemidir. Bu yöntem istatistiksel olarak bootstrap dağılımının yüzdeler değerlerini bulmaya

dayanmaktadır. Boyutu n olan bir i .bootstrap örnekleminde $\hat{\theta}_i^*$ bootstrap tahmini yapılmaktadır. Eğer bootstrap tahmin edicisinin $\hat{\theta}_i^*$ merkez aralığı %90 olarak küçükten büyüğe doğru sıralandığında $\hat{\theta}$ için güven aralığı tahmini yapılabilir. Yüzdelerlik güven aralığı yöntemi olarak adlandırılan bu yöntem yardımı ile bootstrap güven aralığı tahmini yapılır. Bu yaklaşım için, tekrarlı olarak oluşturulan örneklemelerden elde edilen parametre tahminlerinin bootstrap dağılımının yüzdelerlik değeri $100\left(\frac{\alpha}{2}\right)$ ve $100\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ arasındadır. Bootstrap yüzdelerlik yaklaşımında, öncelikle B tane rastgele oluşturulmuş bootstrap örneklemi üretilir. İkinci adımda her bir bootstrap örneklemlerinden parametre kestirimleri yapılır. Hesaplanan tüm B tane bootstrap parametre tahminleri küçükten büyüğe doğru sıralanır. Sonrasında güven aralığı aşağıdaki hesaplamalar ile oluşturulur:

$$[\hat{\theta}_{alt}, \hat{\theta}_{üst}] = [\hat{\theta}_j^*, \hat{\theta}_k^*] \quad (2.125)$$

$\hat{\theta}_j^*$ değeri j . çeyreklik (alt limit) ve $\hat{\theta}_k^*$ ise k . çeyreklik (üst limit) olarak ifade edilmektedir ve izleyen şekilde hesaplanmaktadır.

$$j = B\left(\frac{\alpha}{2}\right) \quad (2.126)$$

$$k = B\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right) \quad (2.127)$$

Örneğin $B = 1000$ olsun. Bu durumda, 1000 tane bootstrap örnekleminin %95 güven düzeyi için bootstrap yüzdelerlik güven aralığı 25. yüzdelerlik ile 97.5 yüzdelerlik arasında olacaktır.

2.3.7.3.2. Bootstrap Student

Standart yöntemler ile yapılan güven aralığı $[\hat{\theta} - z^{(1-\alpha)} \cdot \widehat{se}, \hat{\theta} - z^{(\alpha)} \cdot \widehat{se}]$ ile hesaplanmaktadır. Bu hesaplama standart normal dağılıma ilişkin aşağıdaki varsayıma dayalıdır:

$$z = \frac{\hat{\theta} - \theta}{\widehat{se}} \sim N(0,1) \quad (2.128)$$

Bu hesaplama ancak gözlem sayısı sonsuza yakınsadığı durumda geçerlidir. Sonlu örneklerde bu hesaplamanın ancak bir yakınsama olduğu söylenebilir. $\hat{\theta} = \bar{x}$ durumunda aşağıdaki hesaplama daha iyi bir yakınsamadır:

$$z = \frac{\hat{\theta} - \theta}{\widehat{se}} \sim t_{n-1} \quad (2.129)$$

Buradan yola çıkarak, güven aralığı kestirimi aşağıdaki gibi yapılır:

$$[\hat{\theta} - t_{n-1}^{(1-\alpha)} \cdot \widehat{se}, \hat{\theta} - t_{n-1}^{(\alpha)} \cdot \widehat{se}] \quad (2.130)$$

Bu sayede, bilinmeyen standart hatayı kestirirken t dağılımından yararlanılmış olur. $n \geq 20$ durumunda bootstrap sayısı, bootstrap student t_n dağılımının yüzdelerik değeri $N(0,1)$ dağılımına yaklaşmaktadır. Bootstrap sayısı arttığında t dağılımı standart normal dağılıma benzemektedir (Efron, 1979). Bootstrap student güven aralığı yöntemi, evren dağılımının çarpık olduğu ya da $\hat{\theta}$ örneklem ortalamasına eşit olmadığı durumlarda güven aralığını düzeltme yaparak hesaplayan bir yöntem olarak görülmemelidir. Bu yaklaşım, bootstrap dağılım parametresinin güven aralığı tahminini, standart normal dağılımdan elde etmek yerine, t dağılımı yardımıyla hesaplamaktadır. Bu problemin çözümünde izleyen bölümde detayları verilecek olan bootstrap t güven aralığı yaklaşımından yararlanılabilir (Efron, 1993; Minkah & de Wet, 2017)

2.3.7.3.3. Bootstrap t

Bootstrap t güven aralığı tahminlemesi yaparken farklı bir yöntem sunmaktadır. Bu yöntem ile z istatistiğinin dağılımı doğrudan veriden

elde edilir. Sonrasında ise bootstrap student yaklaşımı ile aynı şekilde güven aralığı oluşturulur. Bu amaçla B bootstrap örnekleme ile bootstrap tablosu oluşturulur. Sonrasında z tablo değerlerinin bootstrap versiyonu oluşturulur. Bootstrap tablosu bu B değerlerine ilişkin yüzdeleri içerir. Bu yaklaşım, oluşturulan bootstrap dağılımının hesaplamasını daha kolay bir şekilde yapmayı amaçlamaktadır. Standart normal dağılıma ilişkin hesaplama yöntemlerini kullanan bu yöntem, parametre tahminini ise t dağılımı ile yapmaktadır. Evren ortalaması hakkında bilgiye sahip olunmadığı durumda t dağılımı ile güven aralığı kestirimi yapma kolaylığı sağlar. Bu kestirimi de oluşturulan bootstrap dağılımı üzerinden yapar.

Bu yaklaşım aşağıda detaylandırılmıştır. Öncelikle B tane bootstrap örnekleme $(x^{1*}, x^{2*}, \dots, x^{B*})$ çekilir:

$$Z^*(b) = \frac{\hat{\theta}^*(b) - \hat{\theta}}{\widehat{se}^*(b)} \quad (2.131)$$

Bilinmeyen evren ortalama değeri θ iken tahmincisi $\hat{\theta}$ şeklinde gösterilir. x^{b*} bootstrap örnekleme için $\hat{\theta}$ değeri $\hat{\theta}^*(b) = s(x^{b*})$ ile gösterilir. α . yüzdeleri değeri için $Z^*(b)$ 'nin değeri $\hat{t}^{(\alpha)}$ yardımıyla aşağıdaki gibi elde edilir:

$$\frac{\{Z^*(b) \leq \hat{t}^{(\alpha)}\}}{B} = \alpha \quad (2.132)$$

Örneğin $B = 1000$ ise, %5 noktasının tahmini $Z^*(b)$ 'nin 50. en büyük değerini, %95 noktasının tahmini $Z^*(b)$ 'nin 950. en büyük değerine denk gelir. Sonuç olarak bootstrap t güven aralığı izleyen şekilde hesaplanır:

$$(\hat{\theta} - \hat{t}^{(1-\alpha)} \cdot \widehat{se}, \hat{\theta} - \hat{t}^{(\alpha)} \cdot \widehat{se}) \quad (2.133)$$

2.3.7.3.4. Bootstrap BC_a

Yanlılık düzeltmeli ve hızlandırılmış bootstrap (bootstrap BC_a) güven aralığı yaklaşımının, bootstrap yüzdellik güven aralığına göre daha karmaşık bir algoritması bulunmaktadır. Fakat bu algoritma güven aralığı kestirimi için kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bu yöntemin asıl amacı bootstrap kestirimlerinin dağılımında oluşan çarpıklığı ve yanlılığı düzeltmektir (Jung vd., 2019). Bootstrap BC_a yöntemi yüksek doğrulukta kestirimler gerçekleştirebilmek için oluşturulan güven aralığını otomatik bir algoritma ile sunmaktadır.

Bootstrap BC_a yöntemi iki parametre tahmini üzerine kurulmuştur. Bu parametreler hızlandırma parametresi olan $\hat{\alpha}$ ve yanlılık düzeltmesi yapan \hat{z}_0 parametreleridir.

$\hat{\theta}^{*(\alpha)}$ değeri, B tane tekrarlanmış bootstrap örneğinde, $\hat{\theta}^*(1), \hat{\theta}^*(2), \hat{\theta}^*(3), \dots, \hat{\theta}^*(B)$, $100 \cdot \alpha$ 'ıncı yüzdellik değerini gösterebilir. Yüzdellik güven aralığı belirlenen $1 - 2\alpha$ güven sınırında $(\hat{\theta}_{alt}, \hat{\theta}_{üst})$ değerleri, yüzdellik yöntemi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$(\hat{\theta}_{alt}, \hat{\theta}_{üst}) = (\hat{\theta}^{*(\alpha)}, \hat{\theta}^{*(1-\alpha)}) \quad (2.134)$$

Örneğin $B = 2000$ ve $\alpha = 0.05$ ise, yüzdellik güven aralığı değerleri $(\hat{\theta}^{*(0.05)}, \hat{\theta}^{*(0.95)})$, 2000 bootstrap örneğinin $(\hat{\theta}^*(b))$ 100. ile 1900. sıralı gözlem değerlerini kapsayan aralıktır.

BC_a aralığı sınırları aynı zamanda bootstrap dağılımının yüzdellik değerleri ile de hesaplanır. Burada kullanılan yüzdellikler iki parametreye bağlıdır. Bu parametreler hızlandırma parametresi olan $\hat{\alpha}$ ve yanlılık düzeltmesi yapan \hat{z}_0 parametreleridir.

BC_a yönteminin $1 - 2\alpha$ için güven aralığı izleyen şekilde hesaplanır:

$$(\hat{\theta}_{alt}, \hat{\theta}_{üst}) = (\hat{\theta}^{*(\alpha_1)}, \hat{\theta}^{*(\alpha_2)}) \quad (2.135)$$

Bu formülde α_1 ve α_2 aşağıda verilmiştir:

$$\alpha_1 = \Phi\left(\hat{z}_0 + \frac{\hat{z}_0 + z^{(\alpha)}}{1 - \hat{\alpha}(\hat{z}_0 + z^{(\alpha)})}\right) \quad (2.136)$$

$$\alpha_2 = \Phi\left(\hat{z}_0 + \frac{\hat{z}_0 + z^{(1-\alpha)}}{1 - \hat{\alpha}(\hat{z}_0 + z^{(1-\alpha)})}\right) \quad (2.137)$$

Formüller karışık görünse de, hesaplaması oldukça kolaydır. Bu formüllerde $\Phi(\cdot)$ standart normal dağılım kümülatif yoğunluk fonksiyonudur. $z^{(\alpha)}$ ise standart normal dağılımın 100α . yüzdeleri değerini göstermektedir. Örneğin $z^{(0.95)} = 1.645$ iken $\Phi(1.645) = 0.95$ 'tir. $\hat{\alpha}$ ile \hat{z}_0 sıfıra eşit ise aşağıdaki eşitlikler geçerlidir:

$$\alpha_1 = \Phi(z^{(\alpha)}) = \alpha \quad (2.138)$$

$$\alpha_2 = \Phi(z^{(1-\alpha)}) = 1 - \alpha \quad (2.139)$$

Buradan BC_α güven aralığı ile yüzdeleri aralığı aynı elde edilir. $\hat{\alpha}$ ve \hat{z}_0 parametrelerinin sıfırdan farklı değerleri BC_α sınırları için kullanılan yüzdeleri değiştirir. Bu değişiklikler standart yöntemler ile yüzdeleri yöntemlerinin bazı eksikliklerini düzeltir.

Yanlılığı düzeltme faktörünün (\hat{z}_0) değeri doğrudan gerçek kestirimden daha az sayıda bootstrap tekrarı oranından elde edilir:

$$\hat{z}_0 = \Phi^{-1}\left(\frac{\#\{\hat{\theta}^*(b) < \hat{\theta}\}}{B}\right) \quad (2.140)$$

Bu formülde Φ^{-1} standart normal dağılım kümülatif yoğunluk fonksiyonunun ters fonksiyonudur. Örneğin, $\Phi^{-1}(0.95) = 1.645$ 'tir. Kabaca \hat{z}_0 parametresinin $\hat{\theta}^*$ 'nin ortanca yanlılığını ölçtüğü söylenebilir. $\hat{\theta}^*(b)$ değerlerinin yarısı $\hat{\theta}$ değerine küçük ya da eşitse $\hat{z}_0 = 0$ olacaktır. $\hat{\alpha}$ değerini hesaplamak için çeşitli yöntemler olsa da en basit yaklaşım jackknife yöntemidir. $x_{(i)}$ i . gözlemin x_i değeri silindiğinde kalan gerçek örnekleme ifade etsin. Ayrıca, $\hat{\theta}_{(i)} = s(x_{(i)})$ ve $\hat{\theta}_{(c)} = \sum_{i=1}^n \hat{\theta}_{(i)}/n$ eşitlikleri geçerli olsun. Bu durumda $\hat{\alpha}$ parametresi aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\hat{\alpha} = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{\theta}_{(i)} - \hat{\theta}_{(i)})^3}{6\{\sum_{i=1}^n (\hat{\theta}_{(i)} - \hat{\theta}_{(i)})^2\}^{3/2}} \quad (2.141)$$

Bootstrap BC_a yöntemine ilişkin diğer detaylara (Efron, 1993) kaynaklı çalışmadan ulaşılabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Literatürde iki laboratuvar yöntemini karşılaştırmak üzere kullanılan çeşitli regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları bulunmaktadır. Bu yöntemlerin kullanımına ilişkin literatür bilgisi ve teze konu olan problem “1. Giriş” bölümünde verilmiş, yöntemlerin metodolojik detayları ise “2. Genel Bilgiler” bölümünde bahsedilmiştir. Tezin deneysel bölümünde gerçekleştirilen analizler ikiye ayrılmıştır.

Birinci bölüm, literatürde hali hazırda yayınlanan çalışmalardaki gerçek veriler kullanılarak regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılmasıdır. Bu bölümde yöntem karşılaştırması yapılmış ve regresyon analizi gerçekleştirilerek yayınlanmış bir çalışma için, “acaba farklı bir regresyon yöntemi ya da güven aralığı yaklaşımı kullanılsaydı farklı bir klinik sonuca mı ulaşılabilecekti?” sorusu cevaplandırılacaktır. Özetle yayınlanmış gerçek verilerde regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının uyumu araştırılacaktır. Bu bölümde gerçekleştirilen analizlere ilişkin istatistiksel yöntemler “3. Gereç ve Yöntemler” bölümünün “3.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması” başlığı altında verilmiştir.

İkinci bölüm tezin asıl amacına konu olan benzetim çalışmasının gerçekleştirilmesi bölümüdür. Bu bölümde kapsamlı bir benzetim çalışması gerçekleştirilerek farklı senaryolarda regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının performansları değerlendirilecek ve birbirleriyle kıyaslanacaktır. Bu sayede, “belirli bir senaryo altında yöntem karşılaştırması çalışmalarının hangi regresyon yöntemi ve güven aralığı yaklaşımı kullanılarak analiz edilmesi gerekir?” sorusu cevaplandırılacaktır. Bu bölümde gerçekleştirilen analizlere ilişkin istatistiksel yöntemler “3. Gereç ve Yöntemler” bölümünün “3.2.

Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi” başlığı altında verilmiştir.

3.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması

Regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılmasında 7 çalışmadan elde edilen 30 gerçek veri seti üzerinde uygulama yapılmıştır. Gerçek veri setinden çıkan sonuçlara göre benzetim düzeni hakkında planlama gerçekleştirilmiştir. Bu 30 veri literatürde yayınlanmış gerçek çalışmalardan elde edilmiş ve her veride iki laboratuvar yönteminin karşılaştırılması amacıyla 3 farklı regresyon yöntemi, 6 farklı güven aralığı yaklaşımı birlikte uygulanmıştır. Regresyon yöntemi olarak literatürde sıklıkla kullanılan EKK, DR, ve PB regresyon yöntemleri kullanılmıştır. Güven aralıklarının tespitinde ise analitik, jackknife, bootstrap yüzdeler, bootstrap student, bootstrap Bca ve Bootstrap t yöntemleri uygulanmıştır. Uygulamaların tümü hem sabit, hem de oransal hatanın varlığının tespitine yönelik ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamalardaki temel amaç farklı regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırılmasında birbirleri ile benzer sonuçlar verip vermediğinin araştırılmasıdır.

İlk gerçek veri tonsil verisi olup, (Sağiroğlu vd. 2017) kaynaklı çalışmada kullanılmıştır. Çalışmanın amacı kronik tonsilit şikayeti ile gelen hastalara tonsilit teşhisini koymada yardımcı olan tonsil hacmini belirleme yöntemlerinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla çalışmaya 30 çocuk, 6 yetişkin olmak üzere 36 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin sağ ve sol tonsillerinin hacimlerini hesaplamak üzere

Arşimet, Cavalieri ve elipsoit yöntemleri kullanılmış ve yöntemler arasındaki uyumu belirlemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı, sınıf içi korelasyon katsayısı ve konkordans korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Arşimet ve Cavalieri hacim hesaplama yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler sağ tonsil için “tonsil-1”, sol tonsil için ise “tonsil-2” olarak; Arşimet ve elipsoit hacim hesaplama yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler sağ tonsil için “tonsil-3”, sol tonsil için ise “tonsil-4” olarak; Cavalieri ve elipsoit hacim hesaplama yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler sağ tonsil için “tonsil-5”, sol tonsil için ise “tonsil-6” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri sitokin verisi olup, (Çetin vd., 2018) kaynaklı çalışmada kullanılmıştır. Çalışmanın amacı hiperkolestrolomi tanısı konan 50 hasta ve 30 sağlıklı bireyde serum sitokin düzeylerini belirlemede laboratuvar yöntemleri olarak kullanılan referans test ölçümü ELISA (Enzime bağlı immüno serbest testi) testi yerine akım sitometrisi yönteminin kullanılabilirliğini test etmektir. Sağlıklı bireylerde ELISA ve akım sitometrisi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan veriler IL-6 (interlökin-6) düzeyleri için “sitokin-1”, TNF- α (tümör nekroz faktör alfa) düzeyleri için “sitokin-2”, IL-1 β düzeyleri için ise “sitokin-3” olarak; hasta bireylerde ELISA ve akım sitometrisi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan veriler IL-6 düzeyleri için “sitokin-4”, TNF- α düzeyleri için “sitokin-5”, IL-1 β düzeyleri için ise “sitokin-6” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri NRBC (çekirdekli kırmızı kan hücreleri) verisi olup, (Karakükçü vd., 2015) kaynaklı çalışmada kullanılmıştır. Veriler Erciyes Üniversitesi Pediatrik Hematoloji birimine başvuran 21 erkek 30 kadın hastadan elde edilmiştir. Çalışmanın amacı kan hücrelerindeki biyokimyasal ölçümlerin hematolojik testlerle değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması üzerine kurulmuştur. Kan

hücrelerindeki CBC (tam kan sayımı) ve WBC (beyaz küre) miktarları ile otomatik hesaplanan NRBC miktarı simir testinde kullanılmaktadır. Referans test olarak alınan NRBC miktarı yerine XE-2100 laboratuvar yöntemi ve Advia-2120i laboratuvar yönteminin kullanılıp kullanılmayacağı yöntem karşılaştırılması çalışmaları ile test edilmek istenmiştir. Hastalarda NRBC ve XE2100 yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler “NRBC-1” olarak; NRBC ve Advia-2120i yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler ise “NRBC-2” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri Magari-uygulama verisi olup, (Magari vd., 2002) kaynaklı çalışmada kullanılmıştır. Çalışmanın amacı farklı senaryolarda türetilen veriler ile yöntem karşılaştırma çalışmalarının ve sabit hata ile oransal hata kavramlarının okuyucuya aktarılmasıdır. Çalışmada 10 kişi üzerinde tekrarlı ölçümler yapılarak elde edilen, sabit hata ve oransal hatanın olmadığı benzetim düzenine ilişkin veriler “Magari-uygulama-1” olarak; sabit hatanın olduğu, oransal hatanın olmadığı benzetim düzenine ilişkin veriler “Magari-uygulama-2” olarak; sabit hatanın olmadığı, oransal hatanın olduğu benzetim düzenine ilişkin veriler “Magari-uygulama-3” olarak; hem sabit hem de oransal hatanın olduğu veriler “Magari-uygulama-4” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri kreatinin verisi olup, Manuilova ve Schuetzenmeister (2014) tarafından geliştirilen mcr R kütüphanesi içerisinde bulunan bir uygulama verisidir. Hasta bireylerde serum ve plazma kreatinin düzeylerinin yer aldığı uygulama verisi “kreatinin” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri EPO9-A3 verisi olup, (Budd vd, 2013) kaynaklı kılavuzda yer alan ve kullanıcılara sunulan uygulama verisidir. “EPO9-A3-1” verisi 120 hastanın platelet düzeylerinin referans ve test olmak

üzere iki farklı cihazla ölçüldüğü veri setidir. “EPO9-A3-2” verisi okuyuculara hata kestiriminin gösterimi amacıyla oluşturulmuş ve 79 bireyin iki farklı ölçüm yöntemi ile elde edilmiş verilerini içermektedir. “EPO9-A3-3” verisi sabit standart sapmaya sahip bir veriyi, “EPO9-A3-4” ve “EPO9-A3-5” verileri sabit varyasyon katsayısına sahip verileri, “EPO9-A3-6” sabit varyasyon katsayısına sahip ve aşırı değer içeren bir veriyi, “EPO9-A3-7” sabit standart sapmaya sahip ve aşırı değer içeren bir veriyi, “EPO9-A3-8” ise sabit standart sapmaya sahip diğer bir veriyi içermektedir.

Çalışmada kullanılan son gerçek veri Hba1c verisi olup, (Çalcı vd., 2017) kaynaklı çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrasında üç farklı laboratuvar yöntemi ile elde edilen Hba1c ölçümlerini karşılaştırmaktır. Bahsedilen üç yöntem olarak Boronat affinite HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi), IEX HPLC (iyon değişimli yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve İmmun türbidimetrik yöntemleri çalışmaya dâhil edilmiştir. IEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemlerine ilişkin Hba1c ölçümlerinin karşılaştırıldığı veriler diyaliz öncesi için “Hba1c-1” olarak, diyaliz sonrası için “Hba1c-2” olarak adlandırılmıştır. Boronat affinite HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemlerine ilişkin Hba1c (hemoglobin A1c) ölçümlerinin karşılaştırıldığı veriler diyaliz öncesi için “Hba1c-3” olarak, diyaliz sonrası için “Hba1c-4” olarak adlandırılmıştır. Boronat affinite HPLC ve IEX HPLC yöntemlerine ilişkin Hba1c ölçümlerinin karşılaştırıldığı veriler diyaliz öncesi için “Hba1c-5” olarak, diyaliz sonrası için “Hba1c-6” olarak adlandırılmıştır.

3.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi

Tez boyunca bahsedilen regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının performanslarının araştırılması ve birbirleriyle karşılaştırılması amacıyla kapsamlı bir benzetim çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu benzetim çalışmasına bir önceki bölüme benzer şekilde regresyon yöntemi olarak literatürde sıklıkla tercih edilen EKK, DR, ve PB regresyon yöntemleri dahil edilmiştir. Aynı şekilde, her bir yöntem için güven aralığı yaklaşımı olarak analitik, jackknife, bootstrap yüzdelik, bootstrap student, bootstrap bca, bootstrap t kullanılmıştır.

Benzetim süreci aşağıdaki varsayımlar altında gerçekleştirilmiştir:

1. X ve Y yöntemleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.
2. X ve Y , aynı örnek için birbirinden bağımsız ölçümler yapan nicel değişkenlerdir.
3. X ve Y yöntemlerine ilişkin ölçüm hatalarının standart sapmaları ve bu standart sapmaların birbirine oranı (λ) sabittir.

Benzetim sürecinde ilk olarak dağılım aralığı oranı farklı olan üç farklı senaryo oluşturulmuştur. x ölçümüne ilişkin dağılım aralığının $[c_{min}, c_{max}]$ olduğu varsayıldığında, dağılım aralığı $c = c_{max}/c_{min}$ ile belirlenebilir. (Passing vd., 1984) kaynaklı çalışmaya göre $c < 4$ olan veriler dağılım aralığı dar, $4 \leq c < 8$ olan veriler dağılım aralığı orta büyüklükte ve $c \geq 8$ olan veriler ise dağılım aralığı geniş olarak sınıflandırılmıştır. Gerçekleştirilen benzetim çalışmasında öncelikle dağılım aralığı dar, orta büyüklükte ve geniş olan üç farklı dağılım oranı senaryosu oluşturulmuştur.

Bu sayede farklı dağılım aralığı oranına sahip ölçümlerde regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının performansının ne olacağı araştırılmıştır. Her bir senaryoda aşağıdaki tüm olası durumlar için veri

türetimi gerçekleştirilmiş ve yukarıda belirtilen yöntemler kullanılarak parametre kestirimi yapılmıştır:

Ölçümlerin dağılım aralığı oranı; dar, orta ve geniş,

Örneklem büyüklüğü; $n = (50, 100, 150, 200)$,

Ölçümlerin dağılımı; simetrik ve pozitif çarpık,

Analitik standart sapma oranı; $\lambda = (0.5, 1, 2)$,

Ölçümsel hata oranı; bilinen ve bilinmeyen,

Etkili gözlem sayısı; $o = (0, 1)$,

Sabit hata; $\beta_0 = (0, 5)$,

Oransal hata; $\beta_1 = (1, 1.2)$.

Benzetim amacıyla kullanılan ilk dağılım aralığı oranı senaryosu elektrolit verisidir. Bu amaçla, Linnet (1998) çalışmasında kullandığı elektrolit benzetim verisinin dağılım parametrelerinden faydalanılmıştır. Linnet (1998) çalışmasında X yönteminin gerçek değerlerini, normal dağılım altında ve ortalaması 140.5 mmol/L, standart sapması ise 3.8 mmol/L olarak türetmiştir. Linnet (1998) yöntemlerin en küçük ve en büyük değerlerinin ortalamadan yaklaşık 2.5 standart sapma uzaklığında olduğunu varsaymıştır. Dolayısıyla bu veri için dağılım aralığı oranı 1.145 olarak elde edilmiş ve dağılım aralığı dar veri senaryosu olarak elektrolit verisi kullanılmıştır. Yöntemlerin analitik standart sapmaları 1.405 mmol/L ve 2.81 mmol/L olarak alınmış, bu sayede $\lambda = (0.5, 1, 2)$ durumu sağlanmıştır.

İkinci dağılım senaryosu olarak nörodejeneratif hastalıklarının progresyonunda kullanılan nörogranin belirteci kullanılmıştır. (Willems vd., 2018) kaynaklı çalışmada bahsedilen örneklerden biri kullanılarak nörogranin dağılım aralığı 1000-4000 pg/mL olarak

belirlenmiştir. Buna göre ortalama ve standart sapma parametreleri sırasıyla 2500 pg/mL ve 600 pg/mL dikkate alınmıştır. Bu veri için dağılım aralığı oranı 4 olarak belirlenmiş ve dağılım aralığı orta büyüklükte veri senaryosu olarak nörogranin verisi kullanılmıştır. Analitik standart sapmalar yöntemler için 200 pg/mL ve 400 pg/mL olarak seçilmiş ve $\lambda = (0.5, 1, 2)$ durumu sağlanmıştır. Son dağılım aralığı oranı senaryosu ise (Linnet vd., 1998) kaynaklı çalışmada kullanılan glukoz benzetim verisidir. Linnet (1998) çalışmasında hastaların serum glukoz değerlerinin yaklaşık olarak 2.5 mmol/L ile 20 mmol/L arasında değiştiğini ve glukoz düzeylerinin pozitif çarpık bir dağılıma sahip olduğunu belirtmiştir. Verinin normal dağılım varsayımı altında ortalaması 11.25 mmol/L, standart sapması 3.5 mmol/L olarak alınmış, yöntemlerin analitik standart sapmaları ise 0.45 mmol/L ve 0.90 mmol/L kullanılarak $\lambda = (0.5, 1, 2)$ durumu sağlanmıştır. Bu veri için dağılım aralığı oranı 8 olarak elde edilmiş ve dağılım aralığı geniş veri senaryosu olarak glukoz verisi kullanılmıştır.

Öncelikle ilgilenilen veri dağılımı senaryosuna göre gerçek X değerleri türetilmiştir. Bu amaçla yukarıda belirtilen dağılım için ilgili parametrelerden faydalanılarak n büyüklüğünde bir veri türetilmiştir. Gerçek X değerleri ile birlikte ilgili β_0 ve β_1 parametreleri kullanılarak gerçek Y değerleri elde edilmiştir:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i \quad (3.1)$$

Sonrasında, gerçek X değerlerine rasgele hata eklenerek bu yöntemin ölçüm değerleri x elde edilmiştir. Rasgele hata ortalaması 0, analitik varyansı σ_{ax}^2 olacak şekilde normal dağılım altında türetilmiştir:

$$x_i = X_i + \varepsilon_{xi} \quad (3.2)$$

$$\varepsilon_{xi} \sim N(0, \sigma_{ax}^2) \quad (3.3)$$

Benzer şekilde, gerçek Y değerlerine rasgele hata eklenerek bu yöntemin ölçüm değerleri y elde edilmiştir. Rasgele hata ortalaması 0, analitik varyansı σ_{ay}^2 olacak şekilde normal dağılım altında türetilmiştir:

$$y_i = Y_i + \varepsilon_{yi} \quad (3.4)$$

$$\varepsilon_{yi} \sim N(0, \sigma_{ay}^2) \quad (3.5)$$

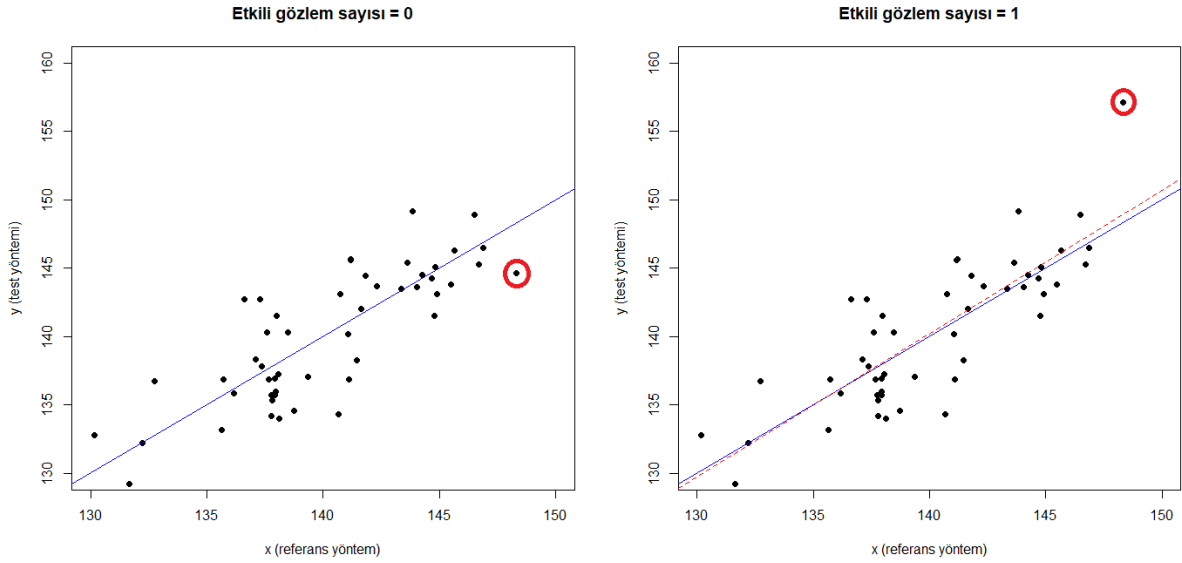
Analitik varyansların ne seçildiği her veri dağılımı senaryosu altında ayrıca belirtilmiştir. DR regresyon yöntemi için analitik standart sapmaların oranı, (Linnet vd., 1998) kaynaklı çalışmada gerçekleştirdiği gibi $\lambda = (0.5, 1, 2)$ olacak şekilde seçilmiştir. Örneğin elektrolit veri dağılımı senaryosu için yöntemlerin analitik standart sapmaları 1.405 ve 2.81 olarak alınmıştır. Yani, $\lambda = 0.5$ için $\sigma_{ax}^2 = 1.405, \sigma_{ay}^2 = 2.81$; $\lambda = 1$ için $\sigma_{ax}^2 = 1.405, \sigma_{ay}^2 = 1.405$; $\lambda = 2$ için ise $\sigma_{ax}^2 = 2.81, \sigma_{ay}^2 = 1.405$ belirlenmiştir.

Ölçümsel hata oranı bilinen ve bilinmeyen olmak üzere iki durumda ele alınmıştır. Bilinen durumda bu hata oranı $\hat{\lambda} = \sigma_{ax}^2 / \sigma_{ay}^2$ tahmin edicisi ile kestirilmiştir. Bilinmeyen durumda bu hata oranı tüm analizler için 1 olarak sabitlenmiştir. Bu sayede araştırmacıların ölçümsel hata oranını doğru belirleyemediği durumda yöntemlerin performansının nasıl değiştiği araştırılmıştır.

Örneklem büyüklüklerinin seçiminde literatürdeki referans çalışmalar dikkate alınmıştır. (Budd vd., 2013) kaynaklı kılavuzda yöntem karşılaştırma çalışmalarında en az 100 gözlemin alınması önerilmiştir. Linnet (1998) çalışmasında gerçekleştirdiği benzetimde gözlem sayısını 50 olarak belirlemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde gözlem sayısının genelde 50 ile 200 arasında değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir.

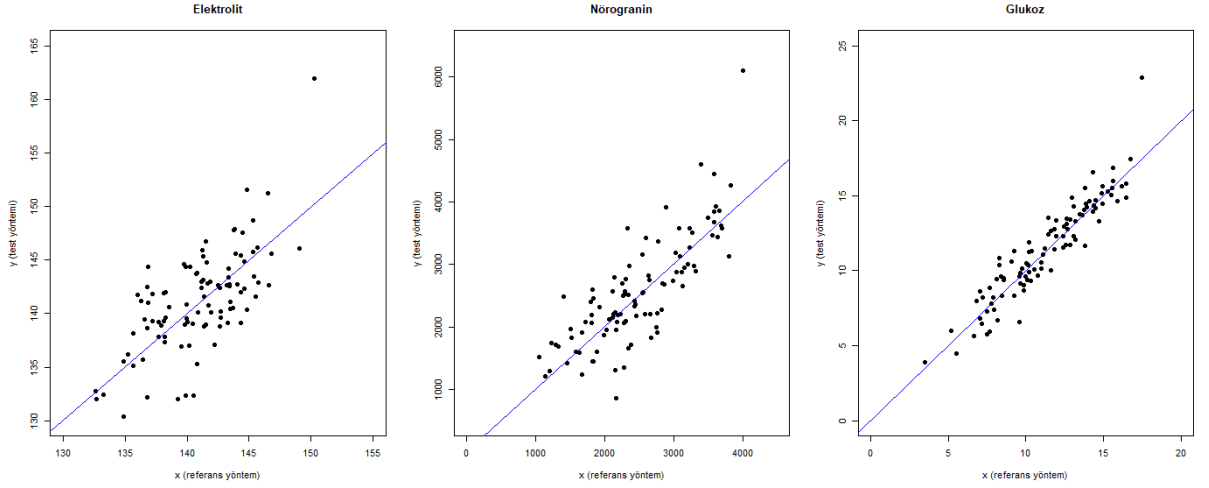
Ölçümlerin dağılımı simetrik ve pozitif çarpık olmak üzere iki durumda ele alınmıştır. Simetrik veriler normal dağılımdan, pozitif çarpık veriler ise çarpık-normal dağılım ailesinden (Azzalini vd., 2014) türetilmiştir. Normal dağılım parametreleri veri dağılımı senaryosuna göre belirlenmiştir. Çarpık-normal dağılımdan veri türetiminde ise yine bu parametrelerden faydalanılmıştır. Bu dağılımdan veri türetirken ilgili dağılım aralığı oranı senaryosuna göre ortalama, 1.5 standart sapma sola kaydırılmıştır. Dağılımın yaygınlık parametresi omega ilgili dağılım aralığına göre belirlenmiştir. Bu sayede aynı probleme ilişkin simetrik ve pozitif çarpık yapıda veri türetimi gerçekleştirilmiş, normal ve çarpık-normal dağılımlardan türetilen veriler karşılaştırılabilir hale getirilmiştir (Azzalini vd., 2014).

Etkili gözlem sayısı 0 ya da 1 olarak belirlenmiştir. Öncelikle yukarıda belirtildiği gibi referans ve test yöntemlerinin ölçüm değerleri, x ve y , türetilmiştir. Etkili gözlemin olmadığı senaryoda analizlere bu türetilen veriler ile devam edilmiştir. Etkili gözlemin 1 olduğu durumda ise gözlemlerden biri izleyen şekilde etkili gözlem haline getirilmiştir. İlk adımda x ölçüm değeri en yüksek olan gözlemin y ölçüm değeri, y ölçüm değeri en yüksek olan gözlem ile aynı olacak şekilde değiştirilmiştir. İkinci adımda ise bu değere y ölçümünün dağılım aralığının %40'ı eklenmiştir. Etkili gözlem ekleme işlemi Şekil 3.1'de gösterilmiştir:



Şekil 3.1. Etkili gözlemin olmadığı ve olduğu iki farklı senaryo. Sağdaki grafikte gösterilen etkili gözlem soldaki şekilde gösterilen gözlem değerinin y ekseninde kaydırılması ile elde edilmiştir. Mavi çizgi (0,1) ekseninden geçen doğruyu, kırmızı kesikli çizgi ise EKK yöntemi ile elde edilmiş regresyon doğrusunu göstermektedir.

Oluşturulan etkili gözlemlerin anlamlı olup olmadığını test etmek üzere standartlaştırılmış majör eksen yönteminden faydalanılmıştır (Warton & Weber, 2002). Bu amaçla $\alpha = 0.05$ koşulu altında, β_1 katsayısının 1'e eşit olup olmadığı test edilmiştir. İlgili testler $n = 100$ örneklem büyüklüğü için normal dağılım altında tüm olası dağılım aralığı oranı senaryoları için uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara ilişkin saçılım grafiği Şekil 3.2'de verilmiştir. Etkili gözlemin olduğu durumda regresyon katsayısı elektrolit verisi için $\beta_1 = 1.324$, $p = 0.0001$; nörogranin verisi için $\beta_1 = 1.216$, $p = 0.0014$; glukoz verisi için ise $\beta_1 = 1.086$, $p = 0.0249$ olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlardan hareketle tüm benzetim uygulamaları belirlenen etkili gözlem senaryosu altında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. Elektrolit, nörogranin ve glukoz verileri için etkili gözlemlerin olduğu duruma ilişkin türetilmiş benzetim verilerinin saçılım grafiği

$\beta_0 = (0, 5)$ ve $\beta_1 = (1, 1.2)$ katsayıları ise dört farklı durumu temsil edecek şekilde oluşturulmuştur. $\beta_0 = 0, \beta_1 = 1$ durumunda yöntemlerin gerçekte aynı ölçtüğü, sabit ya da oransal hata olmadığı varsayılmıştır ($Y_i = X_i$). $\beta_0 = 5, \beta_1 = 1$ durumunda yöntemler arasında sabit hata olduğu ve bu sabit hatanın 5 birim olduğu varsayılmıştır ($Y_i = 5 + X_i$). $\beta_0 = 0, \beta_1 = 1.2$ durumunda yöntemler arasında oransal hata olduğu ve bu oransal hatanın 1.2 kat olduğu varsayılmıştır ($Y_i = 1.2 X_i$). $\beta_0 = 5, \beta_1 = 1.2$ durumunda yöntemler arasında hem sabit hem de oransal hata olduğu; sabit hatanın 5 birim ve oransal hatanın 1.2 kat olduğu varsayılmıştır ($Y_i = 5 + 1.2 X_i$).

Gerçekleştirilen benzetim süreci her olası senaryo için 5000 defa tekrarlanmıştır. Regresyon yöntemlerinin performansı ve güven aralığı yaklaşımları bu 5000 tekrardan hesaplanan performans ölçüleri ile karşılaştırılmıştır. Yöntemlerin performanslarının değerlendirilmesinde tip-I hata oranı ve güç performans kriterleri dikkate alınmıştır:

- (i) Tip-I hata oranı (α): Benzetim çalışmasında $\alpha = 0.05$ olarak belirlenmiştir. Gerçekleştirilen 5000 benzetim uygulamasının, $\beta_1 = 0$ için gerçekleştirilen t testlerinden 250'sinin (%5) yanlış

pozitif olarak anlamlı çıkması beklenir. Bu sayının 250'ye en yakın olduğu yöntem en iyi kabul edilmiştir. Laboratuvar yöntemleri arasında hata olmadığında, en iyi yönteme ilişkin sonuçların %95'inin laboratuvar yöntemleri arasında hata olmadığını söylemesi beklenir.

- (ii) Güç ($1 - \beta$): En yüksek güce sahip yöntem en iyi olarak belirlenmiştir. Laboratuvar yöntemleri arasında hata olduğunda, en yüksek güce sahip yöntemin bu hatayı en iyi tespit etmesi beklenir.

PB regresyon yönteminde, eğim parametresinin kestirimi için radyan ve tanjant yöntemleri kullanılmıştır. Yapılan ön çalışmalar sonucunda her iki yöntem için elde edilen sonuçların oldukça benzer olmasından dolayı yalnızca bir yöntemin sonuçları verilmiş ve PB olarak genelleştirilmiştir. DR yönteminde hata oranı 1 olarak seçilmiştir. Güven aralıklarının belirlenmesinde tip-I hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Bootstrap tabanlı güven aralıklarında bootstrap örneklem sayısı 999 alınmıştır. Analizlerin tümü R programlama dilinin çeşitli paketlerinde gerçekleştirilmiştir. Regresyon yöntemlerinin uygulanması için mcr paketi (Manuilova & Schuetzenmeister, 2014), çarpık-normal dağılım verisi üretmek için (Azzalini vd., 2019), benzetim verilerinin analizlerinin paralel olarak gerçekleştirilmesi için parallel paketinden (R Core Team, 2020) yararlanılmıştır. Tüm analizler için seed parametresi 2064 alınmıştır. Analizlerin tümü farklı iş istasyonlarına paylaştırılmış ve her iş istasyonunun çekirdeklerinde paralel olarak çalışacak şekilde kodlanmıştır. Çalışmada kullanılan iş istasyonu bilgileri Tablo 3.1'de verilmiştir:

Tablo 3.1. Benzetim sürecinde kullanılan iş istasyonları

İş istasyonu	İşletim sistemi	RAM	Çekirdek sayısı
Kişisel iş istasyonu	Windows 10	8 GB	12
Kişisel iş istasyonu (2)	OS X Sierra	4 GB	4
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı	OS X Sierra	32 GB	8
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı (2)	Windows 10	16 GB	12
Turcosa Analitik Çözümler	OS X Catalina	8 GB	4
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı	Windows 10	64 GB	12
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı (2)	Windows 10	16 GB	8
UHEM – Ulusal Yüksek Başarımlı Hesap Merkezi (1)	Linux Ubuntu 18.04.4 LTS	128 GB	28
UHEM – Ulusal Yüksek Başarımlı Hesap Merkezi (2)	Linux Ubuntu 18.04.4 LTS	128 GB	28

4. BULGULAR

“3. Gereç ve Yöntemler” bölümünün her alt başlığına ilişkin elde edilen bulgular, bu bölümde de benzer alt başlıklar oluşturularak sunulmuştur.

4.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması

Tonsil verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.1 ile Tablo 4.6 arasında sunulmuştur. Tonsil-1 verisinde tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için Arşimet ve Cavalieri hacim hesaplama yöntemleri arasında bir sabit hata olmadığı gözlenmiştir. DR ve PB regresyon yöntemleri için tüm güven aralığı yaklaşımlarında benzer şekilde, Arşimet ve Cavalieri hacim hesaplama yöntemleri arasında oransal hata gözlenmezken, EKK yöntemi için aksine oransal hata olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tonsil-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tonsil-2 verisinde tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için Arşimet ve Cavalieri hacim hesaplama yöntemleri arasında bir sabit hata olduğu gözlenmiştir. PB regresyon yöntemi için tüm güven aralığı yaklaşımlarında, DR regresyon yöntemi için ise yalnızca bootstrap yüzdellik güven aralığında Arşimet ve Cavalieri hacim hesaplama yöntemleri arasında oransal hata gözlenirken, diğer durumlarda oransal hata gözlenmemiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tonsil-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdellik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tonsil-3 verisinde DR ve PB regresyon yöntemleri için tüm güven aralığı yaklaşımlarında benzer şekilde, EKK regresyon yöntemi için ise yalnızca analitik güven aralığı için Arşimet ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında sabit hata olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi için diğer güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında sabit hata

gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi için tüm güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, DR regresyon yöntemi için ise analitik, jackknife, bootstrap student ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında Arşimet ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında oransal hata olduğu gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi için diğer güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, ya da PB regresyon yöntemi için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında oransal hata gözlenmemiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tonsil-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdellik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Yok	Var	Yok	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tonsil-4 verisinde tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için Arşimet ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında bir sabit hata olduğu gözlenmiştir. DR ve PB regresyon yöntemleri için tüm güven aralığı yaklaşımlarında benzer şekilde,

Arşimet ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında oransal hata gözlenmezken, EKK yöntemi için aksine oransal hata olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tonsil-5 verisinde DR regresyon yöntemi için bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında Cavalieri ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında sabit hata gözlenmezken, diğer tüm durumlarda sabit hata olduğu görülmüştür. DR regresyon yöntemi için bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında Cavalieri ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında oransal hata gözlenirken, diğer tüm durumlarda oransal hatanın olmadığı görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Tonsil-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdeler	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.5. Tonsil-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tonsil-6 verisinde EKK ve DR regresyon yöntemleri kullanıldığında tüm güven aralığı yaklaşımları için Cavalieri ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında bir sabit hata olduğu gözlenmiştir. PB regresyon yöntemi kullanıldığında tüm güven aralığı yaklaşımları için sabit hata olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi için analitik ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, PB regresyon yöntemi için analitik güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında Cavalieri ve elipsoit hacim hesaplama yöntemleri arasında oransal hata gözlenirken, diğer tüm durumlarda oransal hatanın olmadığı görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tonsil-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Sitokin verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.7 ile Tablo 4.12 arasında sunulmuştur. Sitokin-1 verisinde EKK regresyon yöntemi için tüm güven aralığı yaklaşımlarında, DR regresyon yöntemi için bootstrap t güven aralığı yaklaşımında, PB regresyon yöntemi için ise bootstrap yüzelik, bootstrap student ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımında ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında sabit hata olduğu, diğer durumlarda olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi için tüm güven aralığı yaklaşımlarında, DR regresyon yöntemi için ise jackknife, bootstrap student ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımlarında ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında oransal hata olmadığı, diğer durumlarda olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sitokin-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
PB	Yok	Yok	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Sitokin-2 verisinde PB regresyon yöntemi için analitik, jackknife ve bootstrap student güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında oransal hata olduğu gözlenmiştir. Diğer tüm durumlarda ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında sabit ya da oransal hata gözlenmemiştir (Tablo 4.8).

Sitokin-3 verisinde tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında bir sabit hata olmadığı gözlenmiştir. EKK ve DR regresyon yöntemleri için tüm güven aralığı yaklaşımlarında, ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında oransal hata gözlenmezken, PB regresyon yöntemi için analitik, jackknife ve bootstrap student güven aralığı yaklaşımları için oransal hata gözlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Sitokin-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Yok	Var	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.9. Sitokin-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Sitokin-4 verisi için tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında bir sabit hata olduğu, oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 4.10. Sitokin-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdellik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Sitokin-5 verisi için EKK regresyon yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında sabit hata gözlenmiştir. Diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında bir sabit hata olmadığı, oransal hatanın olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.11).

Sitokin-6 verisinde tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında bir sabit

hata olmadığı gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi için analitik ve bootstrap yüzdelerik güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında, PB regresyon yöntemi için ise herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında oransal hata gözlenmiştir. Diğer durumlarda ELISA ve akım sitometrisi yöntemleri arasında oransal hataya rastlanmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Sitokin-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdelerik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.12. Sitokin-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

NRBC verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.13 ile Tablo 4.14'te sunulmuştur. NRBC-1 verisinde tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için NRBC ve XE2100 yöntemleri arasında bir sabit hata olduğu gözlenmiştir. EKK ve DR regresyon yöntemleri için tüm güven aralığı yaklaşımlarında benzer şekilde, NRBC ve XE2100 yöntemleri arasında oransal hata gözlenmezken, PB yöntemi için aksine oransal hata olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. NRBC-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdellik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

NRBC-2 verisi için EKK regresyon yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında NRBC ve Advia-2120i yöntemleri arasında sabit hata olmadığı, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için sabit hata olduğu gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi için bootstrap yüzdellik güven aralığı kullanıldığında, PB regresyon yöntemi için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında NRBC ve Advia-2120i yöntemleri arasında oransal hata gözlenmiştir. Diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için NRBC ve Advia-2120i yöntemleri arasında oransal hata gözlenmemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. NRBC-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Var	Yok	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Magari-uygulama verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.15 ile Tablo 4.18 arasında sunulmuştur. Magari-uygulama-1 verisi için DR regresyon yöntemi ile bootstrap- t güven aralığı kullanıldığında referans ve test yöntemleri arasında oransal hata gözlenmiştir. Diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için referans ve test yöntemleri arasında sabit ya da oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.15).

Magari-uygulama-2 verisi için EKK ve DR regresyon yöntemleri ile bootstrap- t güven aralığı kullanıldığında, PB regresyon yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında referans ve test yöntemleri arasında sabit hataya rastlanmamıştır. Diğer durumlarda referans ve test yöntemleri arasında sabit hata olduğu gözlenmiştir. Tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için referans ve test yöntemleri arasında oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.15. Magari-uygulama-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.16. Magari-uygulama-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Magari-uygulama-3 verisi için EKK regresyon yöntemi ile bootstrap- t güven aralığı kullanıldığında sabit hatanın olmadığı, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için referans ve test yöntemleri arasında hem sabit, hem de oransal hatanın olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.17).

Magari-uygulama-4 verisi için DR regresyon yöntemi ile bootstrap- t güven aralığı kullanıldığında sabit hatanın olmadığı, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için referans ve test yöntemleri arasında hem sabit, hem de oransal hatanın olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.18).

Kreatinin verisine ilişkin sonuçlar Tablo 4.19'ta sunulmuştur. PB regresyon yöntemi için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında serum ve plazma kreatinin düzeyleri arasında sabit hata olduğu, EKK ve DR regresyon yöntemi için serum ve plazma kreatinin düzeyleri arasında sabit hata olmadığı gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi için bootstrap- t güven aralığı, PB regresyon yöntemi için analitik güven aralığı kullanıldığında oransal hatanın olduğu, diğer tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.17. Magari-uygulama-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.18. Magari-uygulama-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.19. Kreatinin verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
PB	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

EPO9-A3 verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.20 ile Tablo 4.27 arasında sunulmuştur. EPO9-A3-1 verisi için tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için referans ve test yöntemleri arasında sabit hatanın olduğu gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında, PB regresyon yöntemi ile herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında referans ve test yöntemleri arasında oransal hatanın olduğu gözlenmiştir. Diğer durumlarda referans ve test yöntemleri arasında oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. EPO9-A3-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

EPO9-A3-2 verisi için EKK regresyon yöntemi ile jackknife, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında yöntemler arasında sabit hatanın olduğu, diğer durumlarda ise sabit hatanın olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi ile analitik, bootstrap yüzelik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, DR regresyon yöntemi ile bootstrap student dışındaki herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yöntemler arasında oransal hatanın olduğu görülmüştür. Diğer tüm durumlarda yöntemler arasında bir oransal hataya rastlanmamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. EPO9-A3-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
DR	Var	Var	Var	Yok	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

EPO9-A3-3 verisi için PB regresyon yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında yöntemler arasında sabit hatanın olmadığı, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için yöntemler arasında sabit hata olduğu, oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.22).

EPO9-A3-4 verisi için tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için yöntemler arasında sabit hatanın ve oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.23).

Tablo 4.22. EPO9-A3-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Yok	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.23. EPO9-A3-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

EPO9-A3-5 verisi için EKK ve DR regresyon yöntemleri ile bootstrap- t güven aralığı kullanıldığında yöntemler arasında sabit hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için yöntemler arasında sabit hata olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi için analitik güven aralığı kullanıldığında, DR regresyon yöntemi için analitik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında yöntemler arasında oransal hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda ise oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. EPO9-A3-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

EPO9-A3-6 verisi için EKK regresyon yöntemi ile bootstrap-Bca güven aralığı kullanıldığında yöntemler arasında sabit hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı

yaklaşımları için yöntemler arasında sabit hata olmadığı gözlenmiştir. PB regresyon yöntemi için analitik ve jackknife güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında yöntemler arasında oransal hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda ise oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. EPO9-A3-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

EPO9-A3-7 verisi için EKK regresyon yöntemi ile analitik, bootstrap yüzelik, bootstrap-Bca ve bootstrap-*t* güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, DR regresyon yöntemi ile analitik, bootstrap student, bootstrap-Bca ve bootstrap-*t* güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında yöntemler arasında sabit hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için yöntemler arasında sabit hata olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon

yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdellik, bootstrap-Bca ve bootstrap- t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, DR regresyon yöntemi ile analitik ve bootstrap student güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında yöntemler arasında oransal hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda ise oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.25).

EPO9-A3-8 verisi için tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için yöntemler arasında sabit hatanın ve oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.27).

Tablo 4.26. EPO9-A3-7 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzdellik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap t
Sabit hata						
EKK	Var	Yok	Var	Yok	Var	Var
DR	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Yok	Var	Yok	Var	Var
DR	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.27. EPO9-A3-8 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Hbalc verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.28 ile Tablo 4.33 arasında sunulmuştur. Hbalc-1 verisi için PB regresyon yöntemi kullanıldığında, IEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri arasında sabit hata olduğu, EKK ve DR regresyon yöntemleri kullanıldığında ise sabit hata olmadığı gözlenmiştir. EKK regresyon yöntemi ile analitik ve bootstrap-Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında IEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri arasında oransal hatanın olduğu, diğer tüm durumlarda ise oransal hatanın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Hbalc-1 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Hbalc-2 verisi için EKK regresyon yöntemi ile analitik, bootstrap yüzelik ve bootstrap-Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, PB regresyon yöntemi için jackknife ve bootstrap-Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, İEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri arasında sabit hatanın olduğu, diğer durumlarda ise sabit hatanın olmadığı gözlenmiştir. EKK ve DR regresyon yöntemleri kullanıldığında, İEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri arasında oransal hata olduğu, PB regresyon yöntemi kullanıldığında ise oransal hata olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Hba1c-2 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
DR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
PB	Yok	Var	Yok	Yok	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok:** İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Hba1c-3 ve Hba1c-4 verileri için tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için Boronat affinite HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri arasında sabit hatanın olduğu gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi kullanıldığında, Boronat affinite HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri arasında oransal hata olduğu, EKK ve PB regresyon yöntemleri kullanıldığında ise oransal hata olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.30 – Tablo 4.31).

Hba1c-5 verisi için tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için Boronat affinite HPLC ve IEX HPLC yöntemleri arasında sabit hatanın olduğu gözlenmiştir. DR regresyon yöntemi kullanıldığında, Boronat affinite HPLC ve IEX HPLC yöntemleri arasında oransal hata olduğu, EKK ve PB regresyon yöntemleri kullanıldığında ise oransal hata olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.32).

Tablo 4.30. Hbalc-3 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.31. Hbalc-4 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.32. Hbalc-5 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Tablo 4.33. Hbalc-6 verisi için regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılması

Regresyon yöntemi	Güven aralığı yöntemi					
	Analitik	Jackknife	Bootstrap Yüzelik	Bootstrap Student	Bootstrap Bca	Bootstrap <i>t</i>
Sabit hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Var	Var	Var	Var	Var	-
Oransal Hata						
EKK	Var	Var	Var	Var	Var	Var
DR	Var	Var	Var	Var	Var	Var
PB	Yok	Var	Yok	Var	Yok	-

EKK: En küçük kareler regresyon; DR: Deming-regresyon; PB: Passing-Bablok
Var: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/farklılık vardır. Yöntemler farklı ölçmektedir. **Yok**: İki laboratuvar yöntemi arasında sistematik hata/fark yoktur. Yöntemler aynı ölçmektedir.

Hba1c-6 verisi için tüm durumlarda tüm regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları için Boronat affinite HPLC ve IEX HPLC yöntemleri arasında sabit hatanın olduğu gözlenmiştir. EKK ve DR regresyon yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında, PB regresyon yöntemi için ise jackknife ve bootstrap student güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında Boronat affinite HPLC ve IEX HPLC yöntemleri arasında oransal hata olduğu, diğer durumlarda ise oransal hata olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.33).

Gerçek uygulama verilerinden elde edilen sonuçlara göre farklı veri setlerinde, farklı regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımlarının birbirlerinden farklı sonuçlar verebildiği gözlenmiştir. Regresyon yöntemlerinden ya da güven aralığı yaklaşımlarından biri, iki yöntem arasında hata olmadığını ifade ederken, diğer bir yaklaşım yöntemler arasında sabit ya da oransal hata olduğunu ifade etmektedir. EPO9-A3 ve Magari-uygulama verilerinde regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları diğer verilere göre daha uyumlu gibi gözükse de, bu veriler yöntem karşılaştırma çalışmalarının anlaşılması için özel olarak türetilmiş verilerdir. Bunun anlamı, hata olmadığı durumda referans ve test yöntemlerine ilişkin ölçümler oldukça benzer, hata olduğu durumda ise oldukça farklı bir yanlılık oluşturacak şekilde türetilmiştir. Sonuç olarak, bu bulguların bir sonraki aşamada sonuçları gösterilecek olan kapsamlı benzetim çalışmasını desteklediği belirtilebilir.

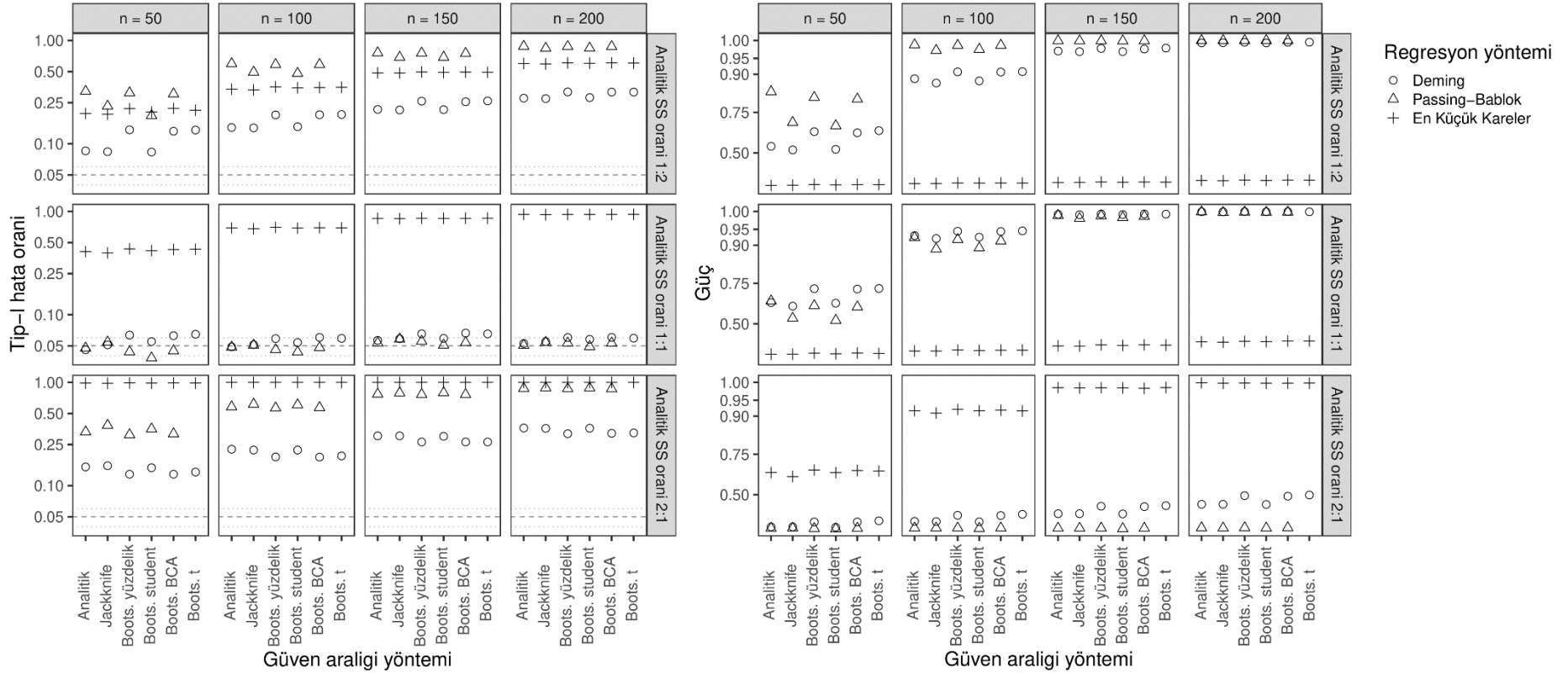
4.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi

“3.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi” bölümünde detayları açıklanan benzetim çalışması, Tablo 3.1’de belirtilen

iş istasyonlarında gerçekleştirilmiş ve sonuçları bu bölümde verilen şekiller ile özetlenmiştir. Toplam 1.152 farklı senaryoda regresyon yöntemlerinin farklı güven aralığı yaklaşımları ile uygulaması gerçekleştirilmiş ve 5.000 benzetimdeki tip-I hataları ve güçleri bu şekiller ile gösterilmiştir. Benzetim bulguları Şekil 4.1 ile Şekil 4.96 arasında sunulmuştur. Bu 96 şekil dağılım aralığı oranı, sistematik hata senaryosu, ölçümlerin dağılımı, etkili gözlem sayısı ve ölçümsel hata oranının bilinip bilinmemesi kombinasyonlarına göre farklılık göstermektedir. Tüm bu şekiller, basit yorumlanabilmesi amacıyla, tezin ekinde sunulan MethCompSimp shiny web uygulamasında da ayrıca sunulmuştur.

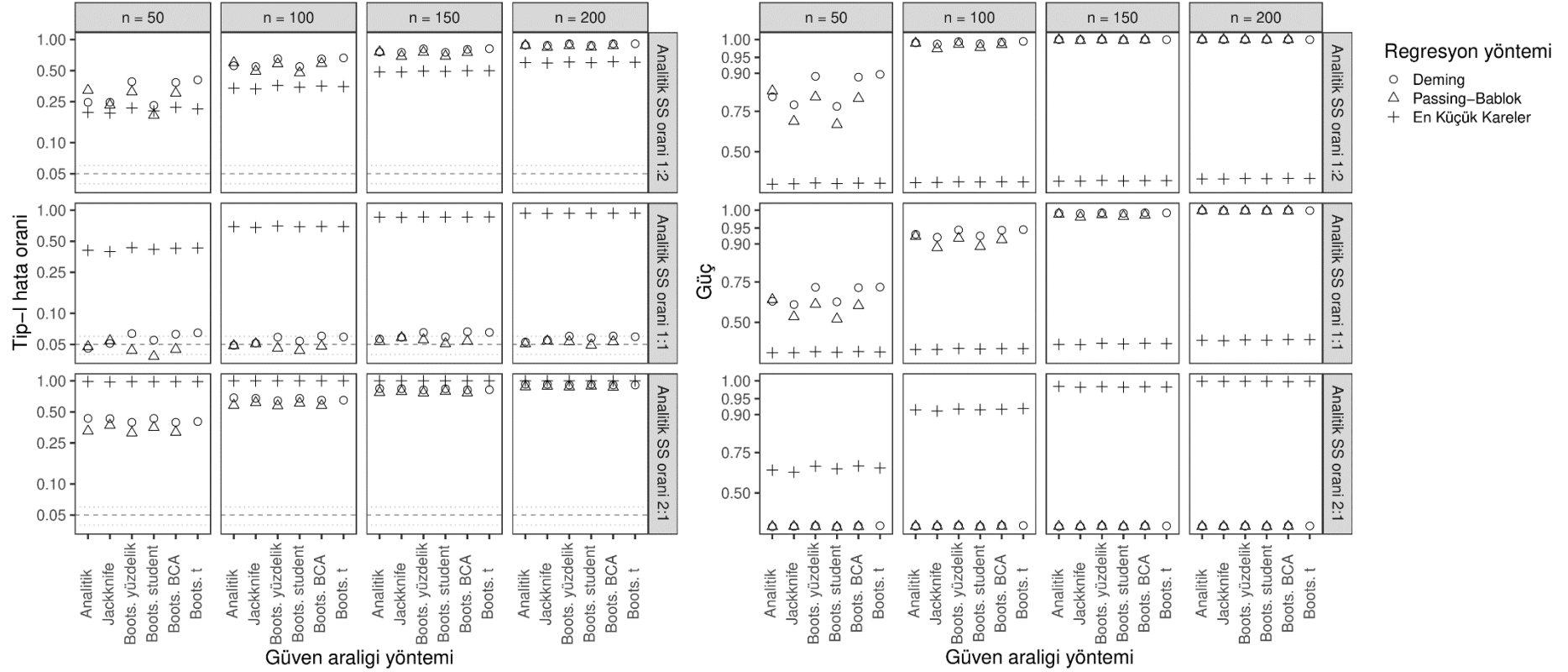
Her şekil 3x4 boyutlu iki panel grafiği biçimde sunulmuştur. Regresyon sabiti ve eğimi için tip-I hata ve güç aynı şekil üzerinde sunulmuştur. Şekillerde solda yer alan panel tip-I hata sonuçlarını, sağdaki panel ise güç değerlerini özetlemektedir. Her panelde satırlar analitik standart sapma oranlarını (λ), sütunlar ise örneklem büyüklüklerini (n) temsil etmektedir. Her bir grafik, ilgili analitik standart sapma ve örneklem büyüklüğü kombinasyonunda yöntemlerin performansını göstermektedir. Her bir grafik için daire sembolleri DR yöntemine, üçgen sembolleri PB yöntemine, artı işareti sembolleri ise EKK yöntemine ilişkin sonuçları göstermektedir. Her bir grafikte, farklı güven aralığı yaklaşımları grafiğin x ekseninde, tip-I hata ya da güç değerleri grafiğin y ekseninde gösterilmiştir.

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



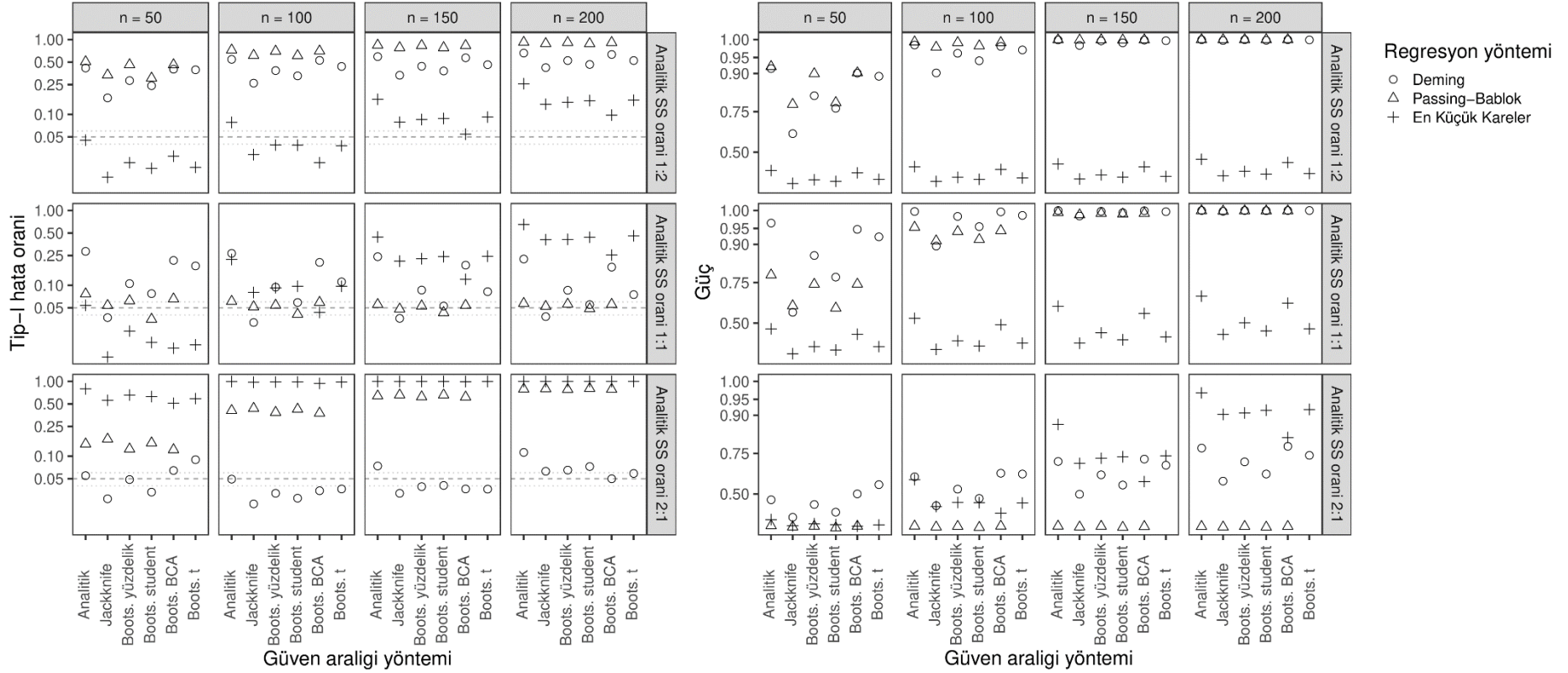
Şekil 4.1. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



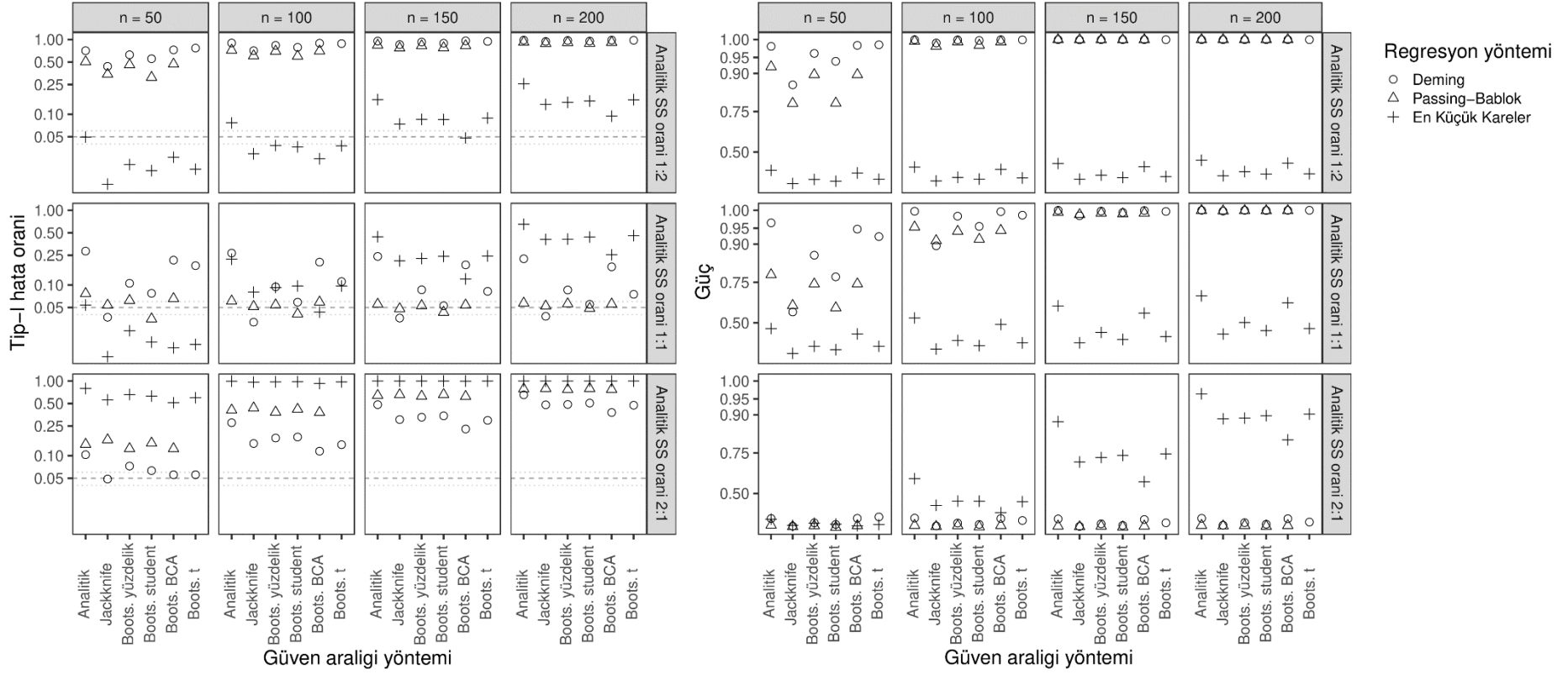
Şekil 4.2. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



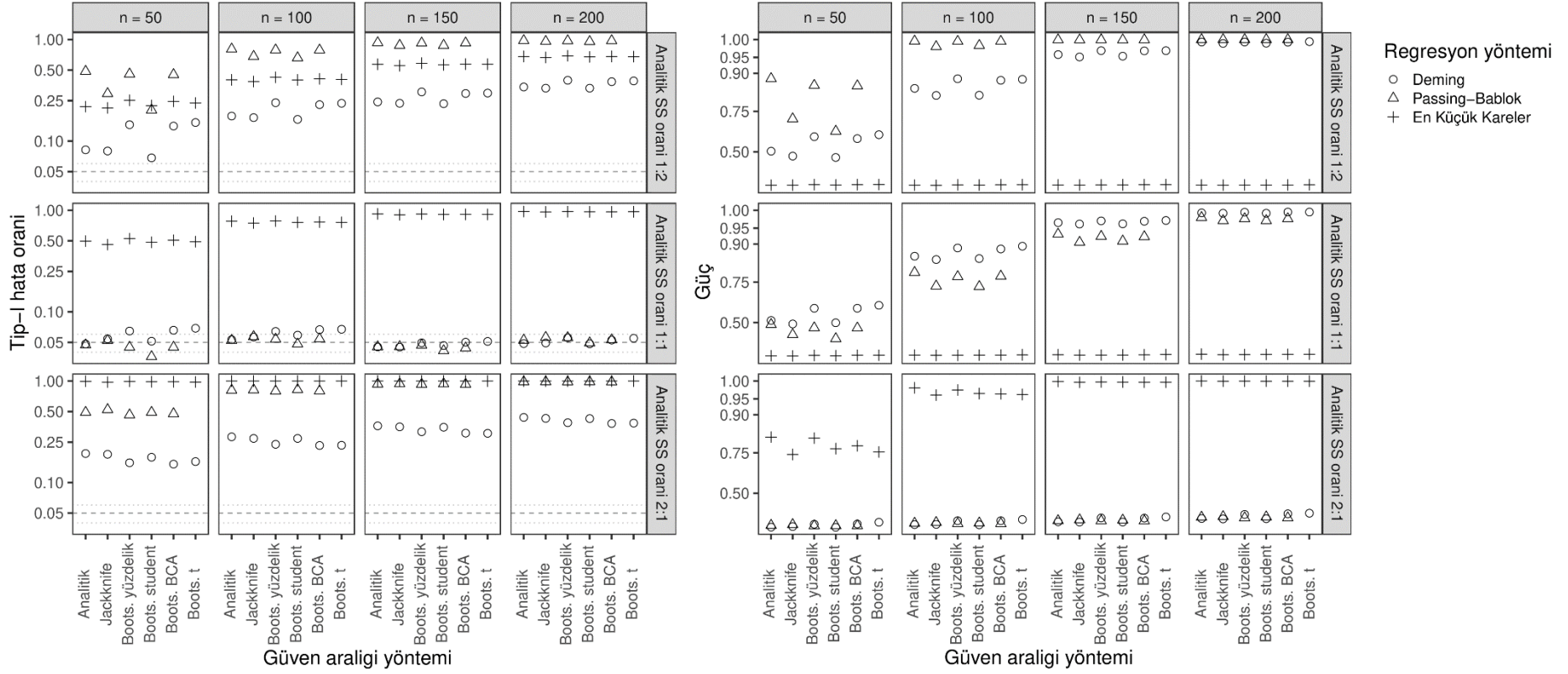
Şekil 4.3. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



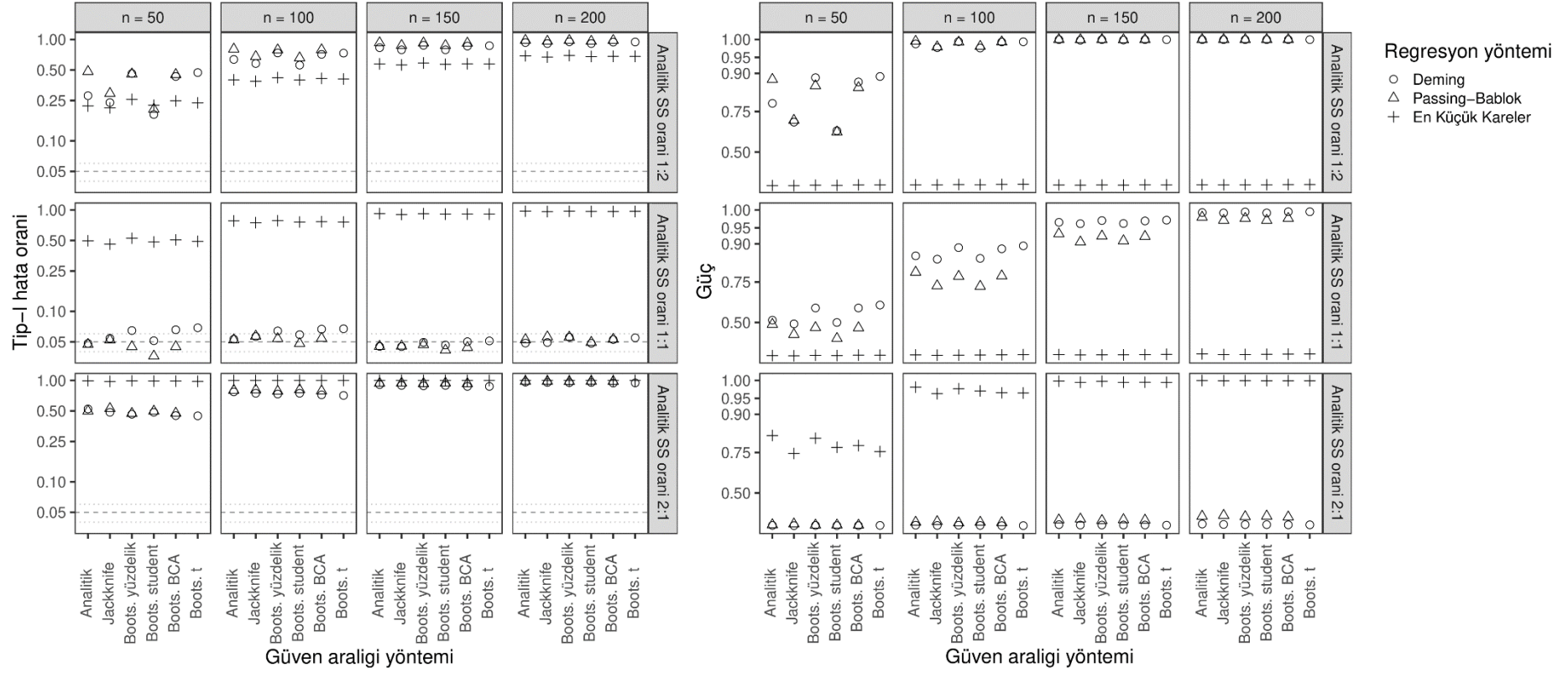
Şekil 4.4. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



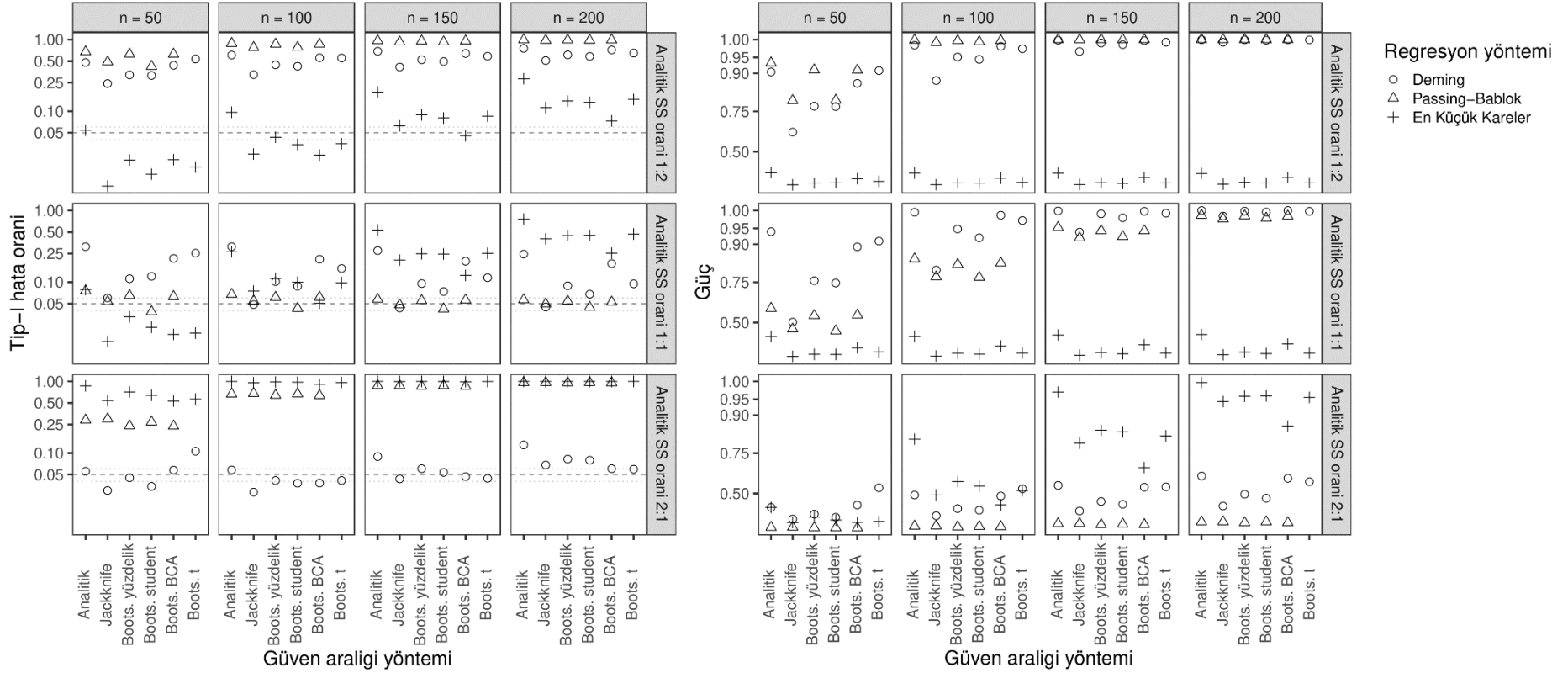
Şekil 4.5. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



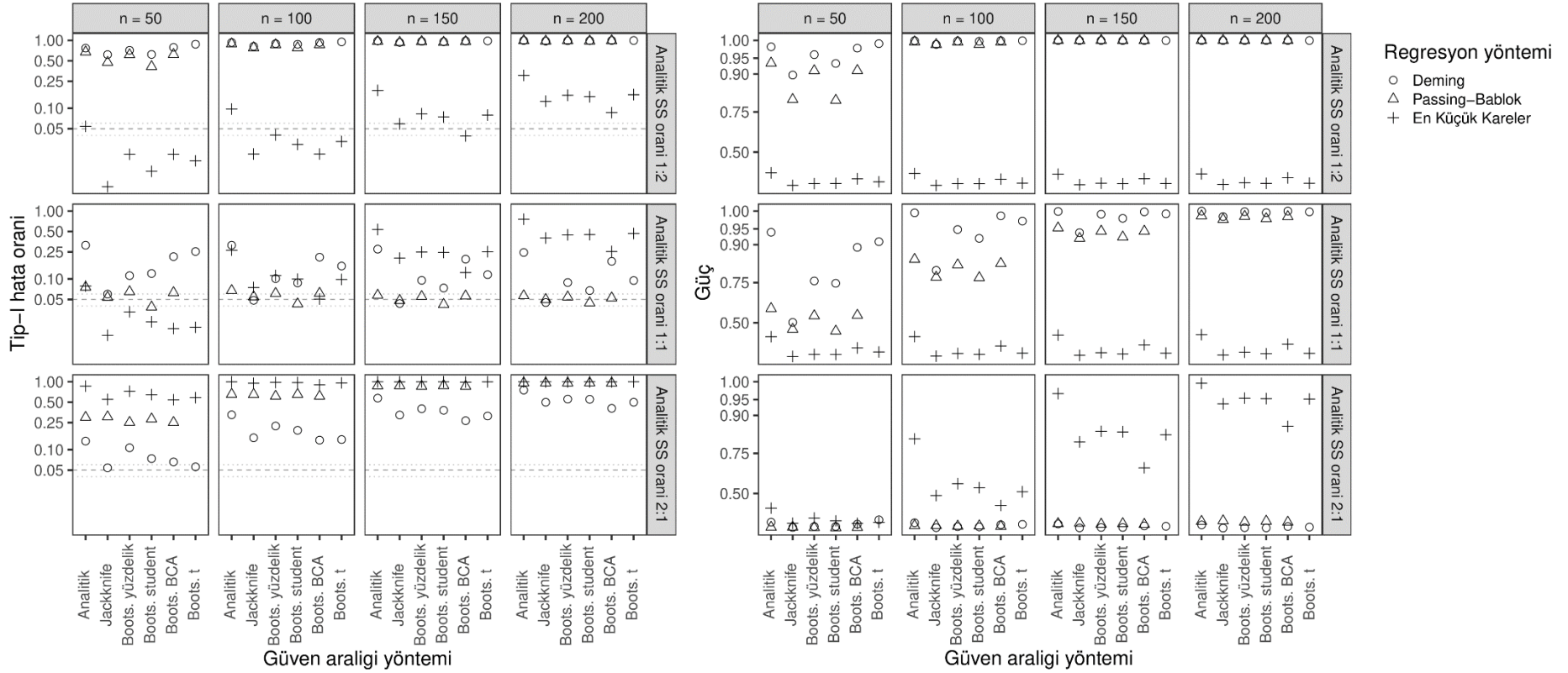
Şekil 4.6. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



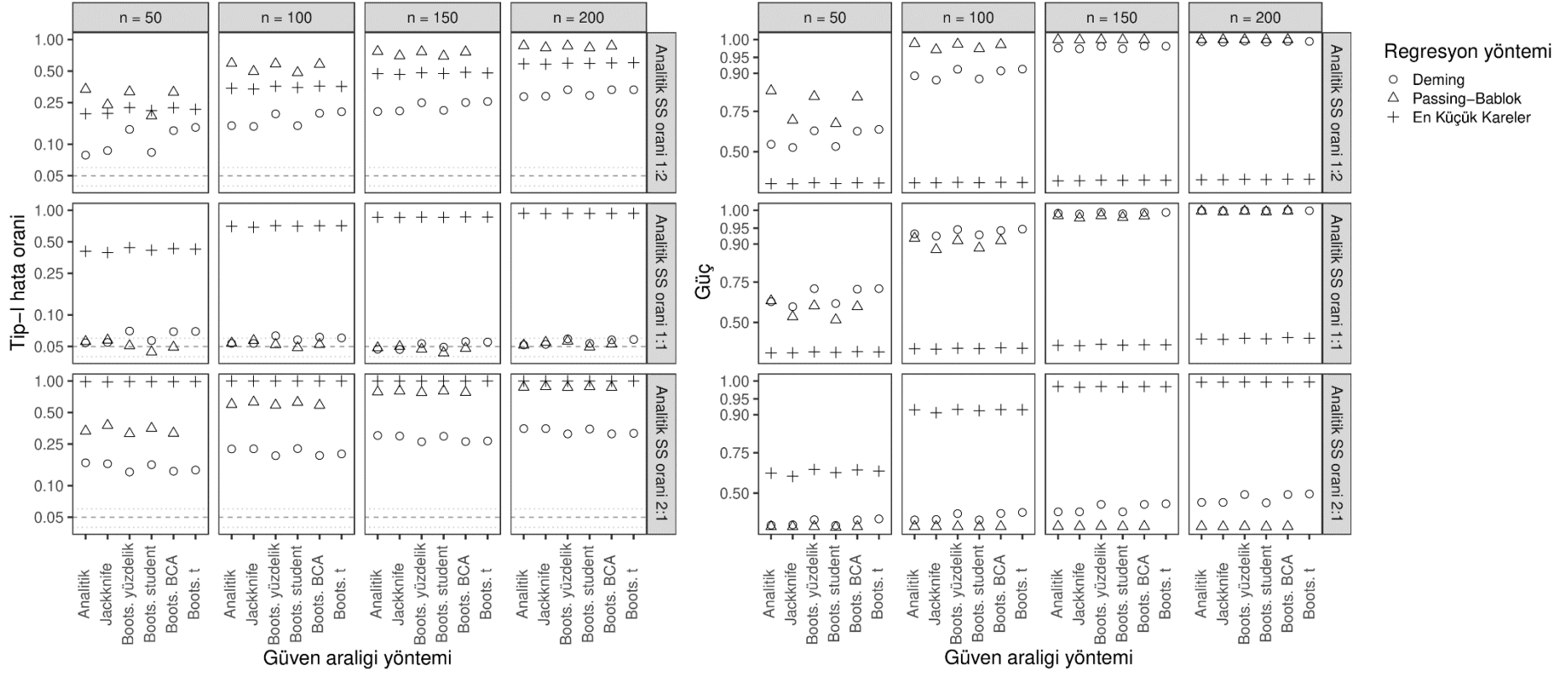
Şekil 4.7. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



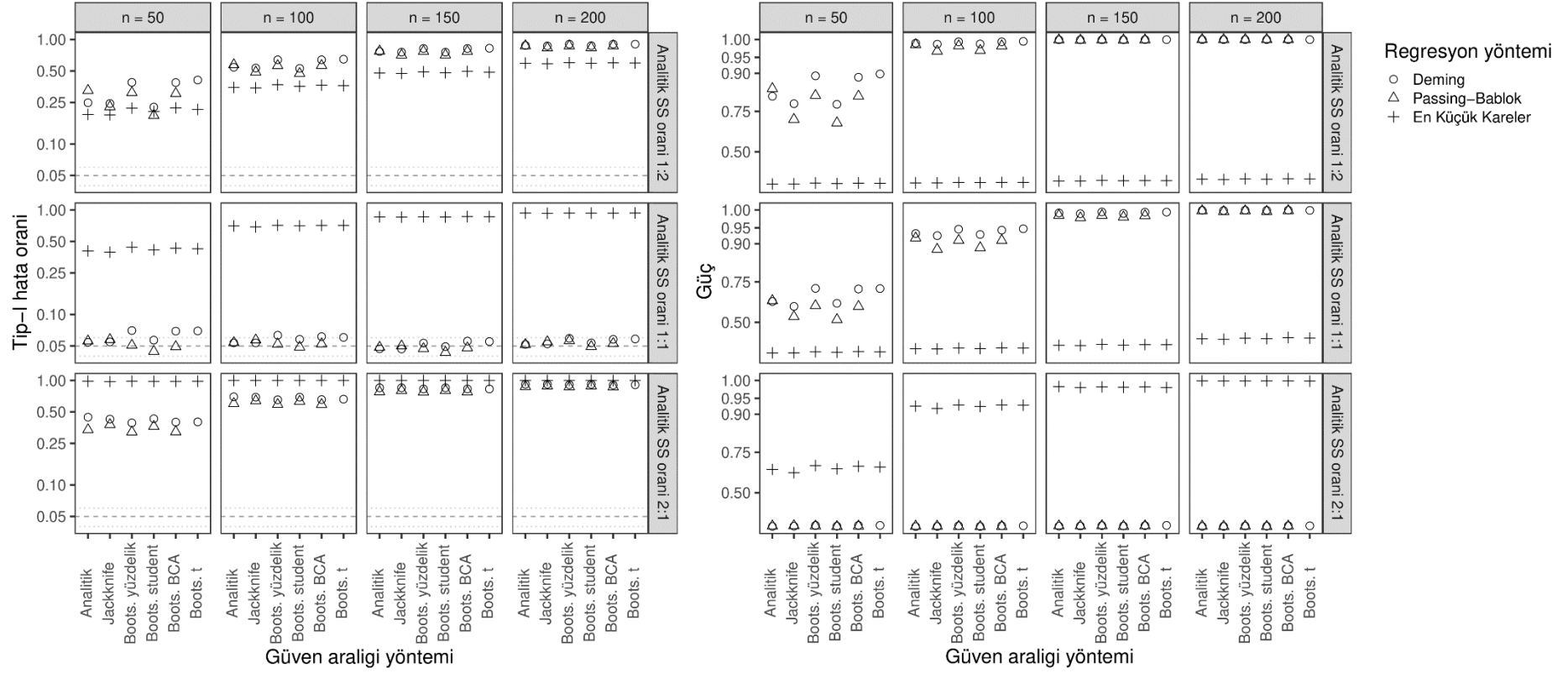
Şekil 4.8. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



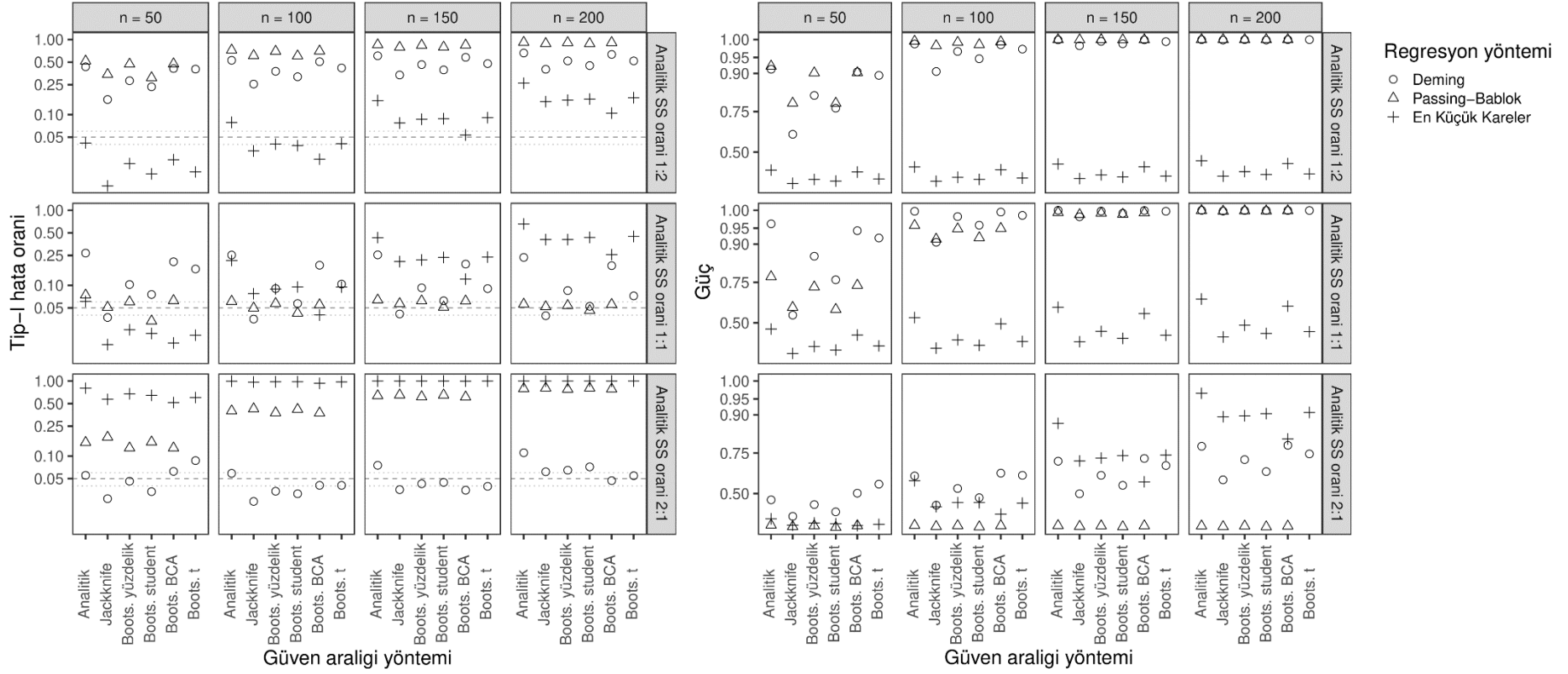
Şekil 4.9. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



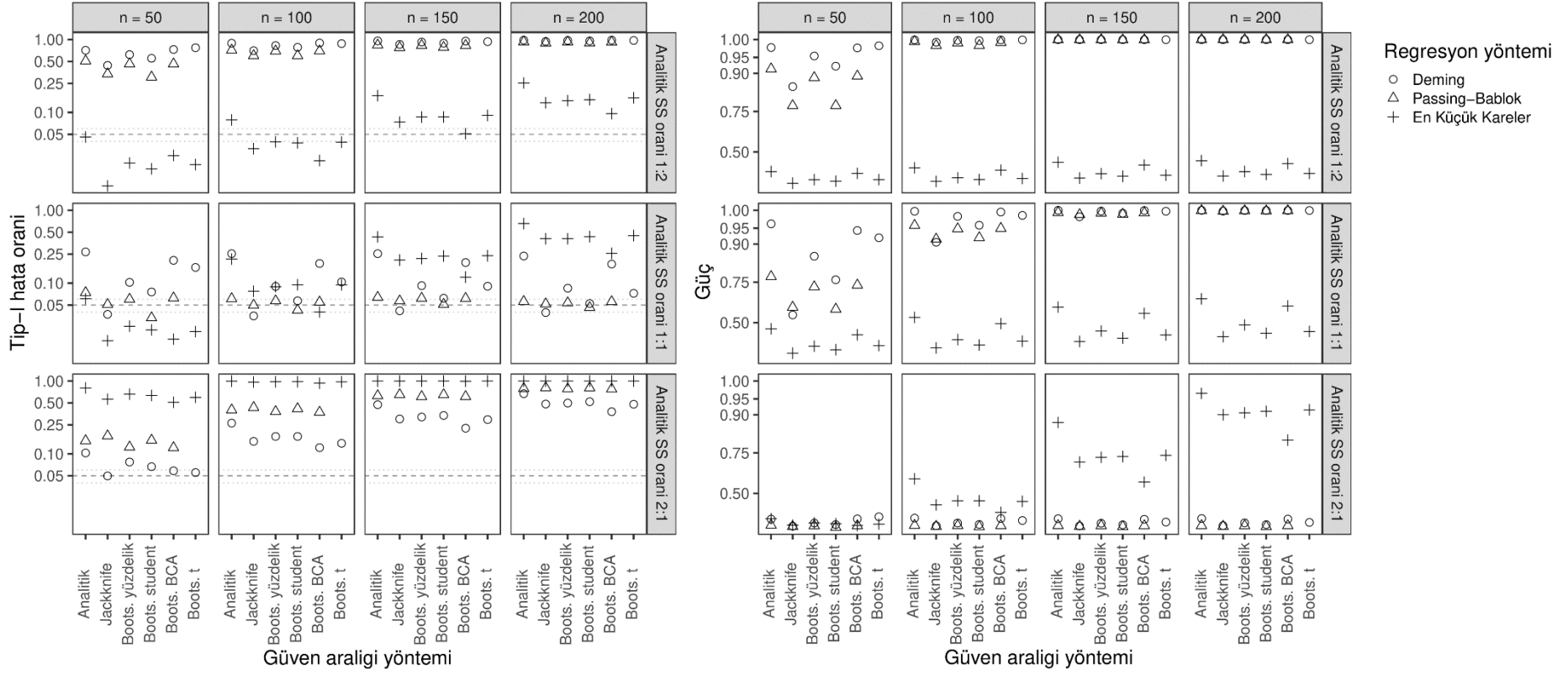
Şekil 4.10. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



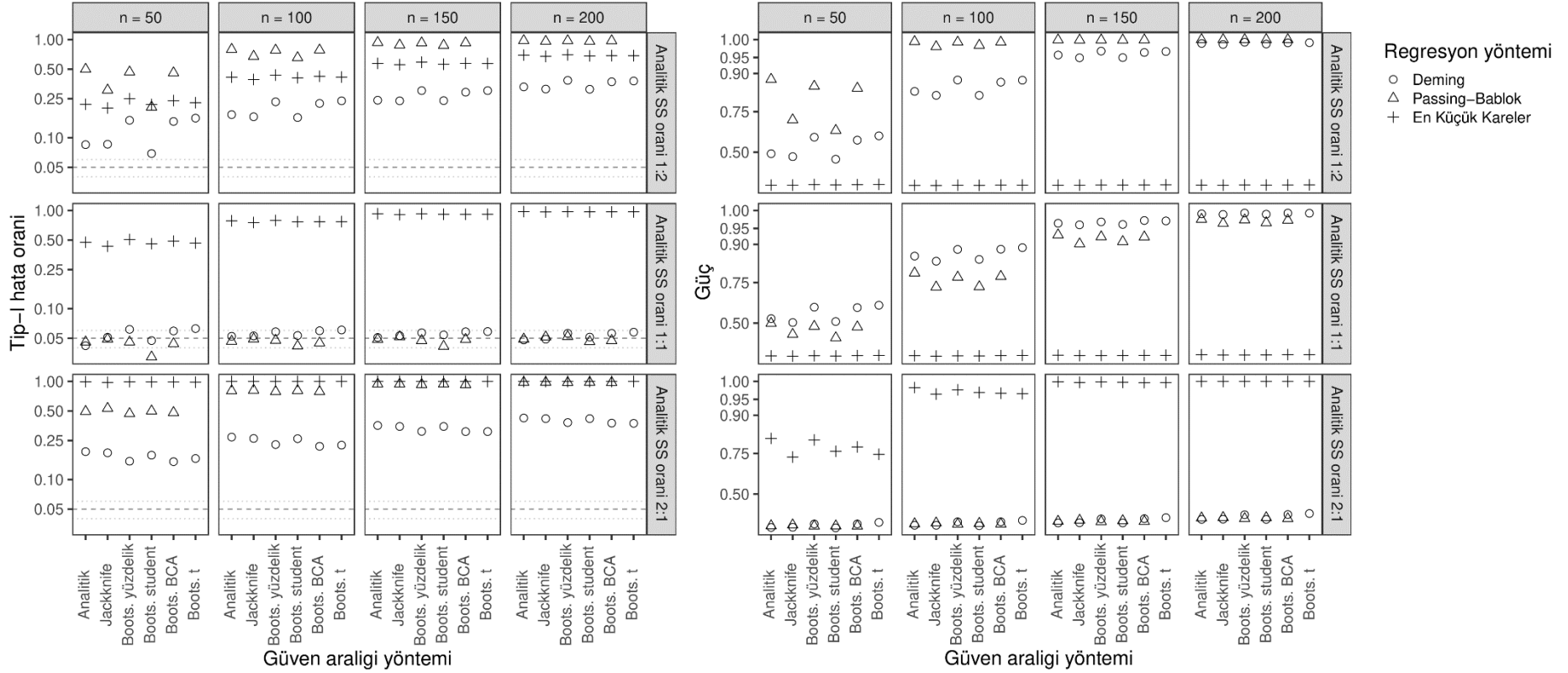
Şekil 4.11. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



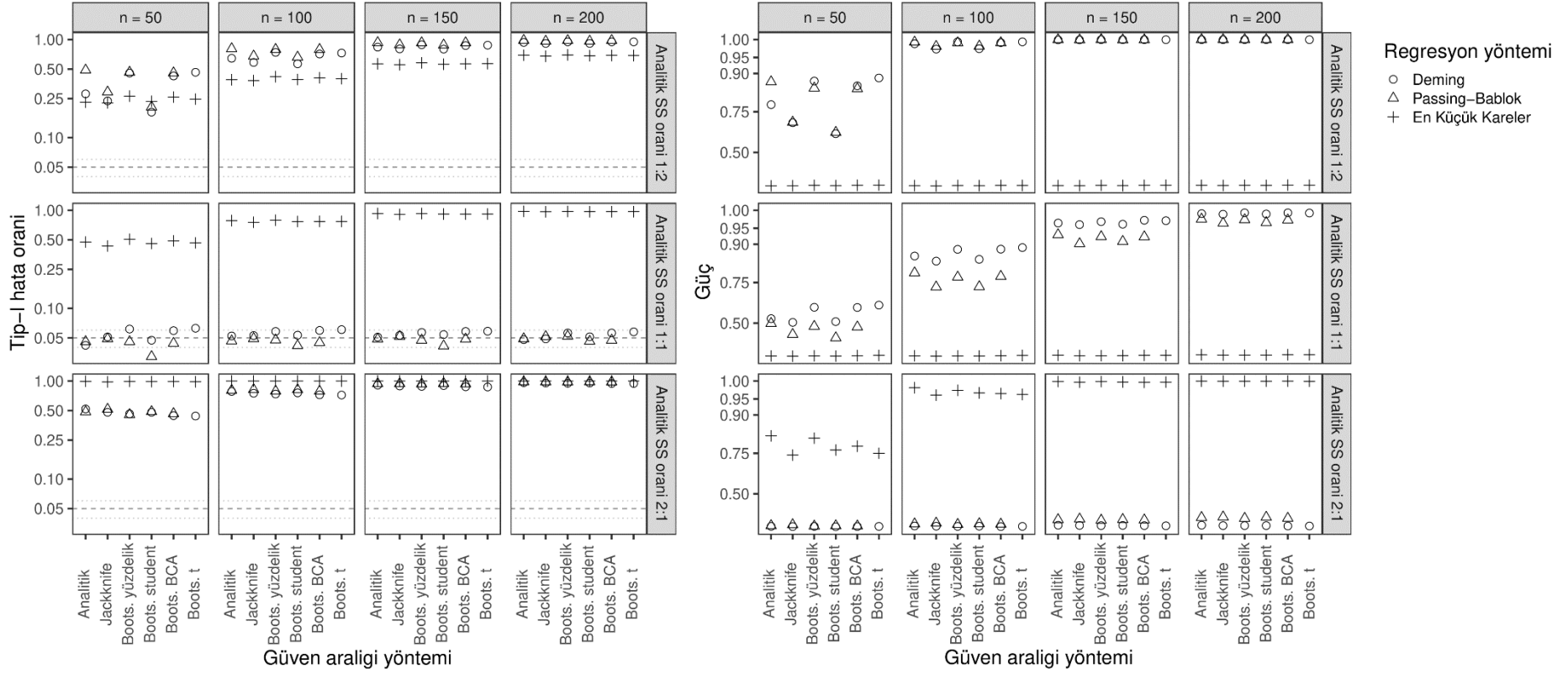
Şekil 4.12. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



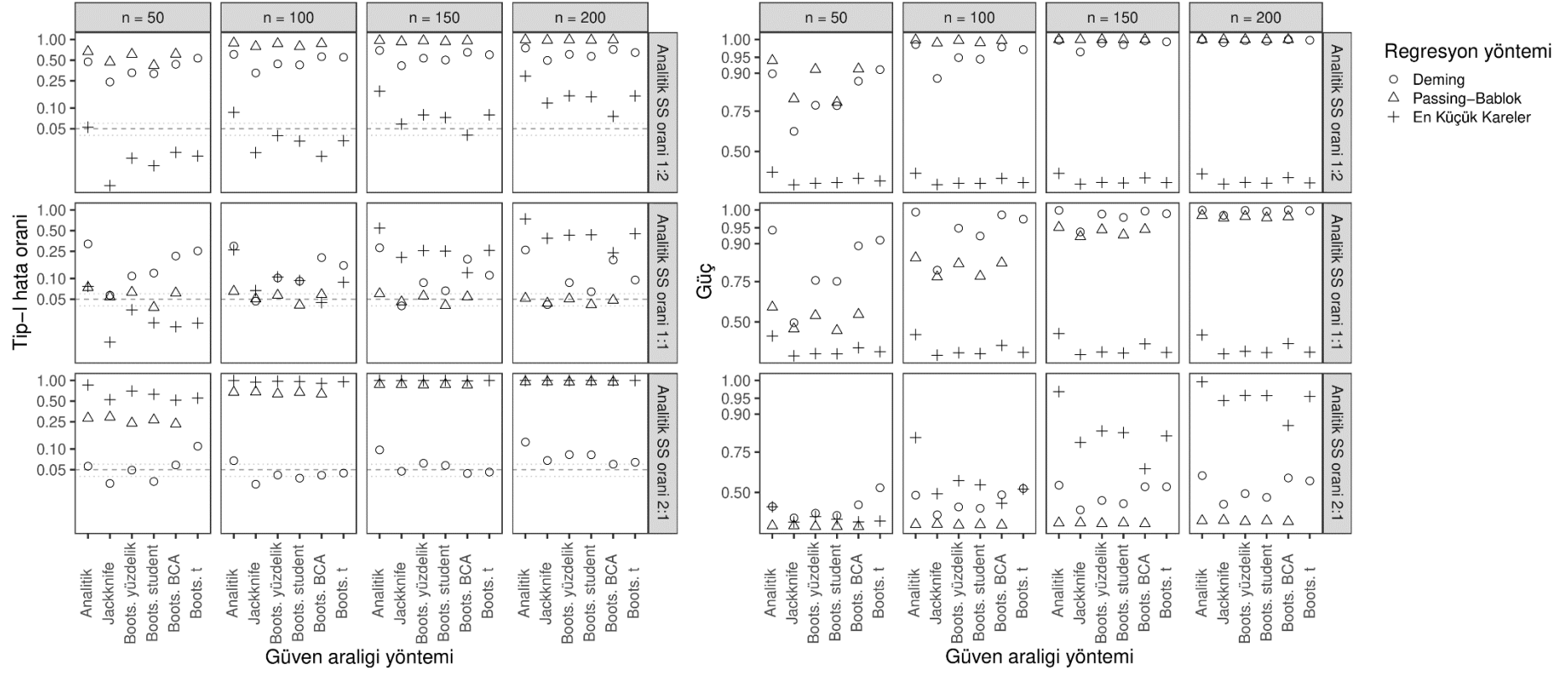
Şekil 4.13. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



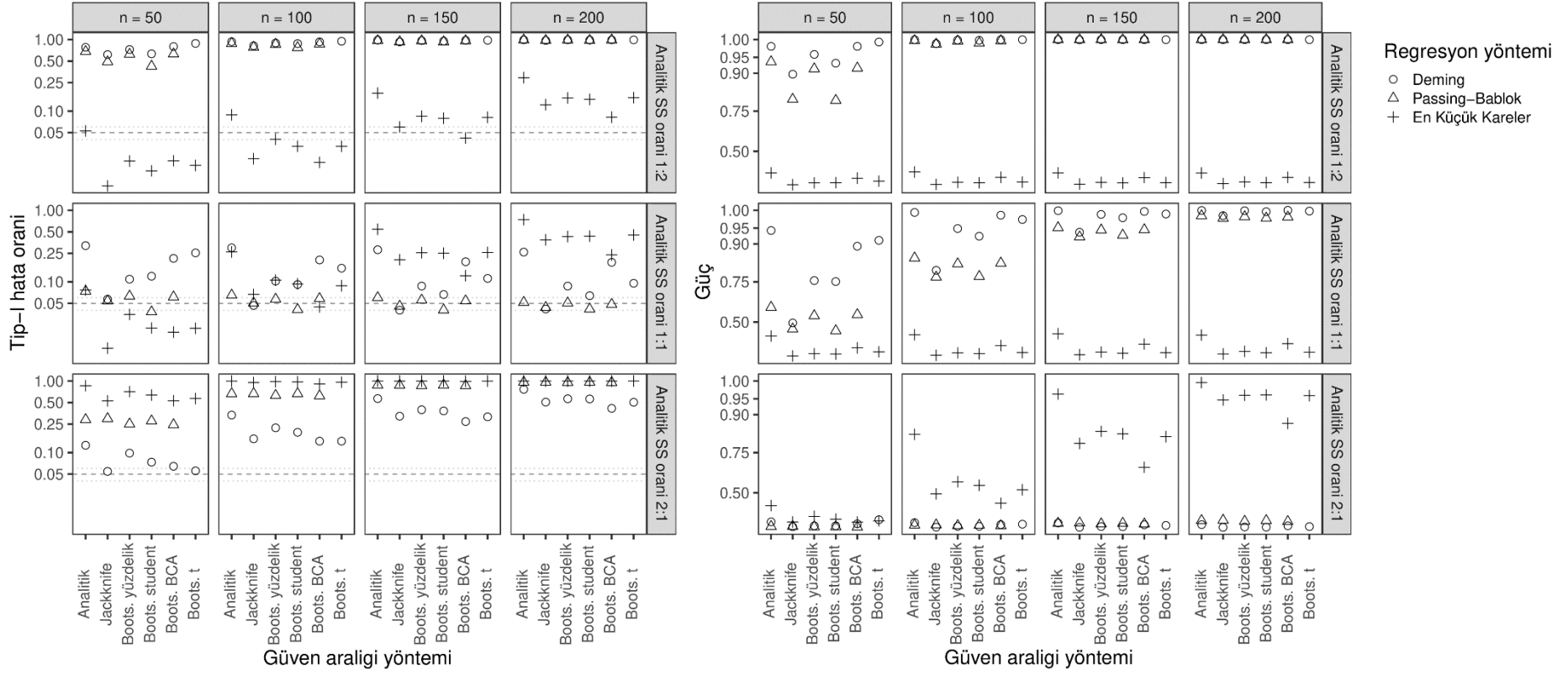
Şekil 4.14. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



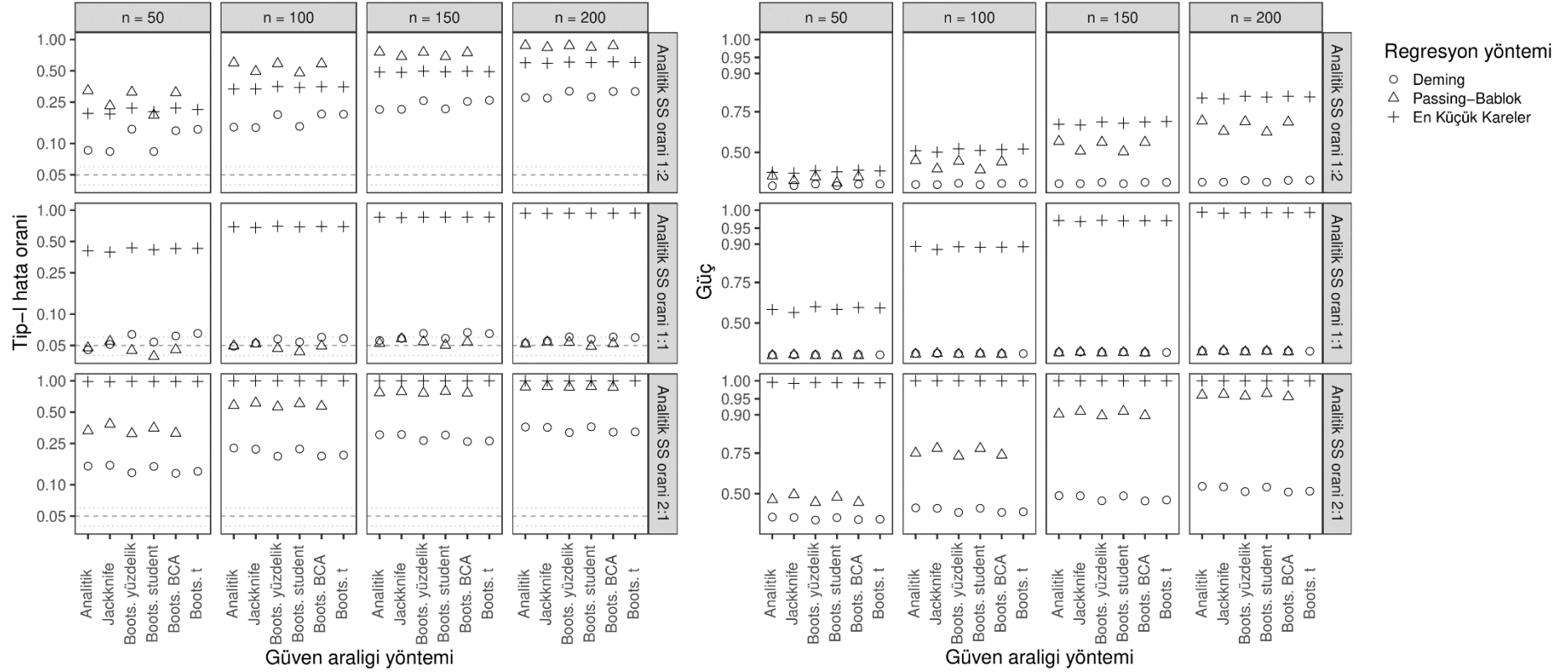
Şekil 4.15. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



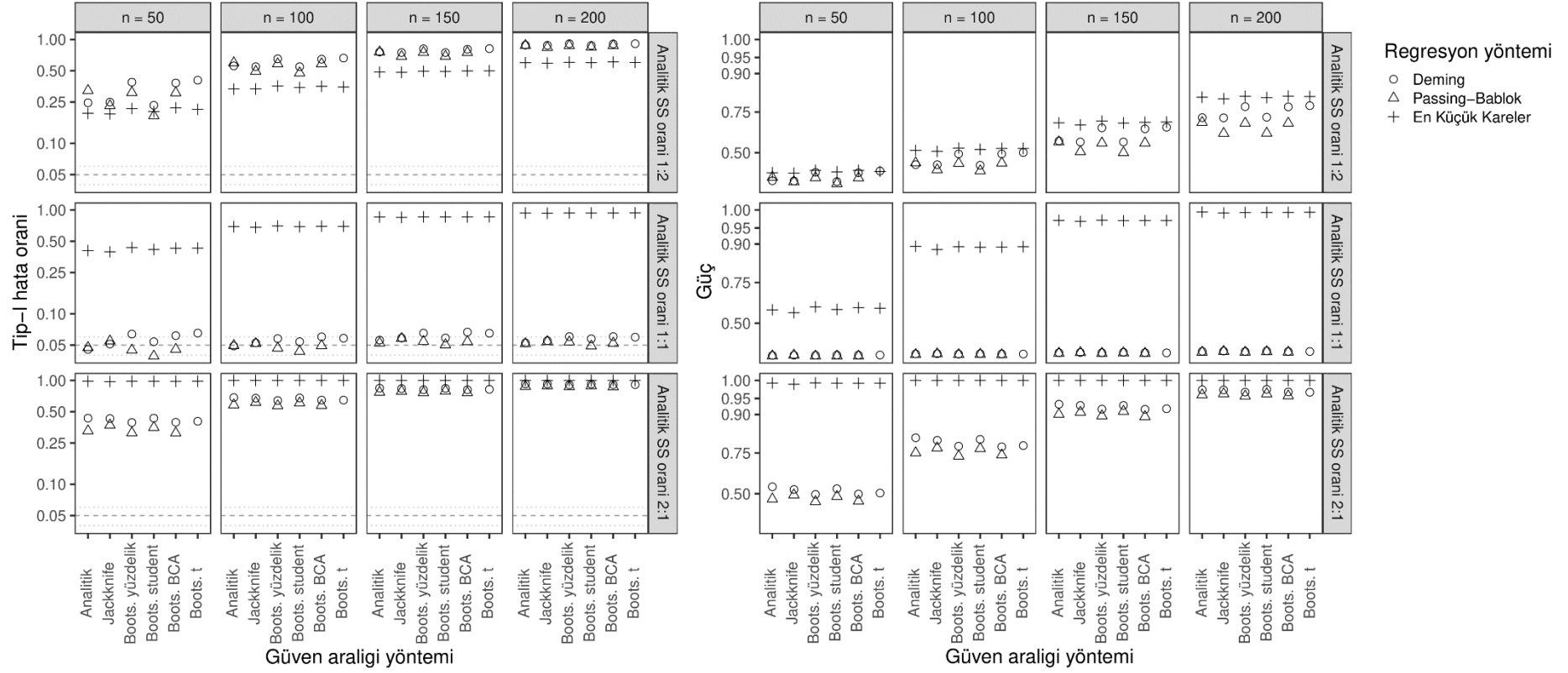
Şekil 4.16. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



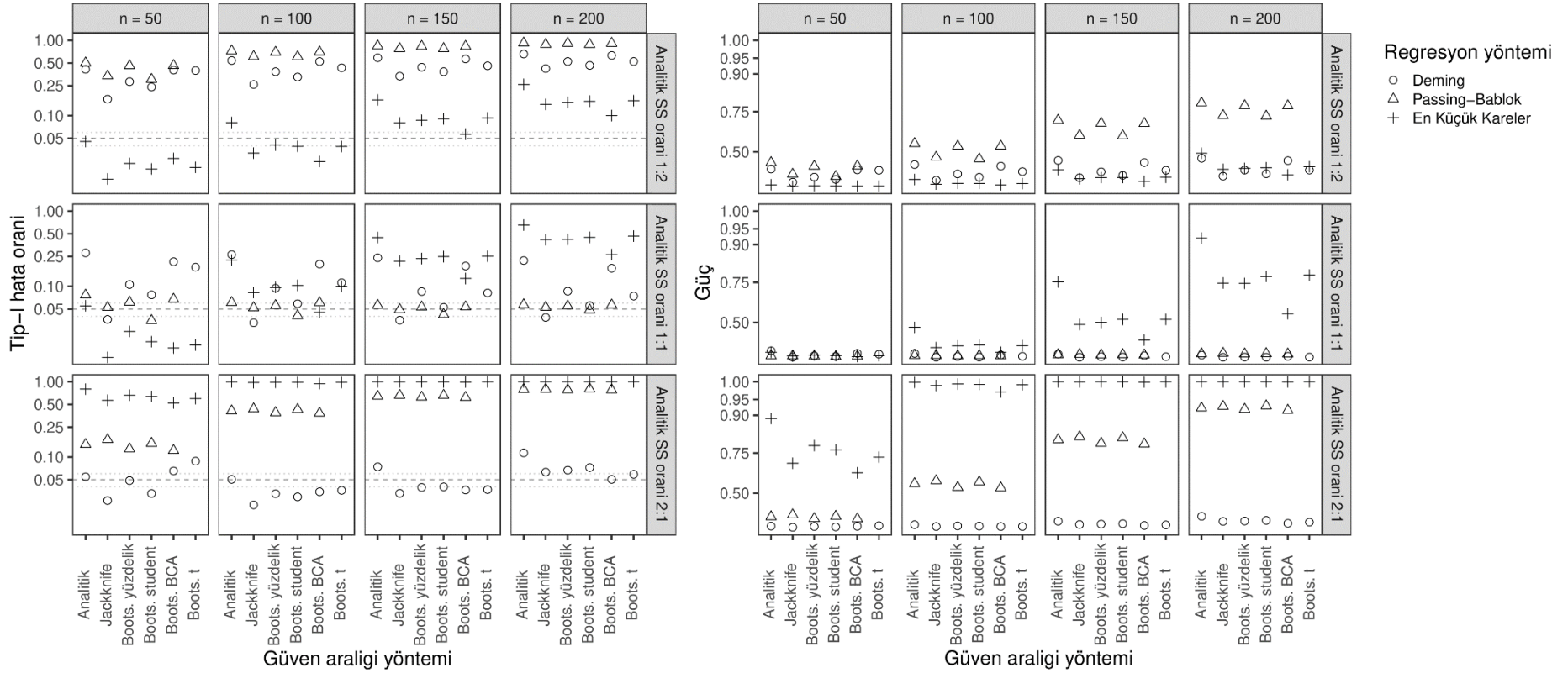
Şekil 4.17. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



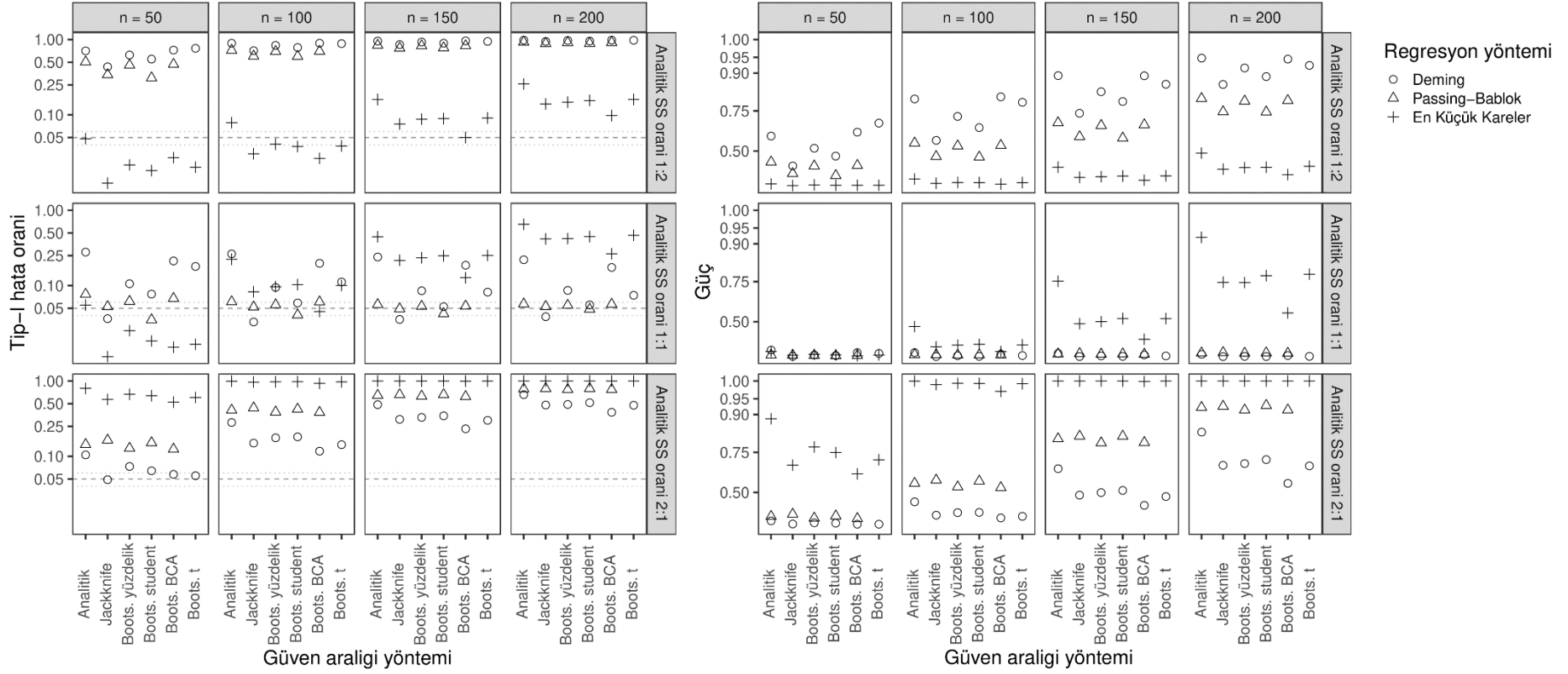
Şekil 4.18. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



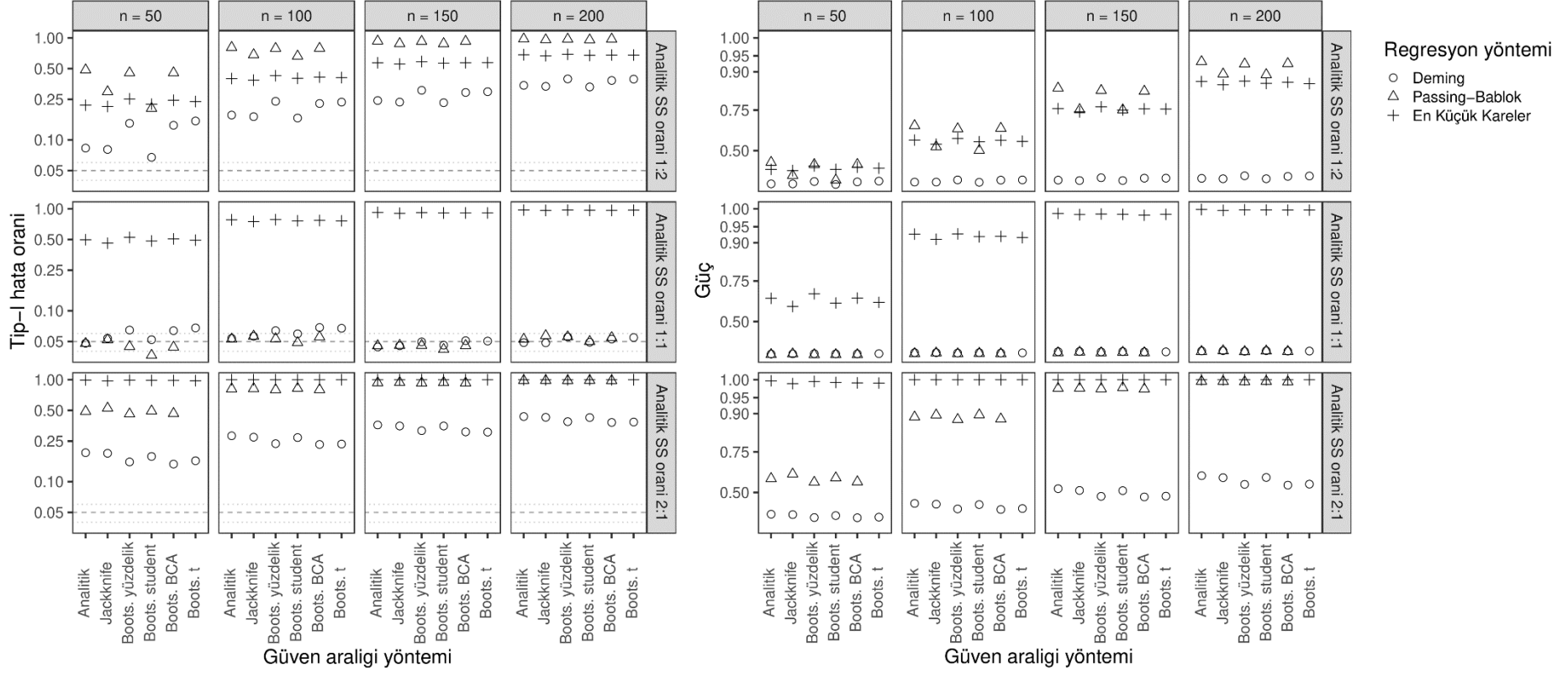
Şekil 4.19. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



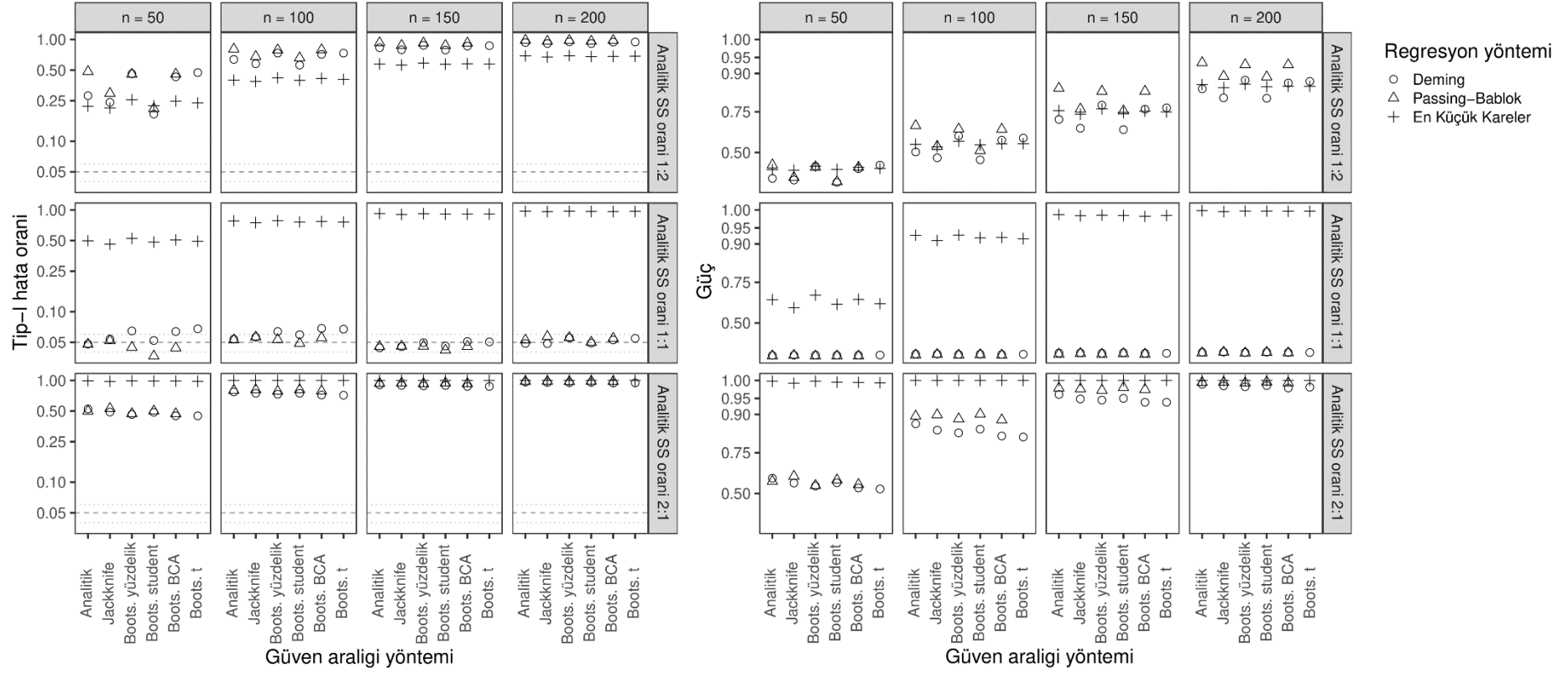
Şekil 4.20. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



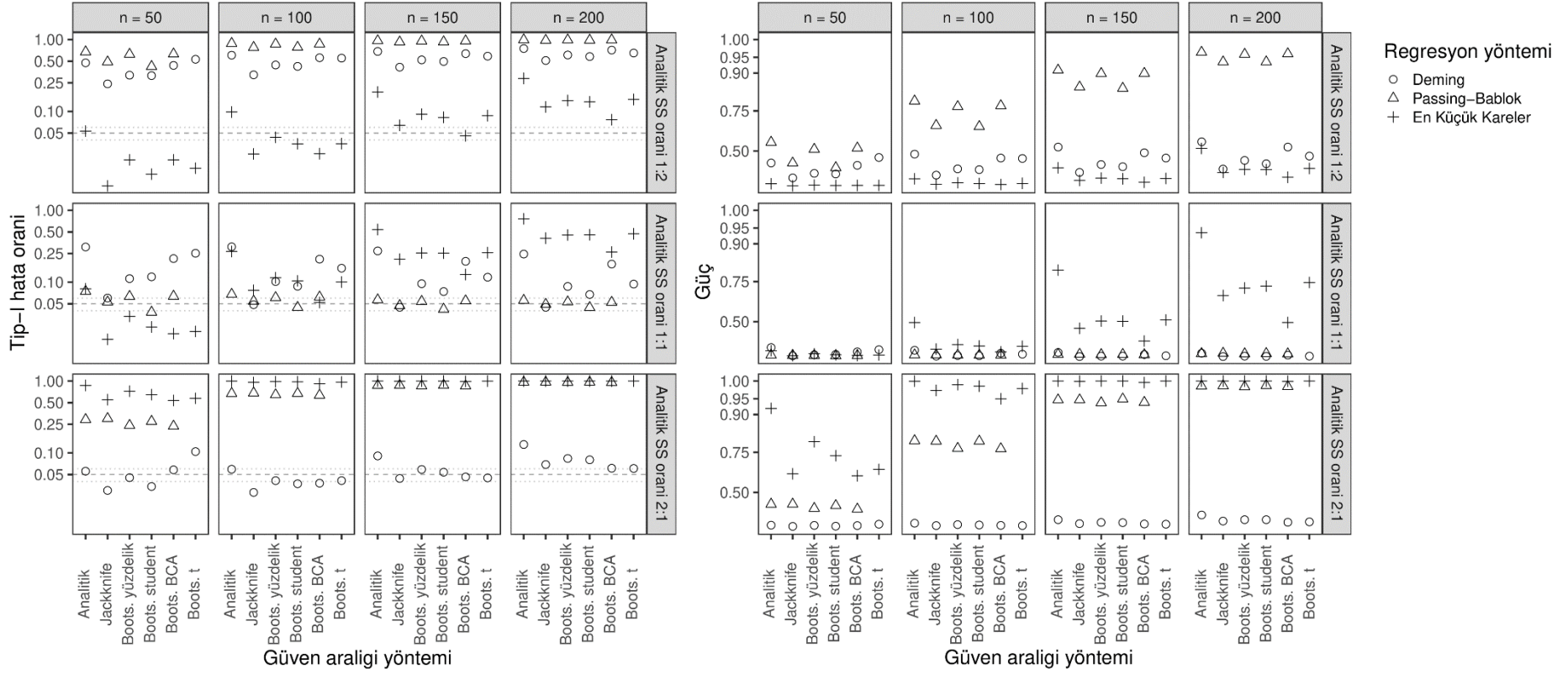
Şekil 4.21. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



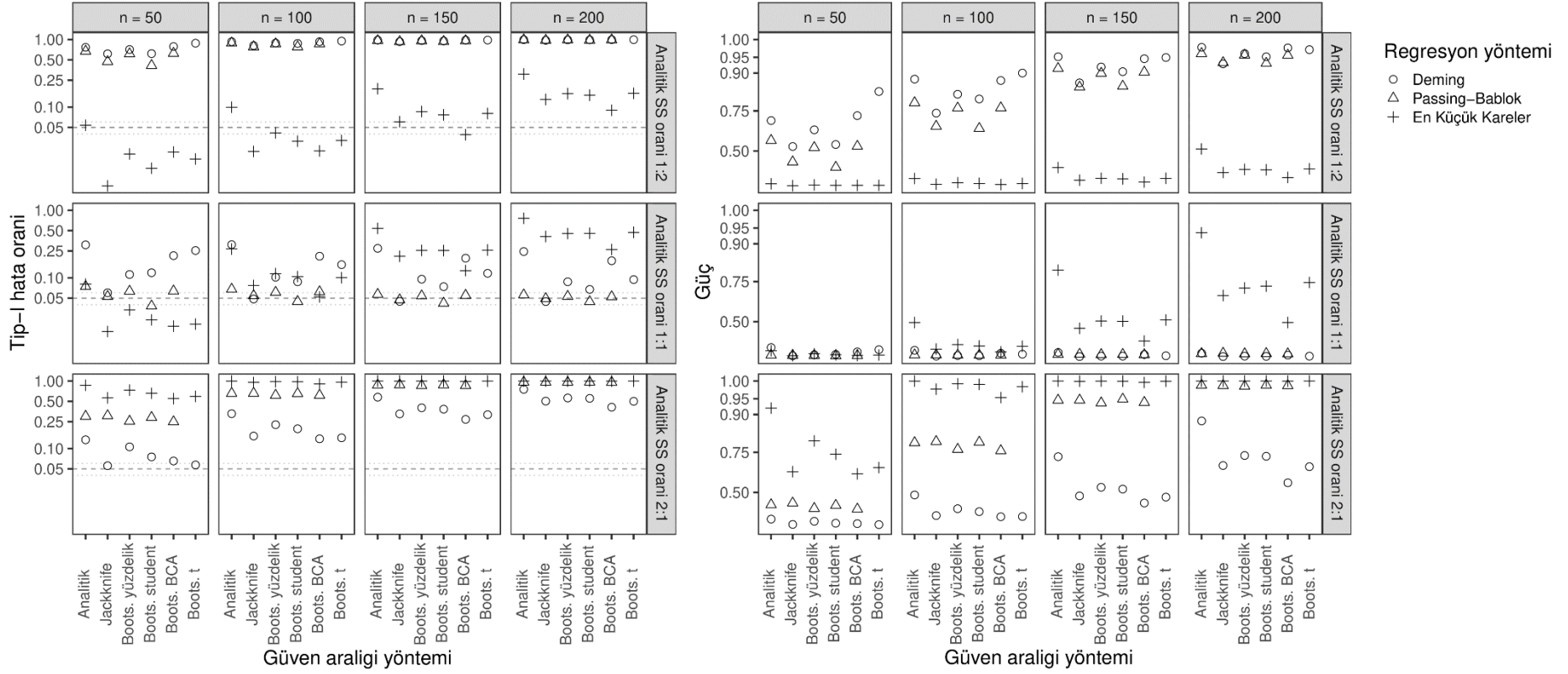
Şekil 4.22. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



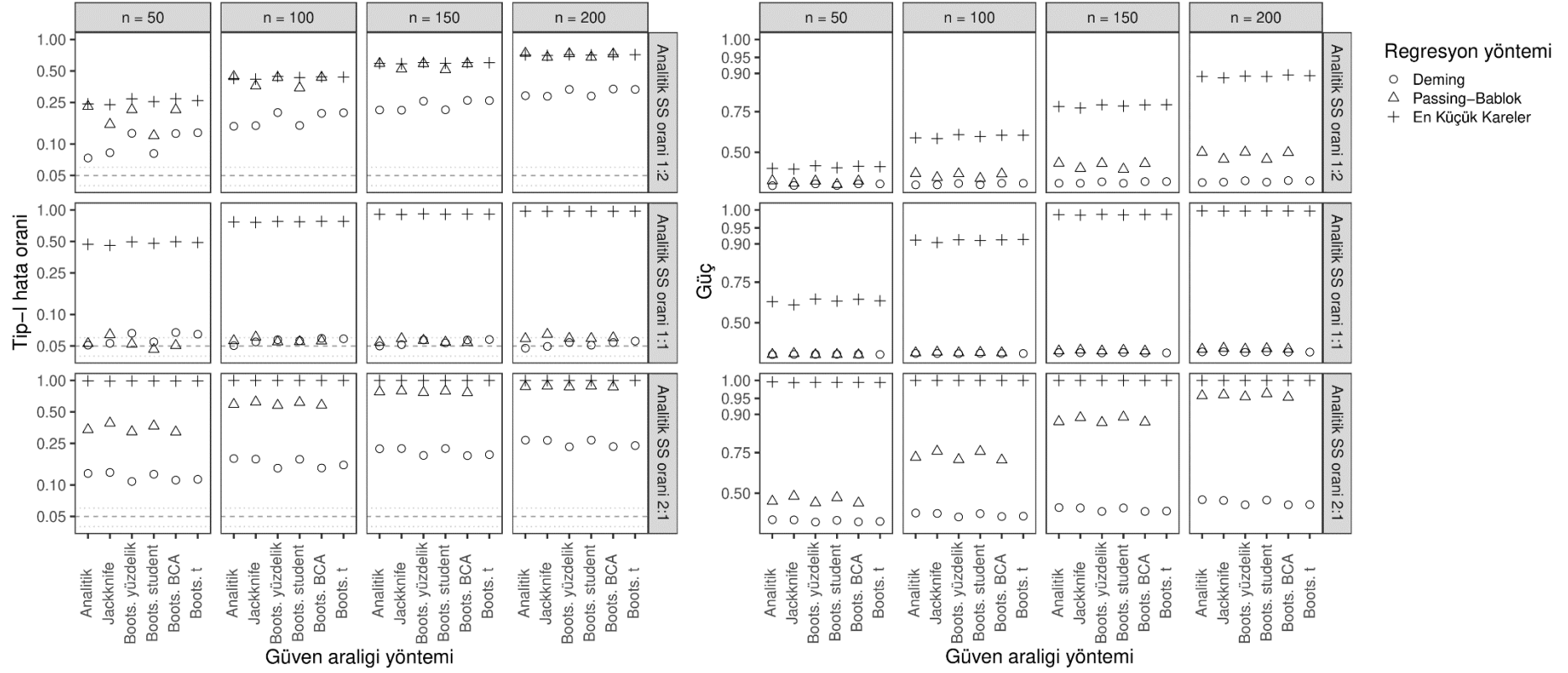
Şekil 4.23. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



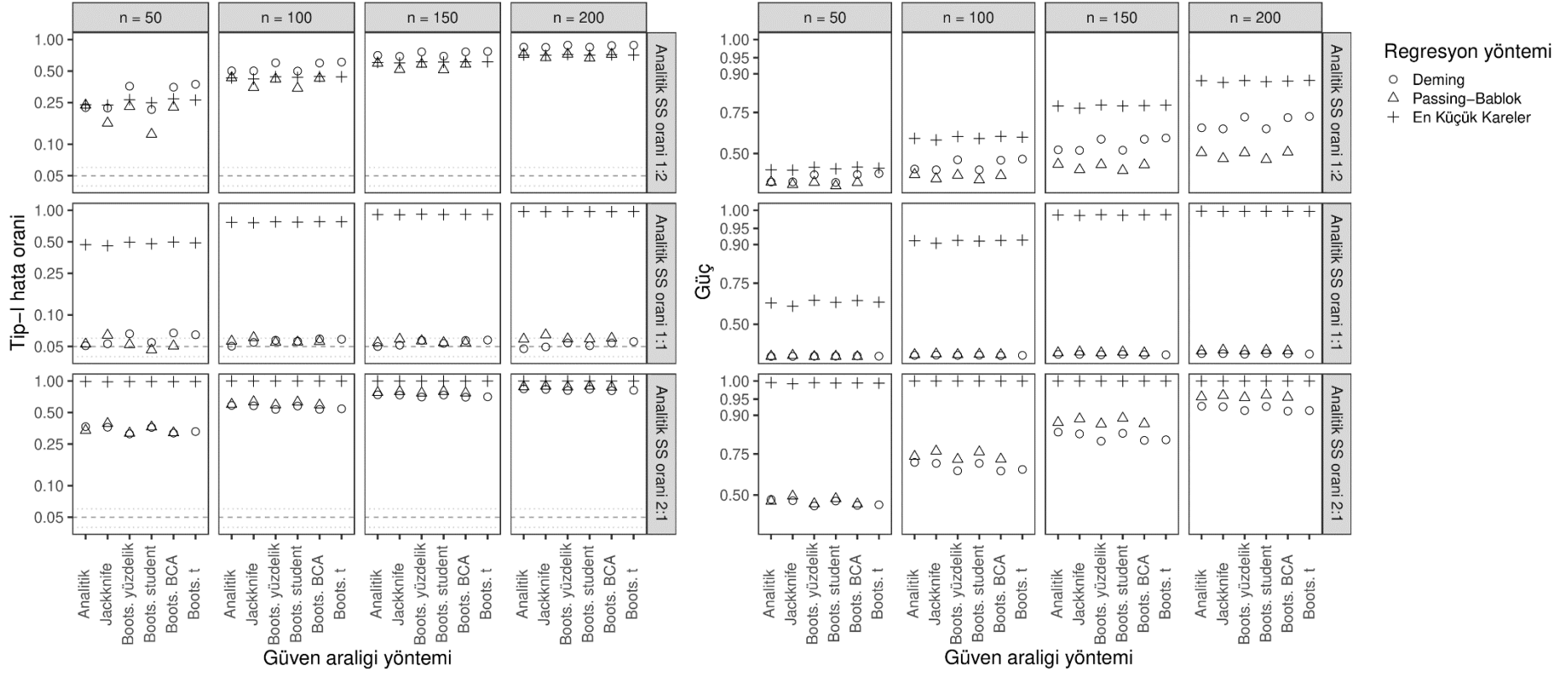
Şekil 4.24. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



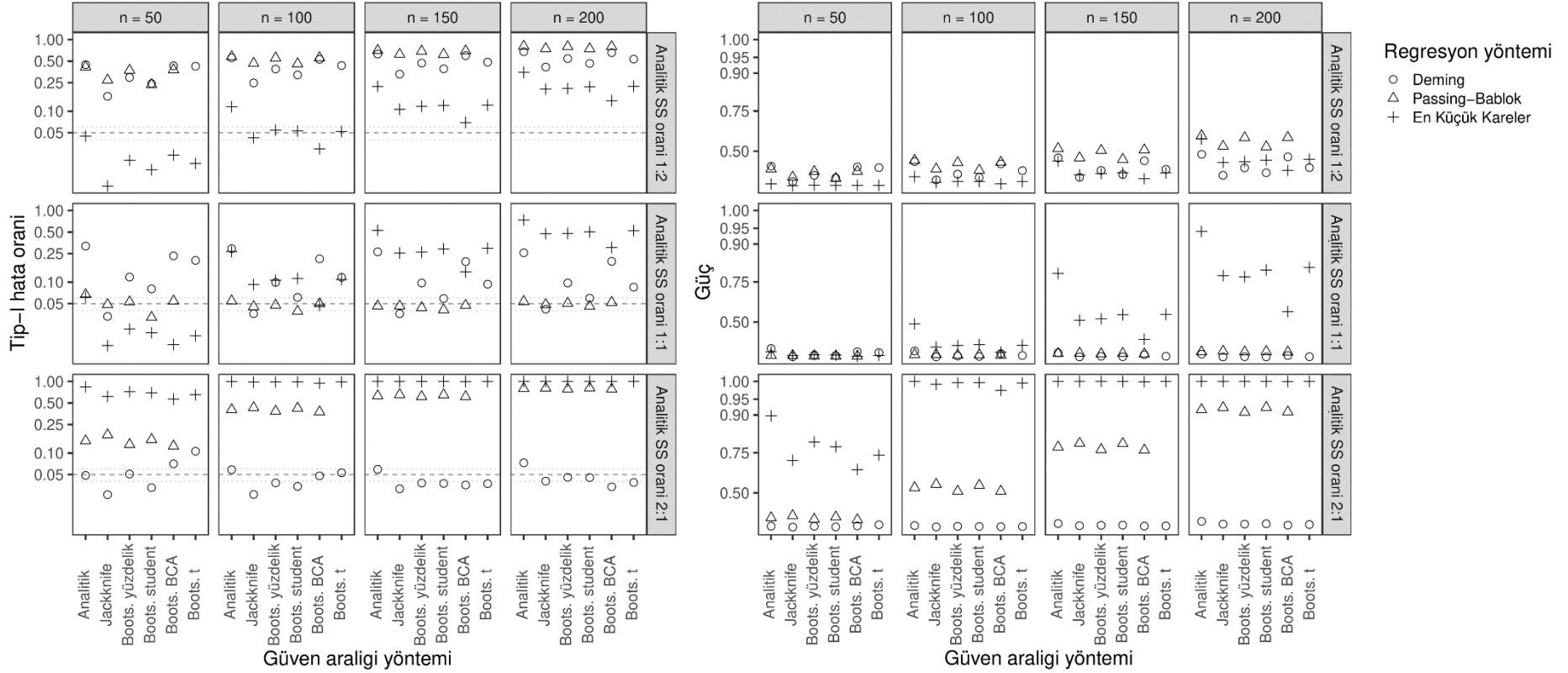
Şekil 4.25. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



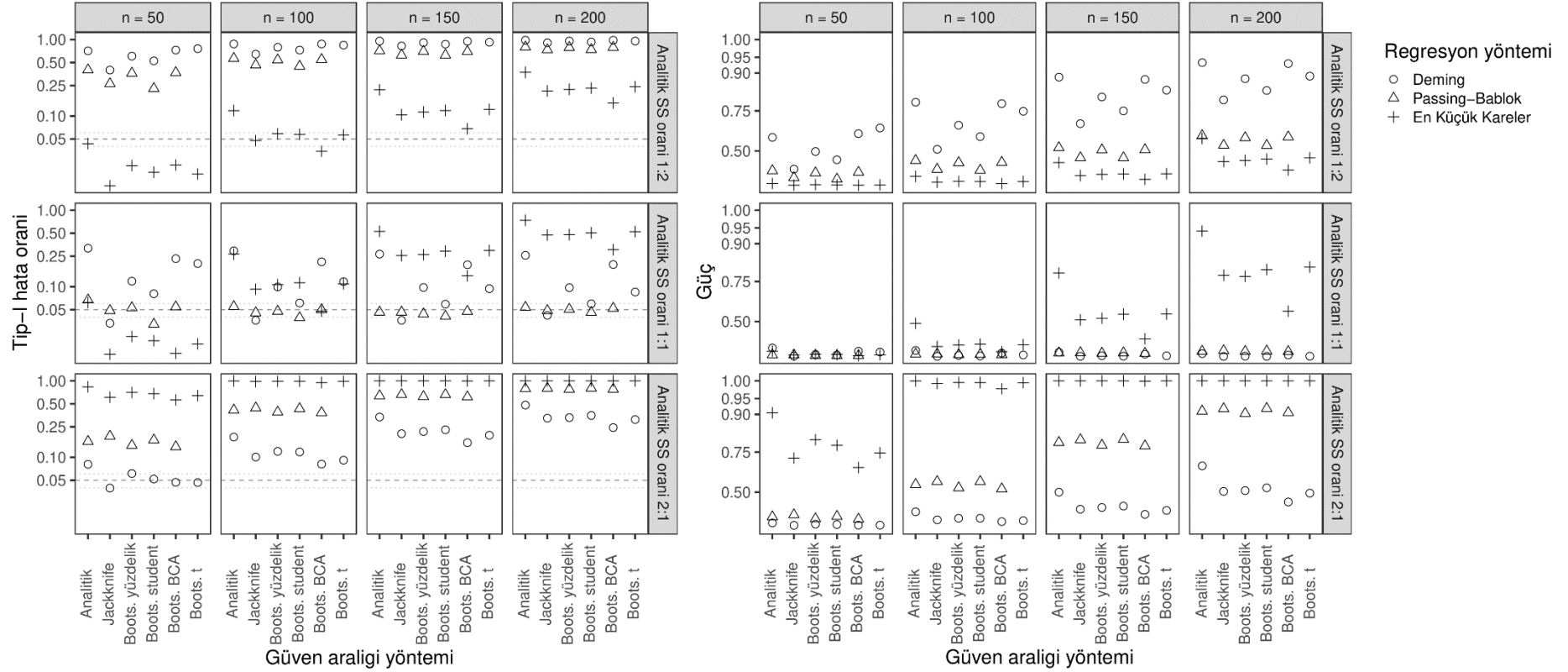
Şekil 4.26. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



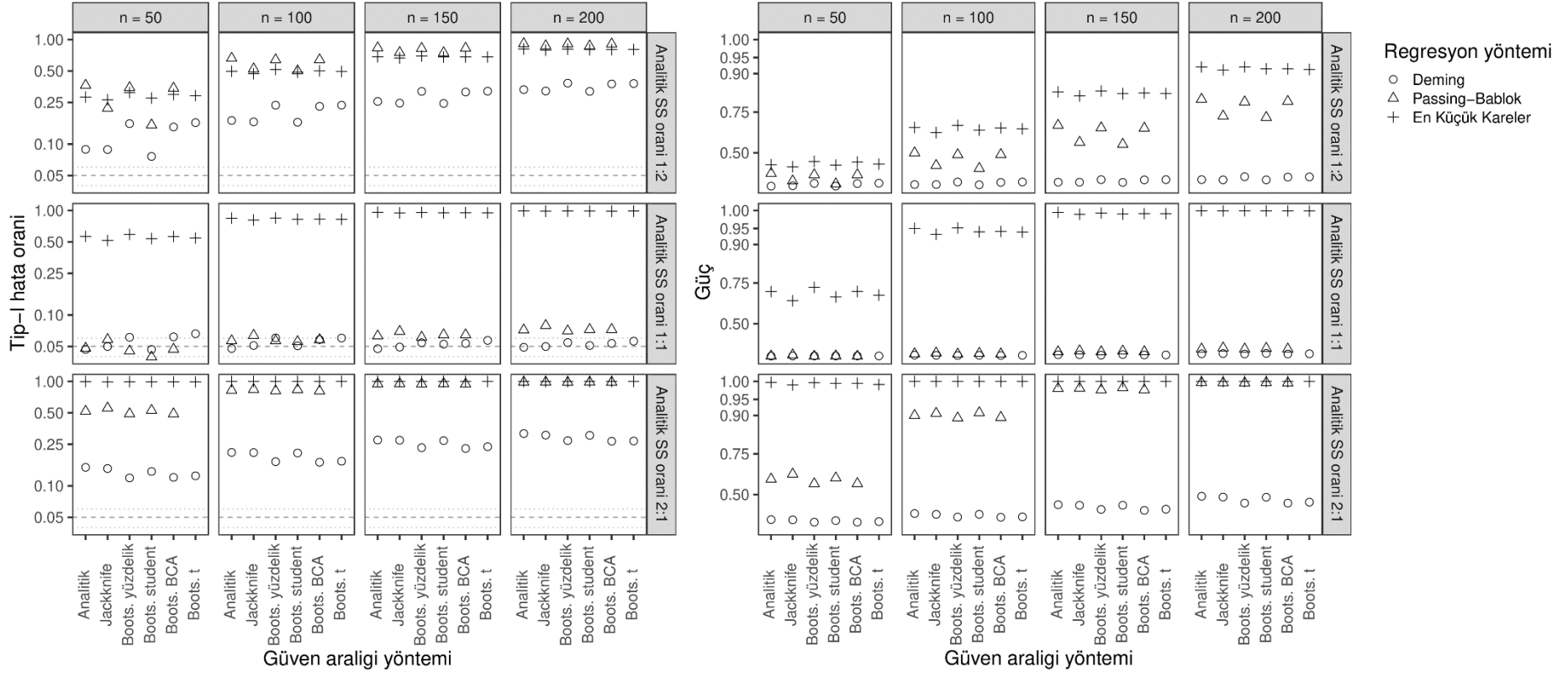
Şekil 4.27. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



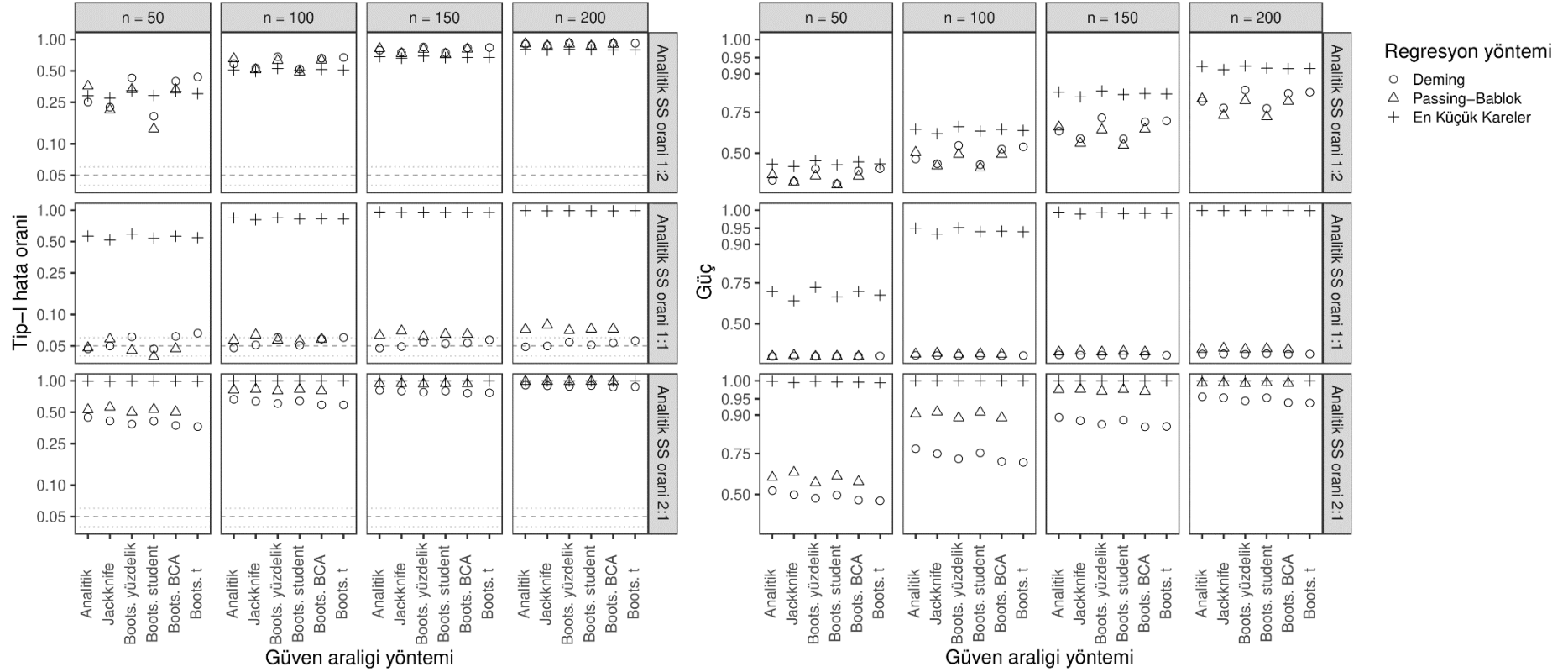
Şekil 4.28. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



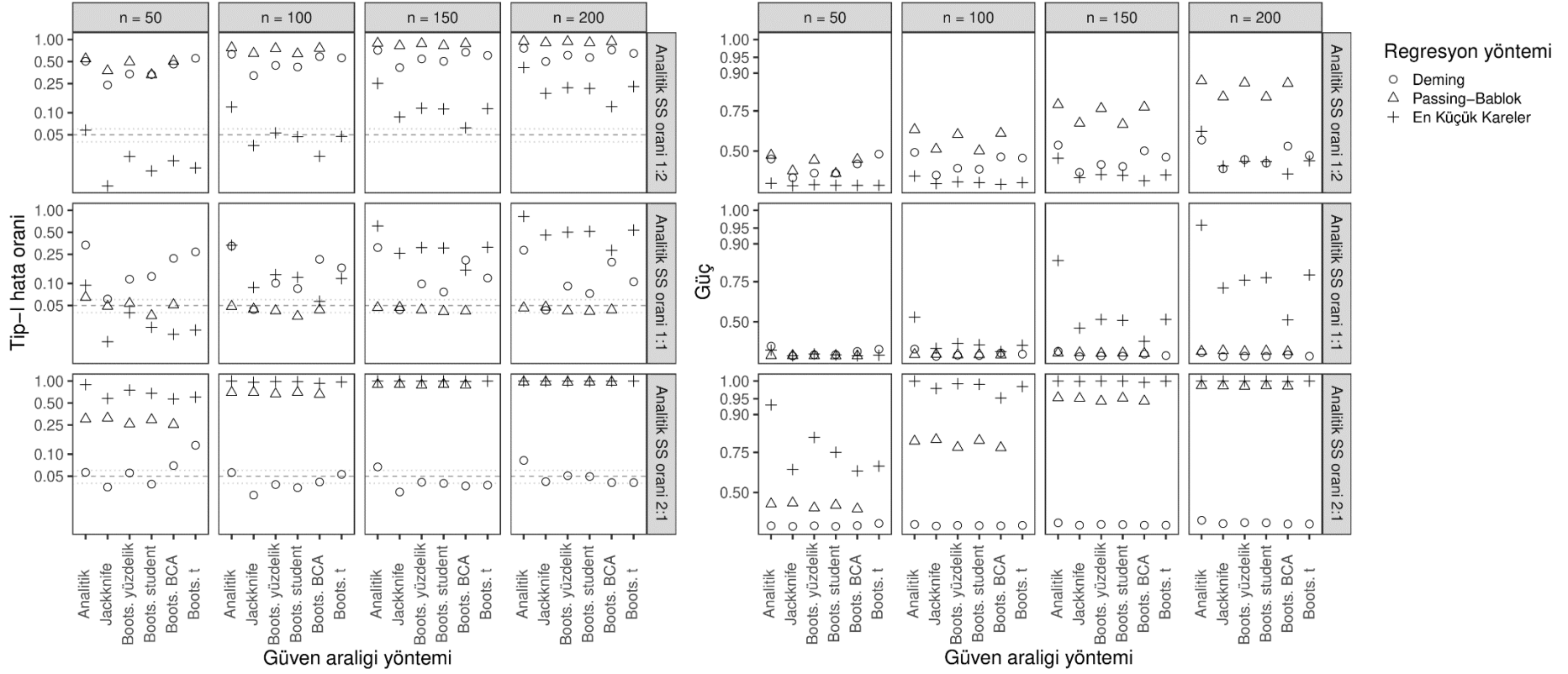
Şekil 4.29. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



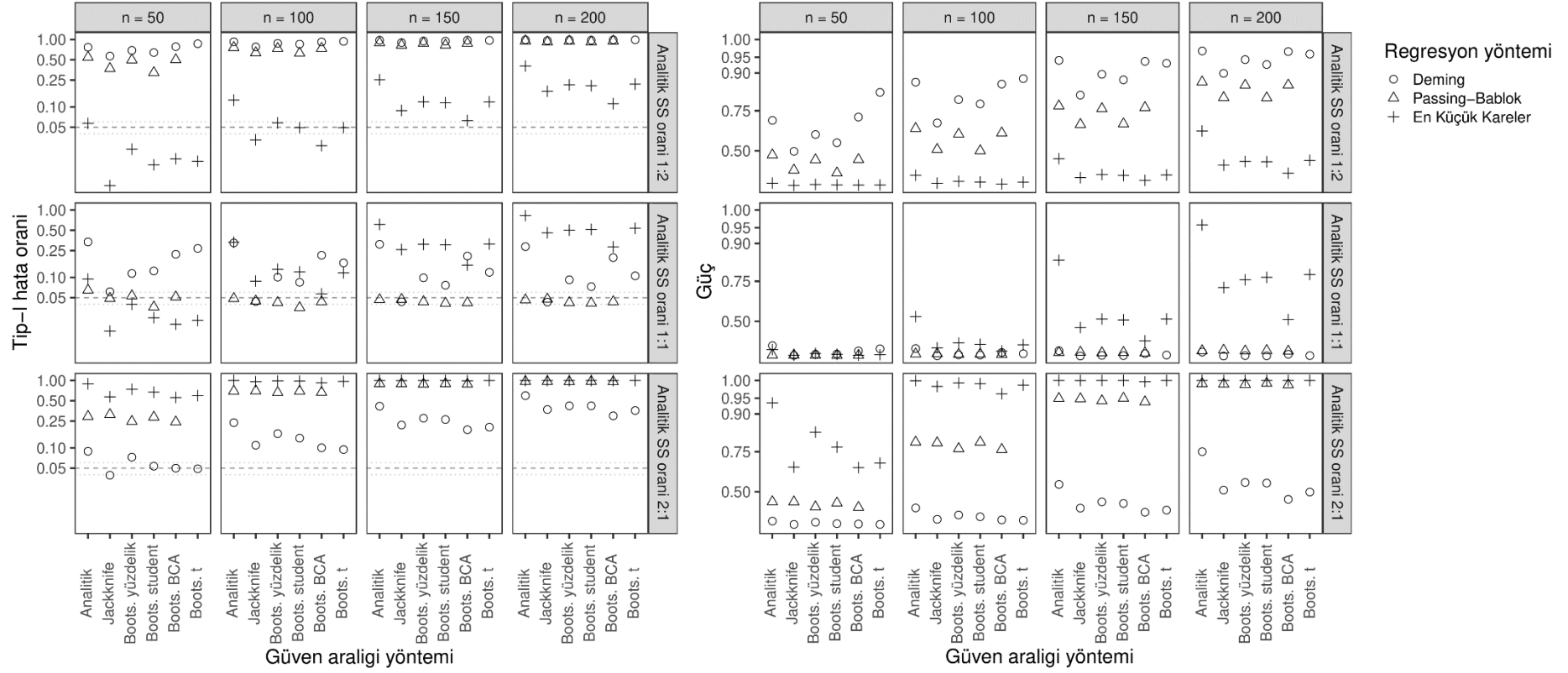
Şekil 4.30. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



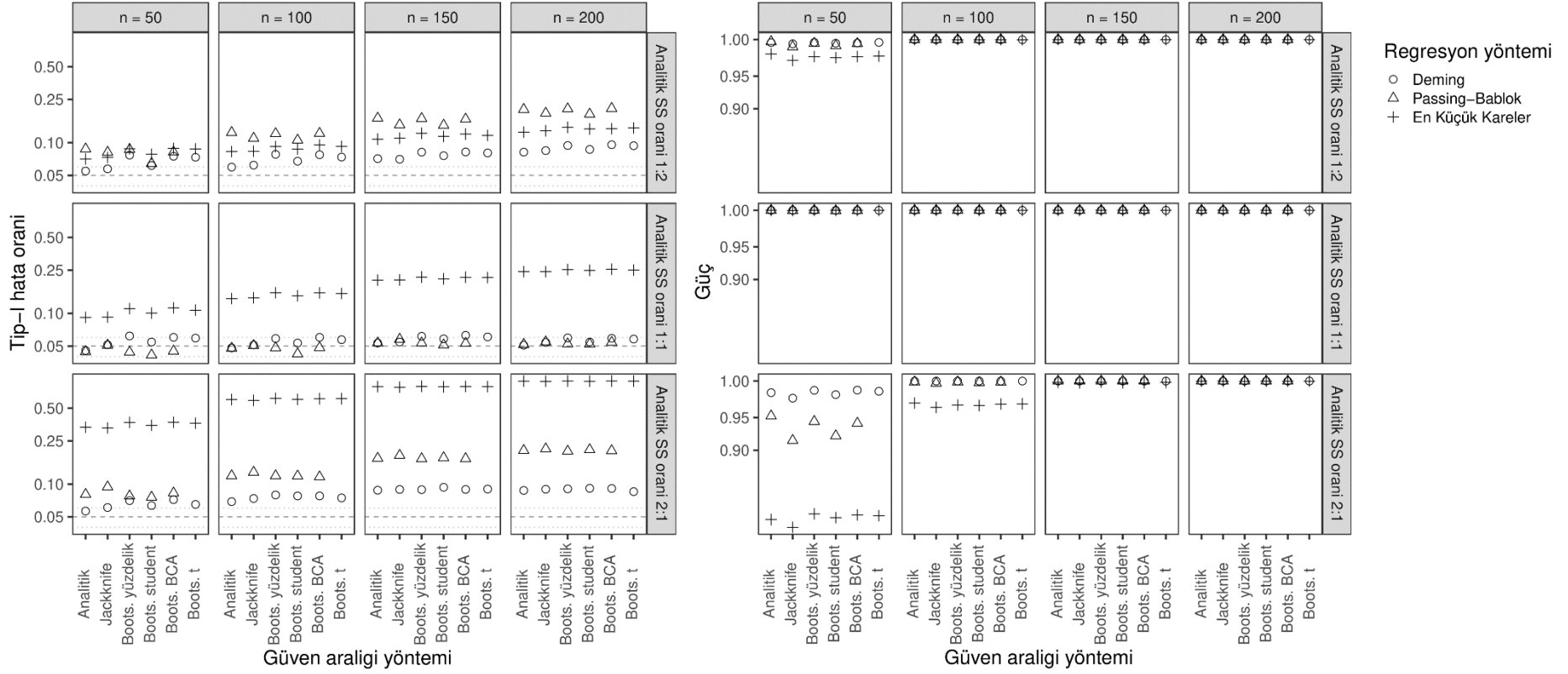
Şekil 4.31. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)

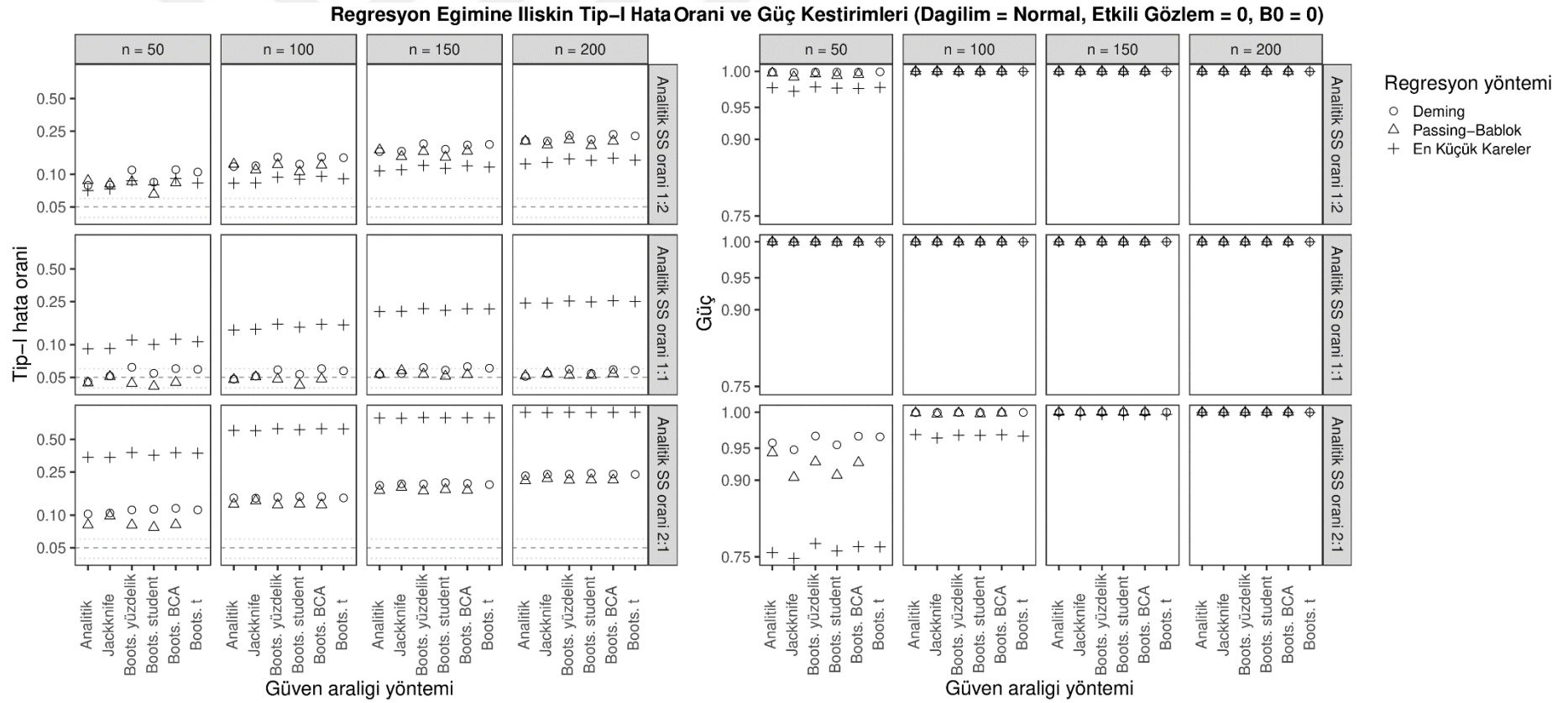


Şekil 4.32. Elektrolit verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Eğimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)

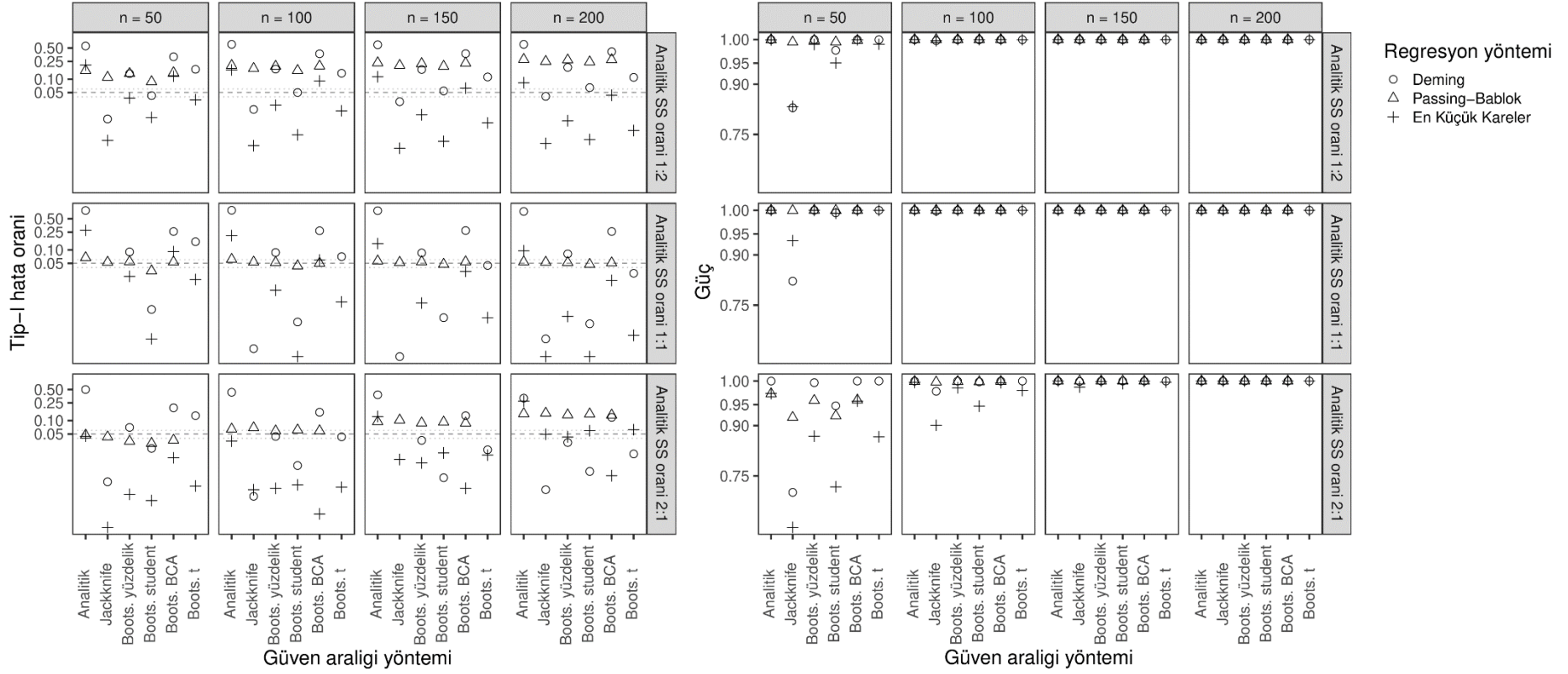


Şekil 4.33. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

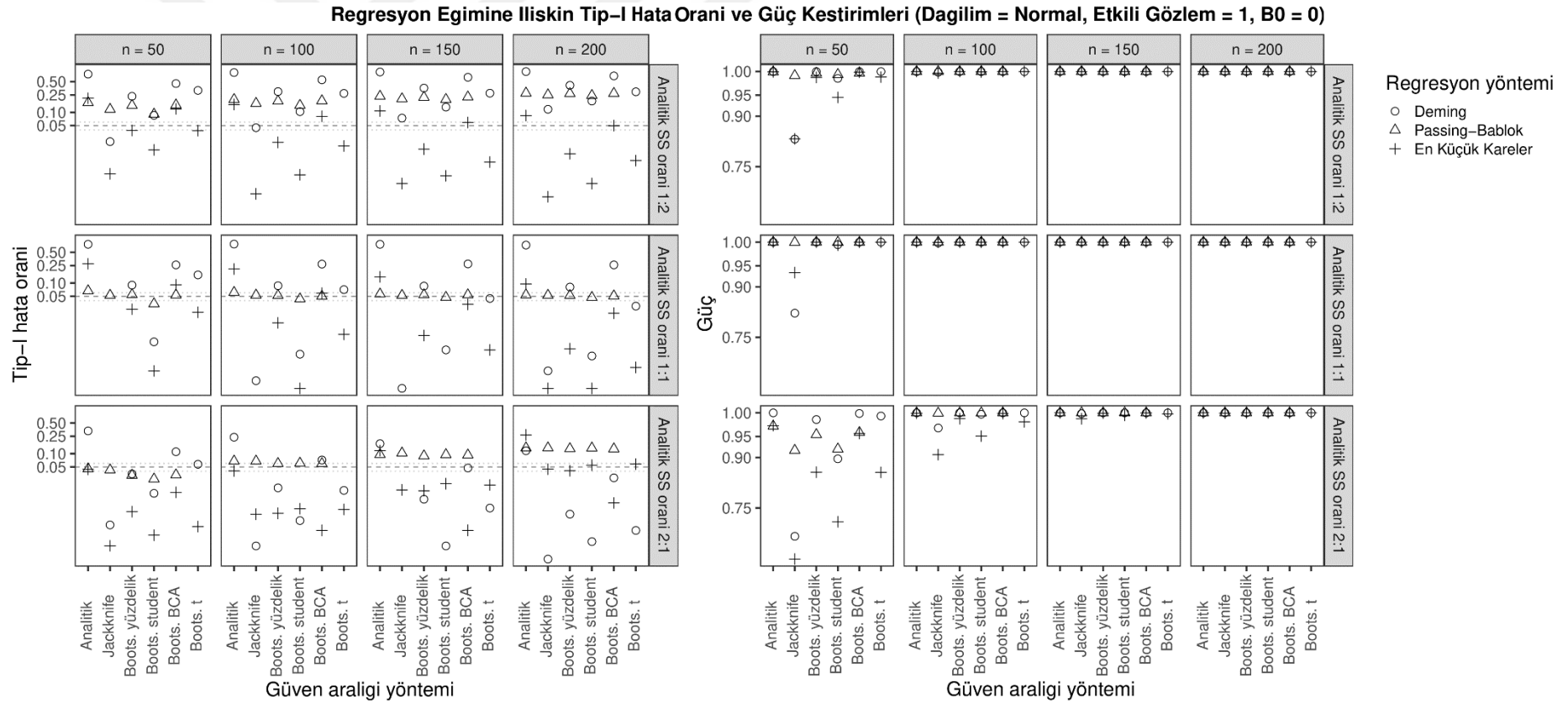


Şekil 4.34. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Eğimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)

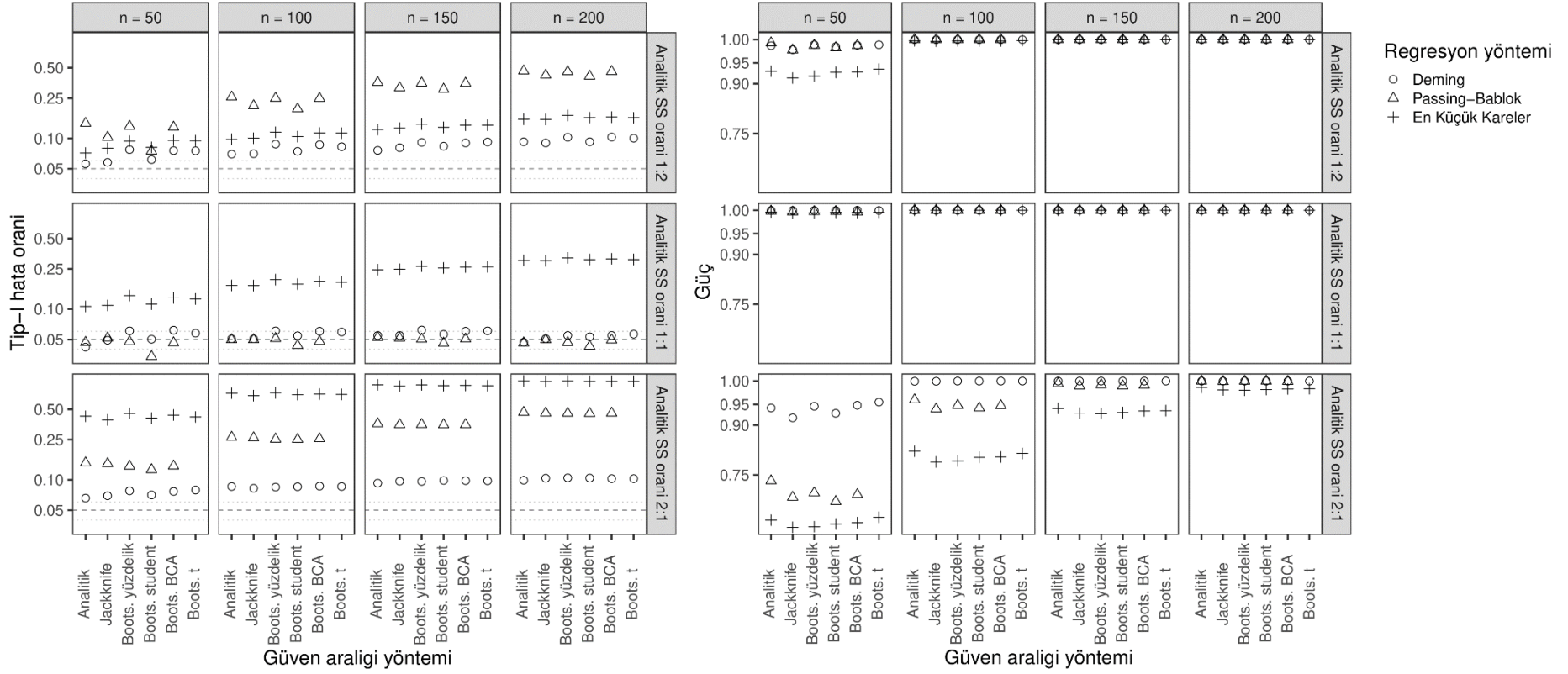


Şekil 4.35. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği



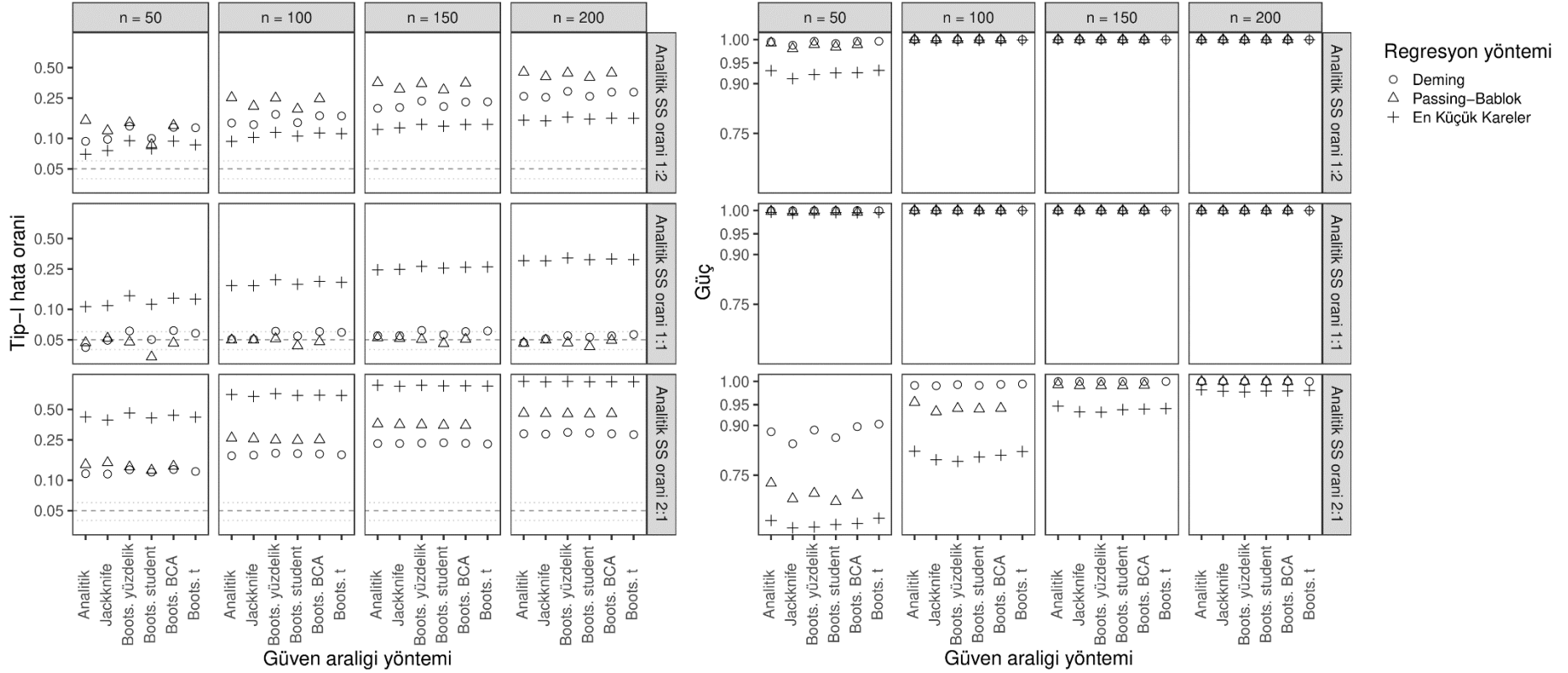
Şekil 4.36. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



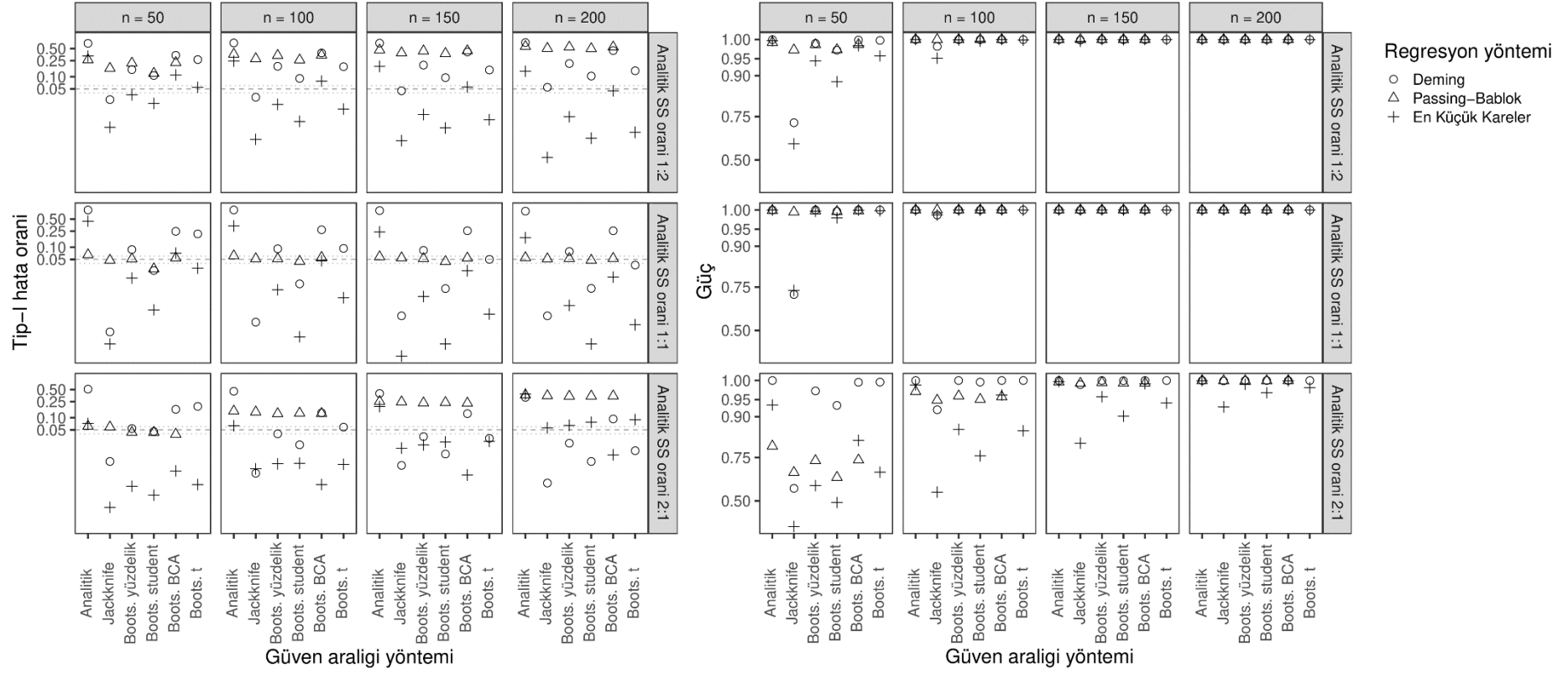
Şekil 4.37. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



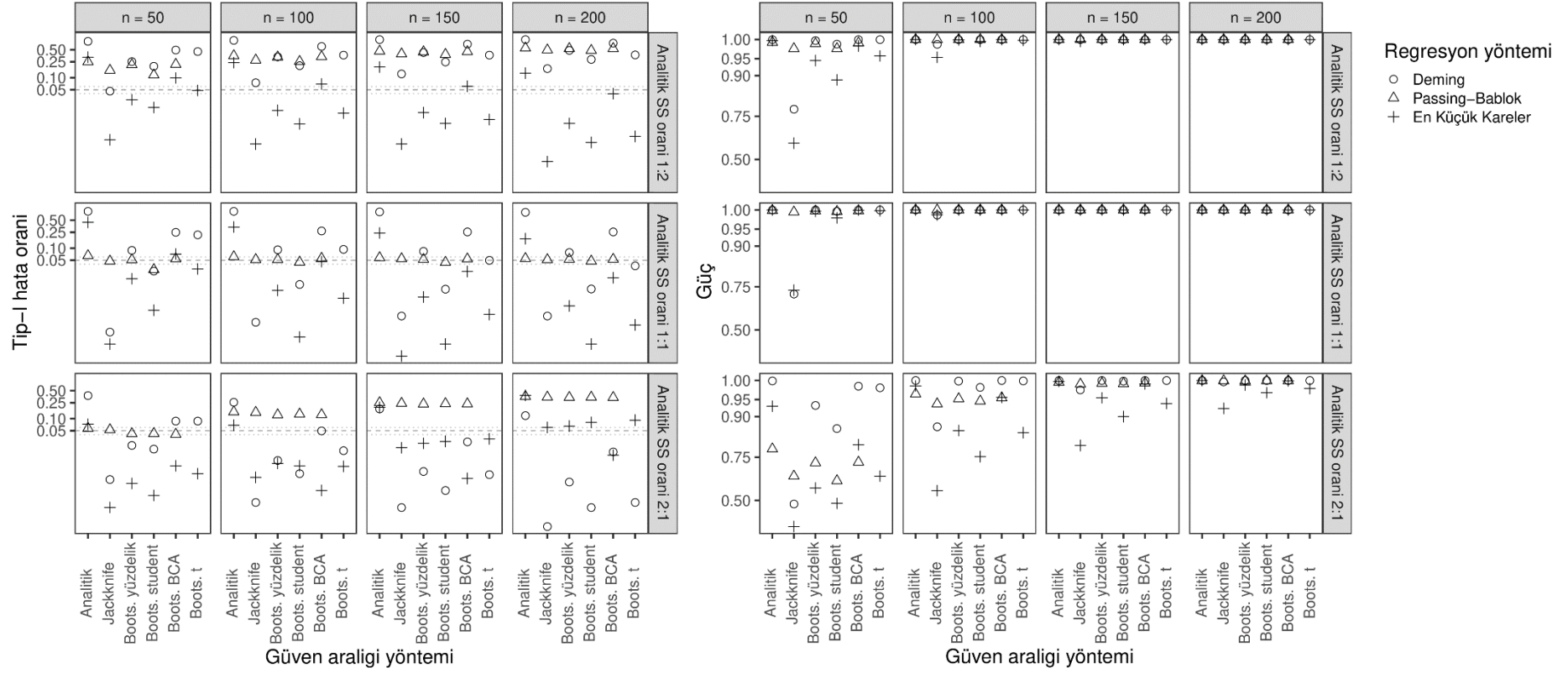
Şekil 4.38. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



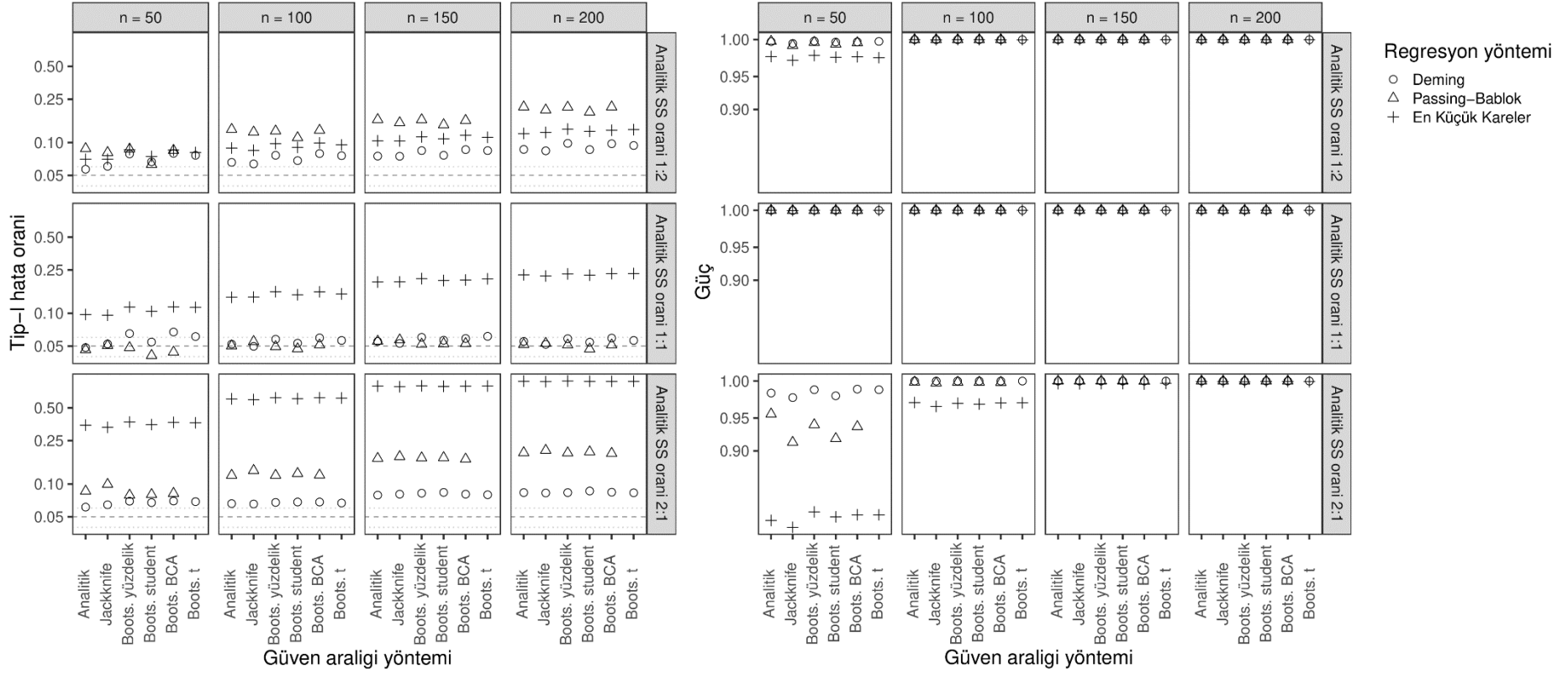
Şekil 4.39. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



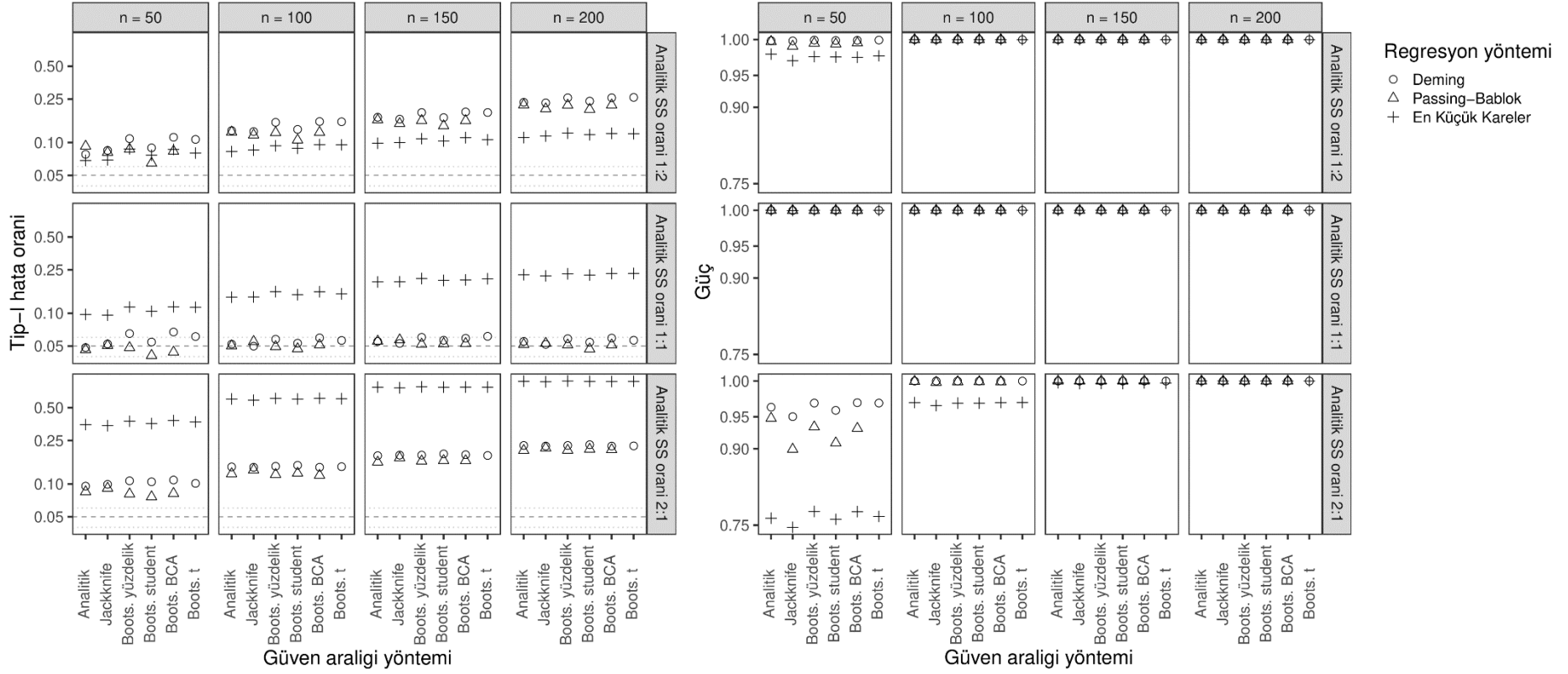
Şekil 4.40. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



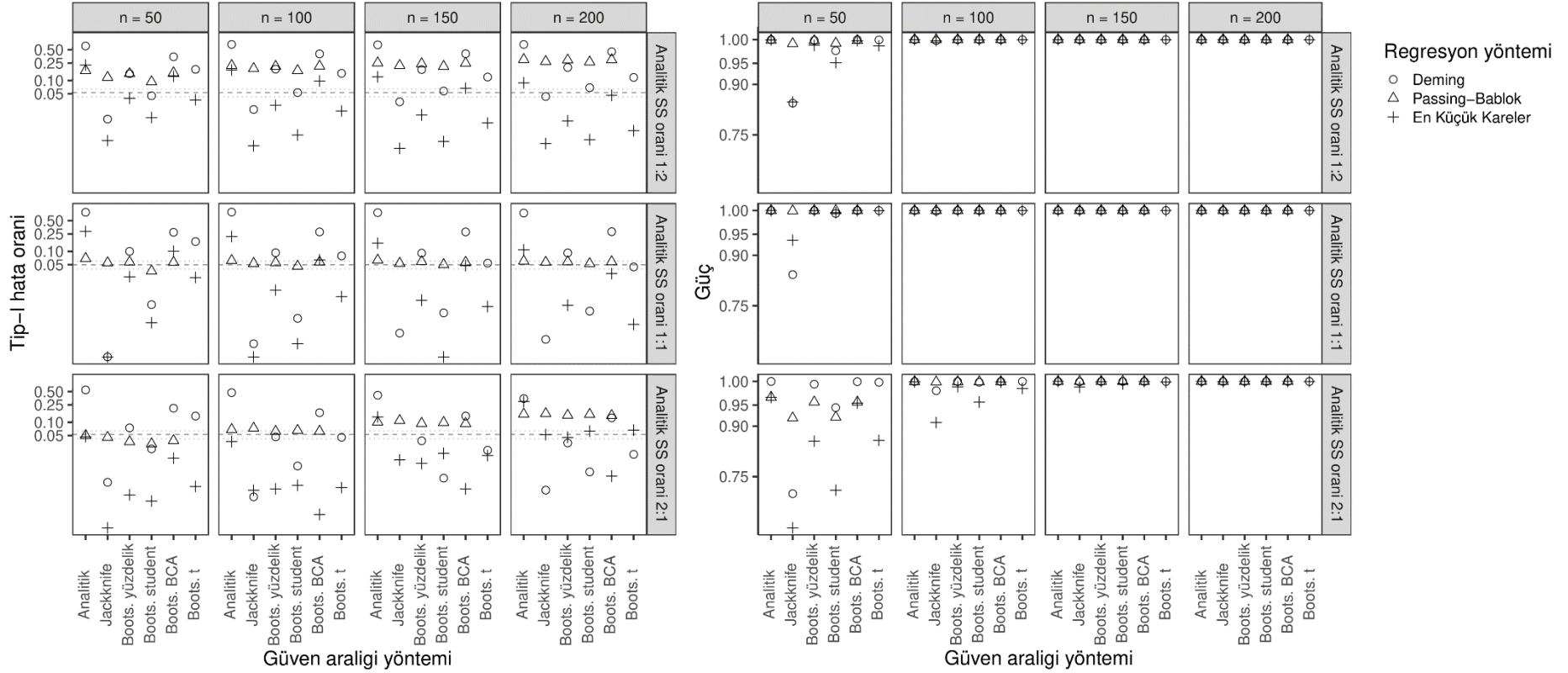
Şekil 4.41. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)

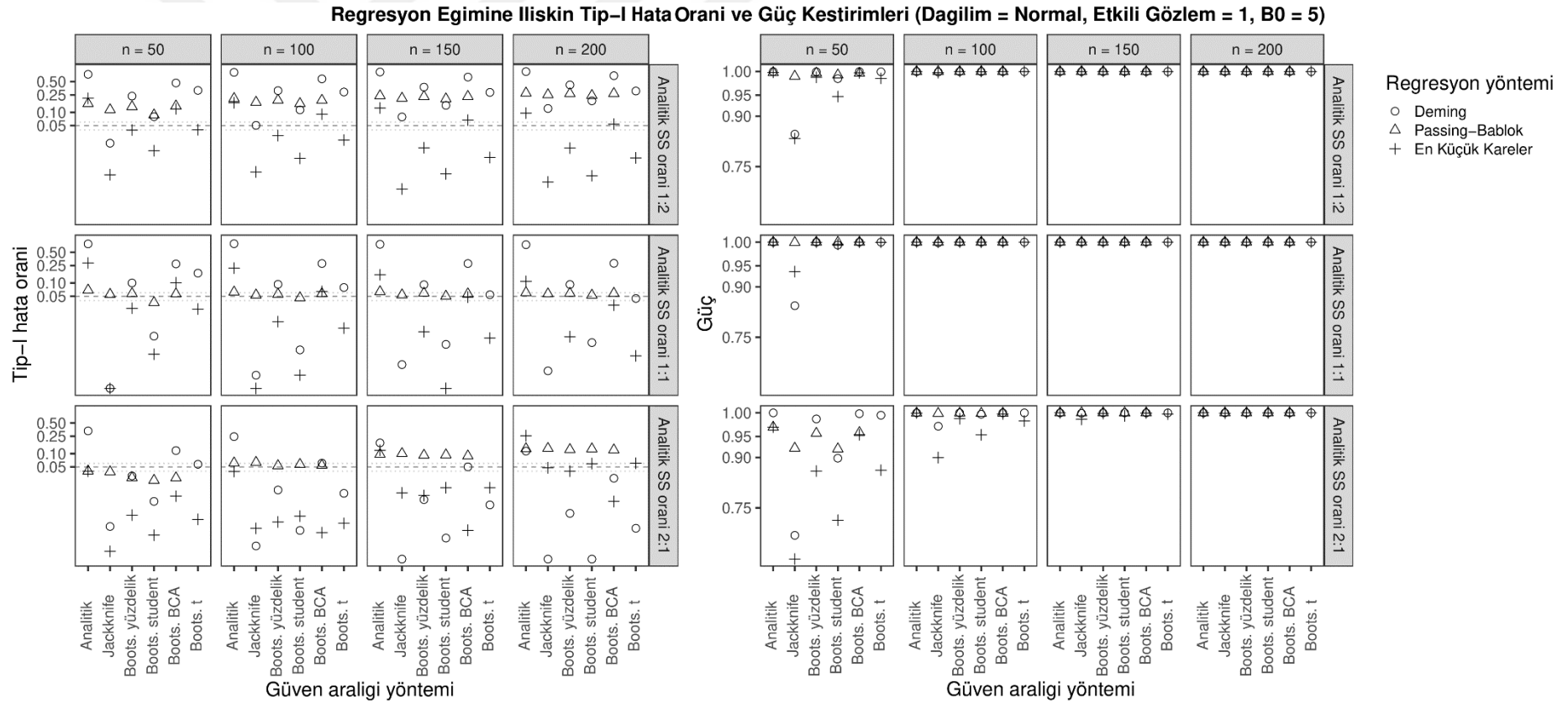


Şekil 4.42. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

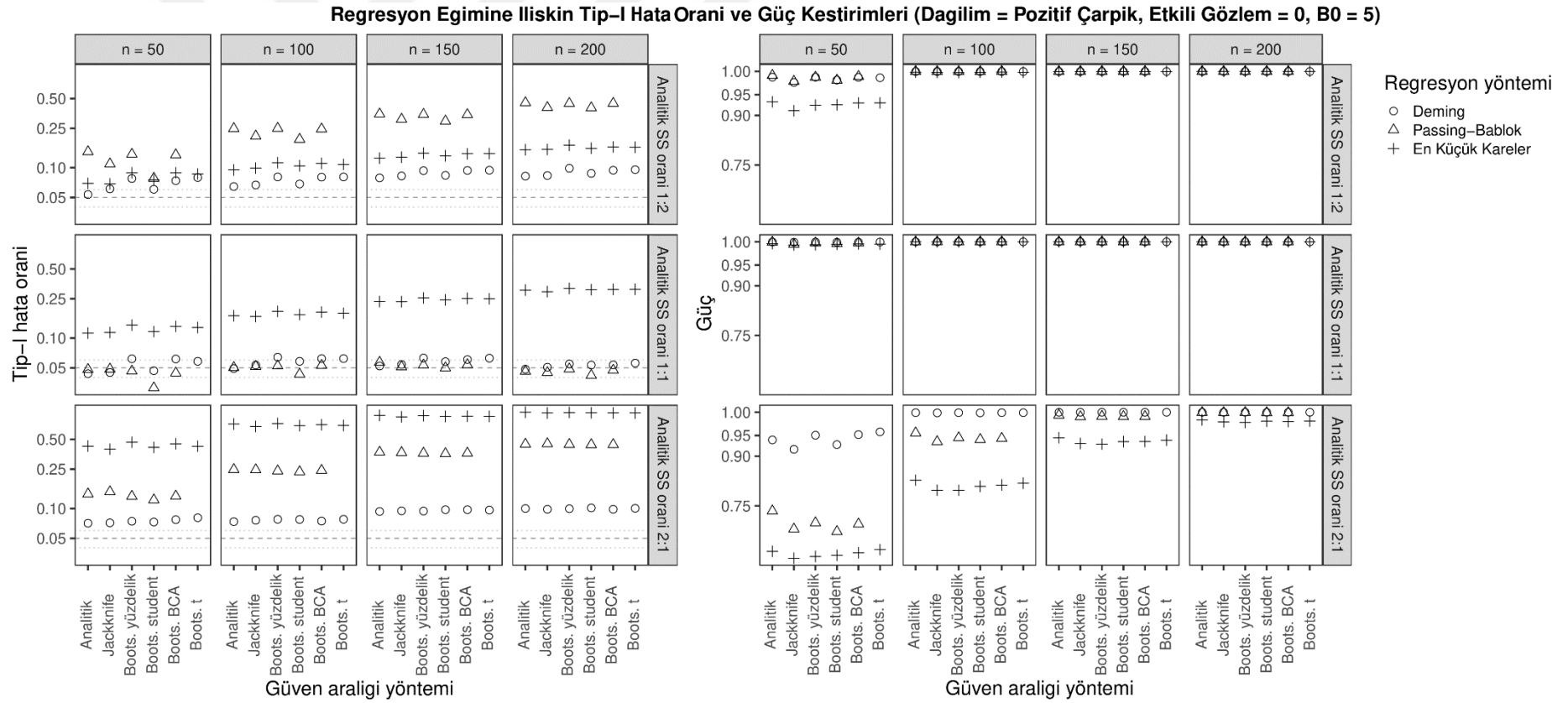
Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



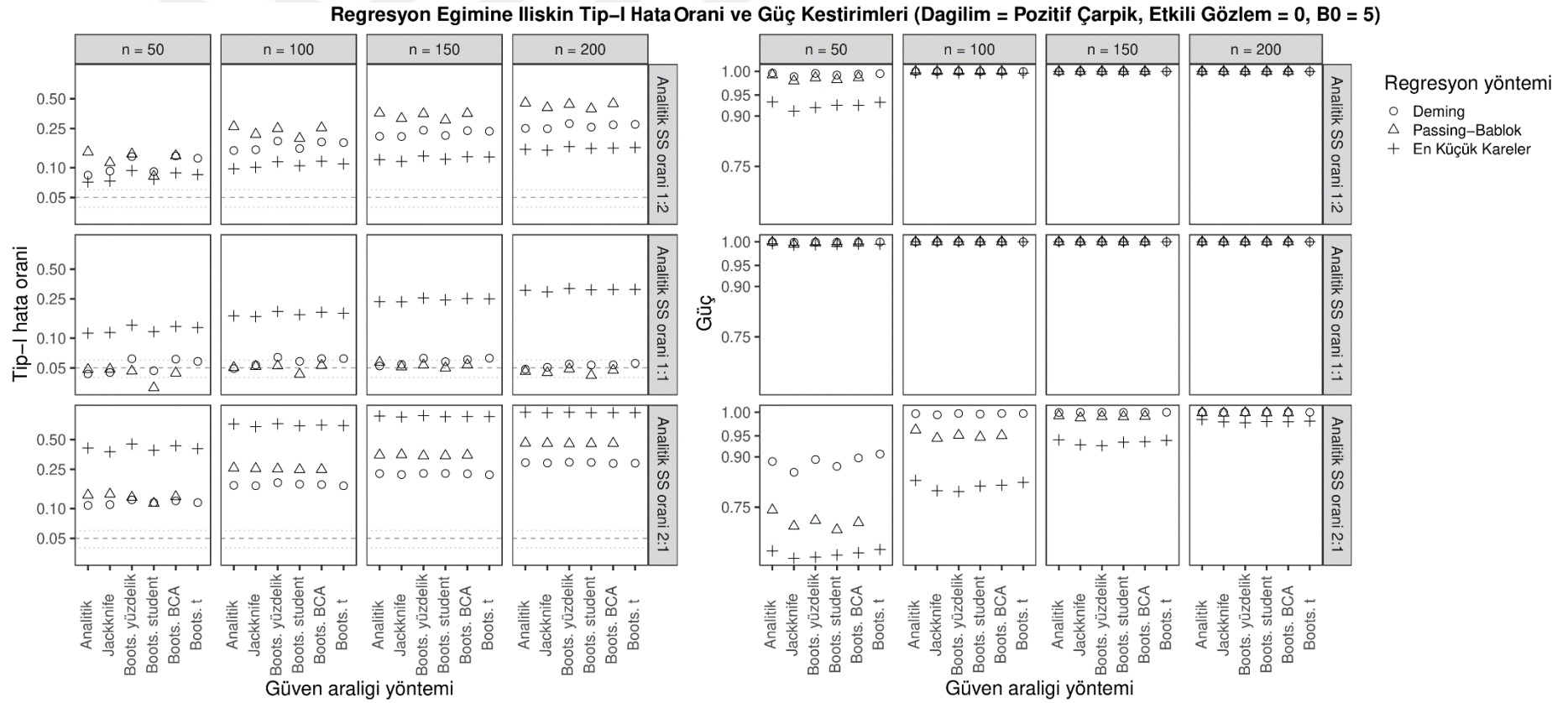
Şekil 4.43. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği



Şekil 4.44. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

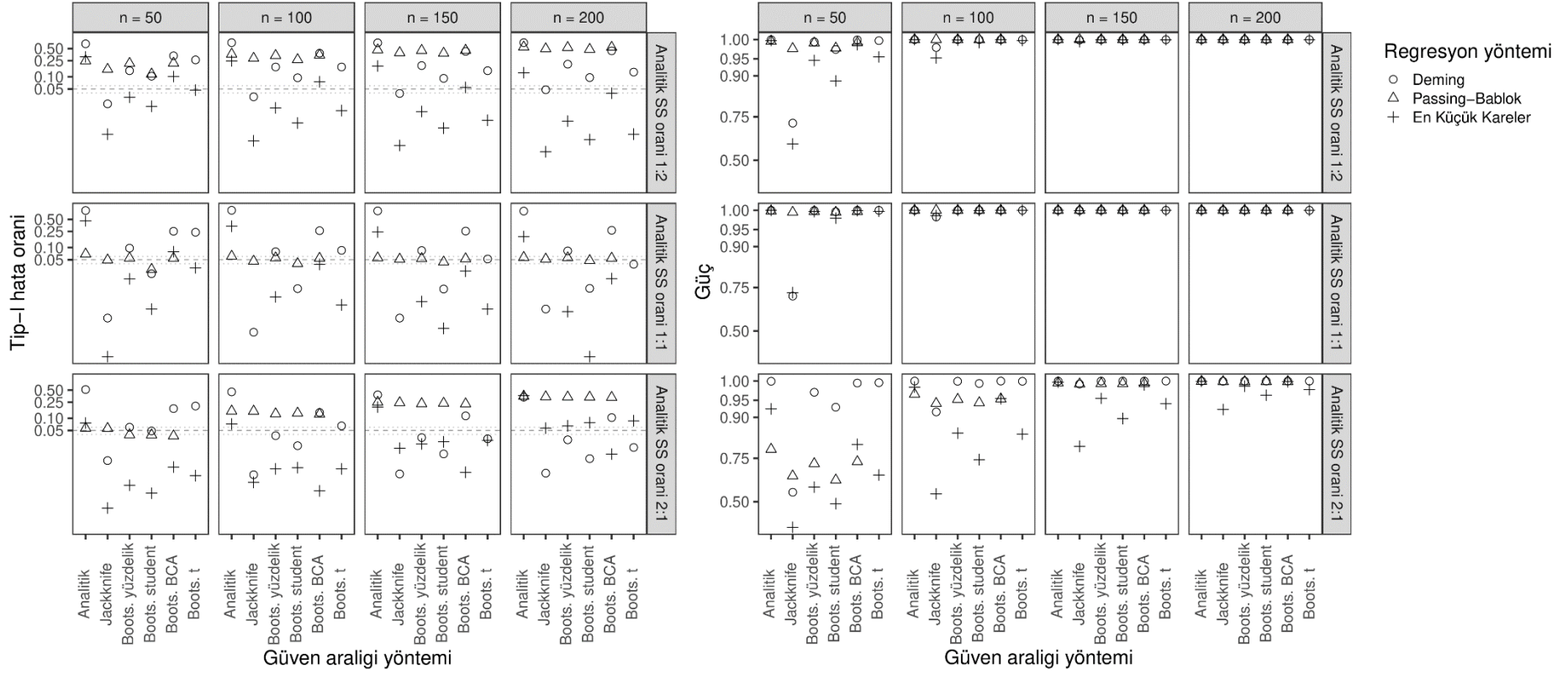


Şekil 4.45. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği



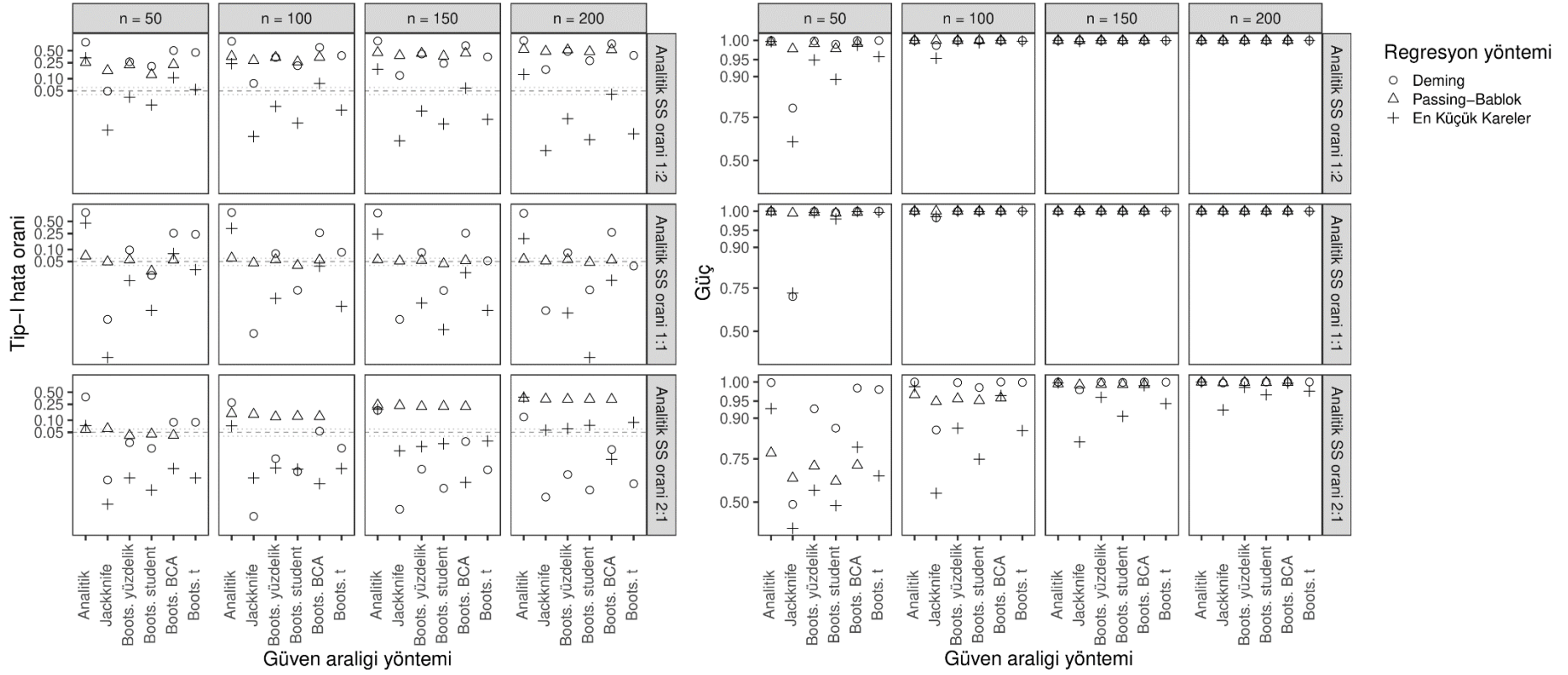
Şekil 4.46. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



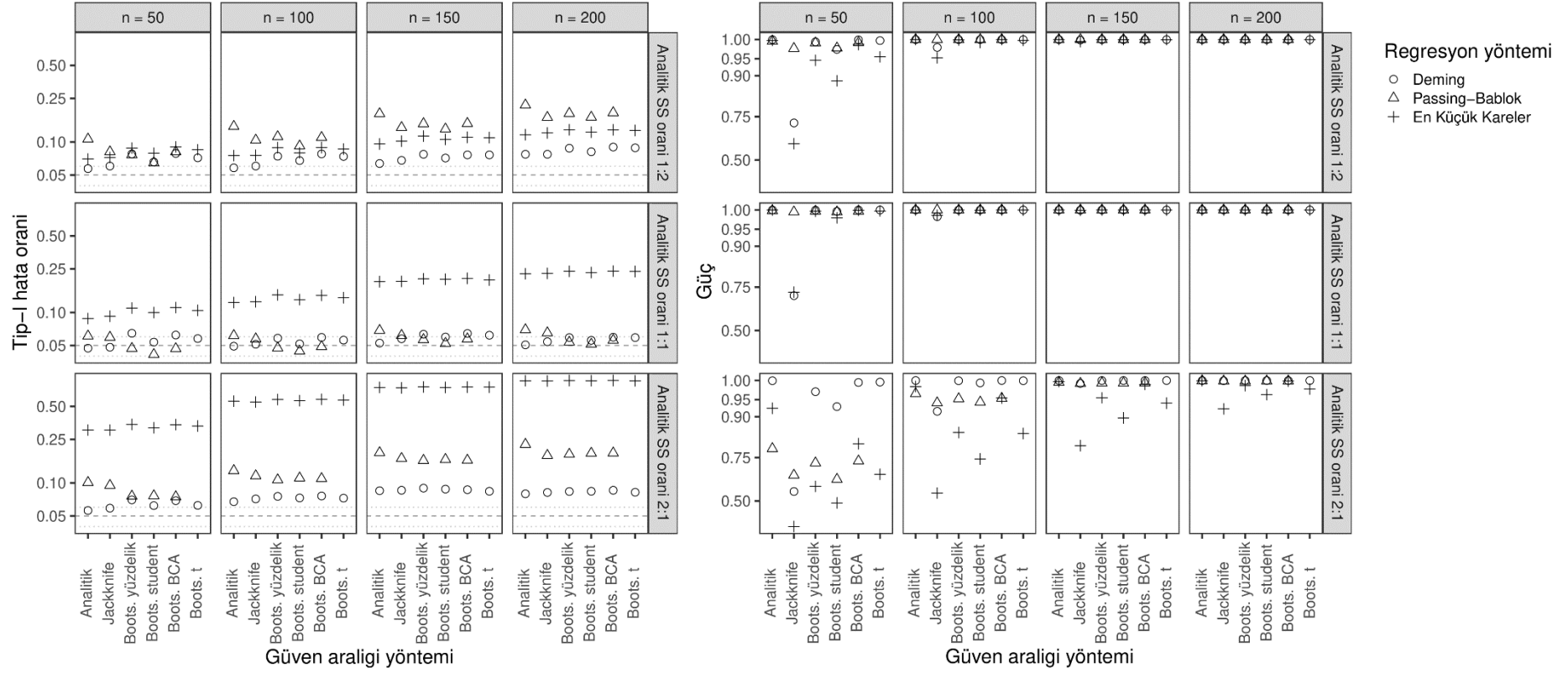
Şekil 4.47. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)

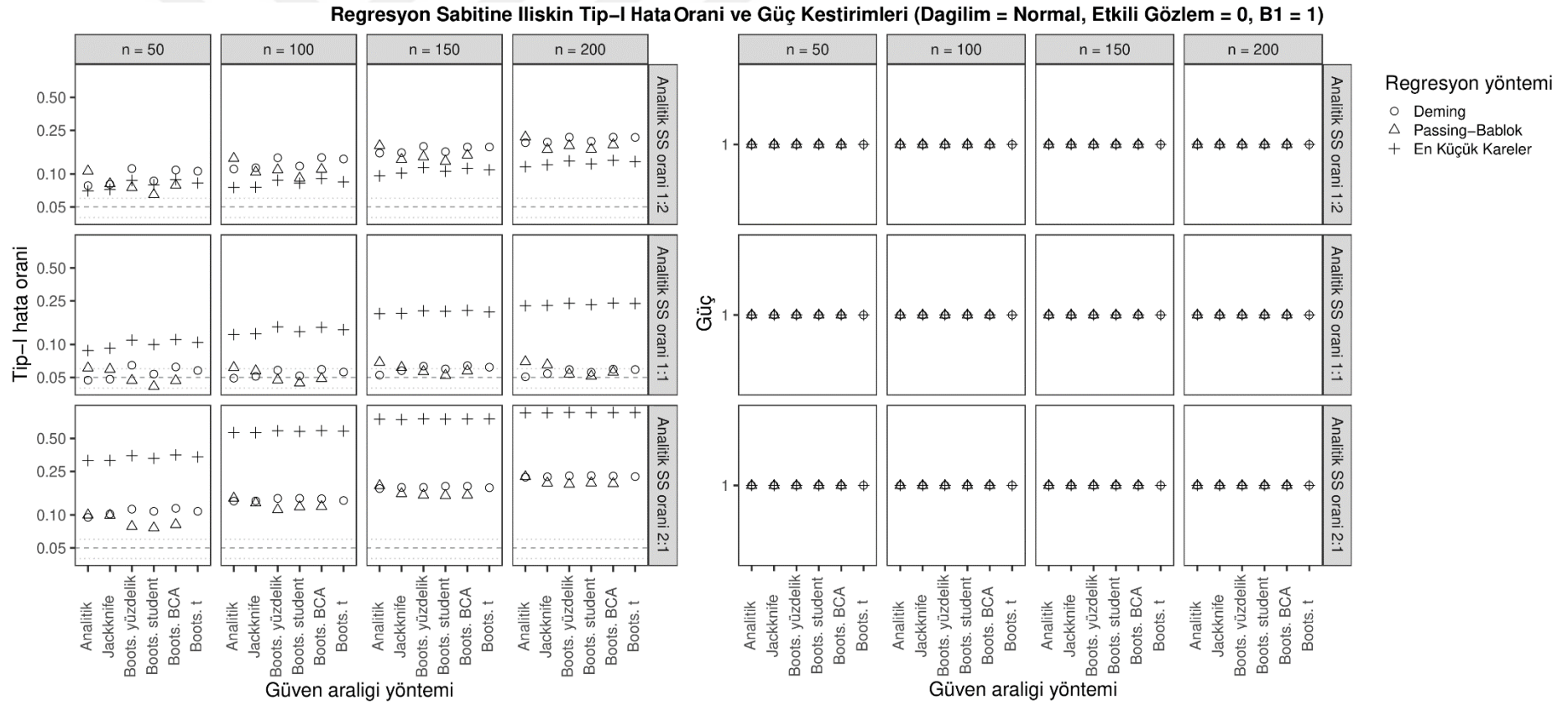


Şekil 4.48. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)

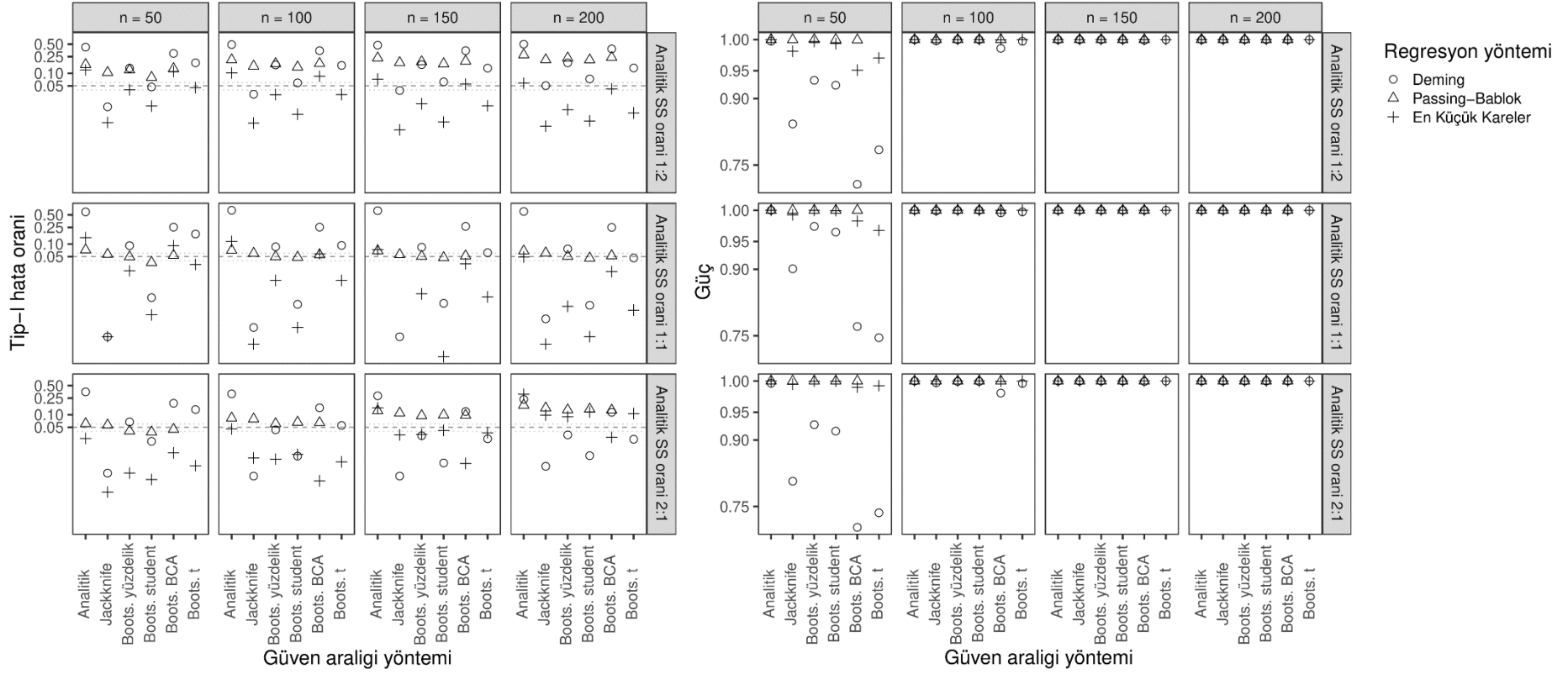


Şekil 4.49. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği



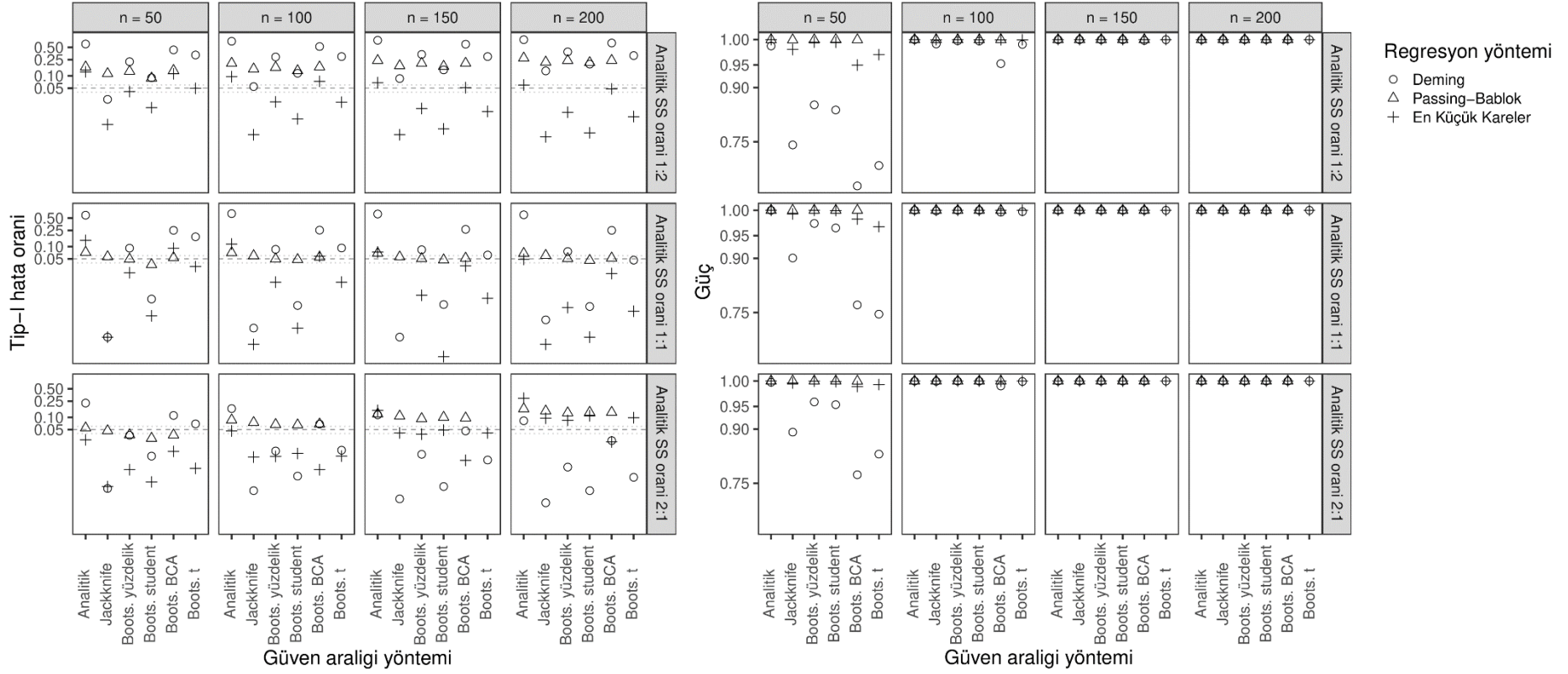
Şekil 4.50. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



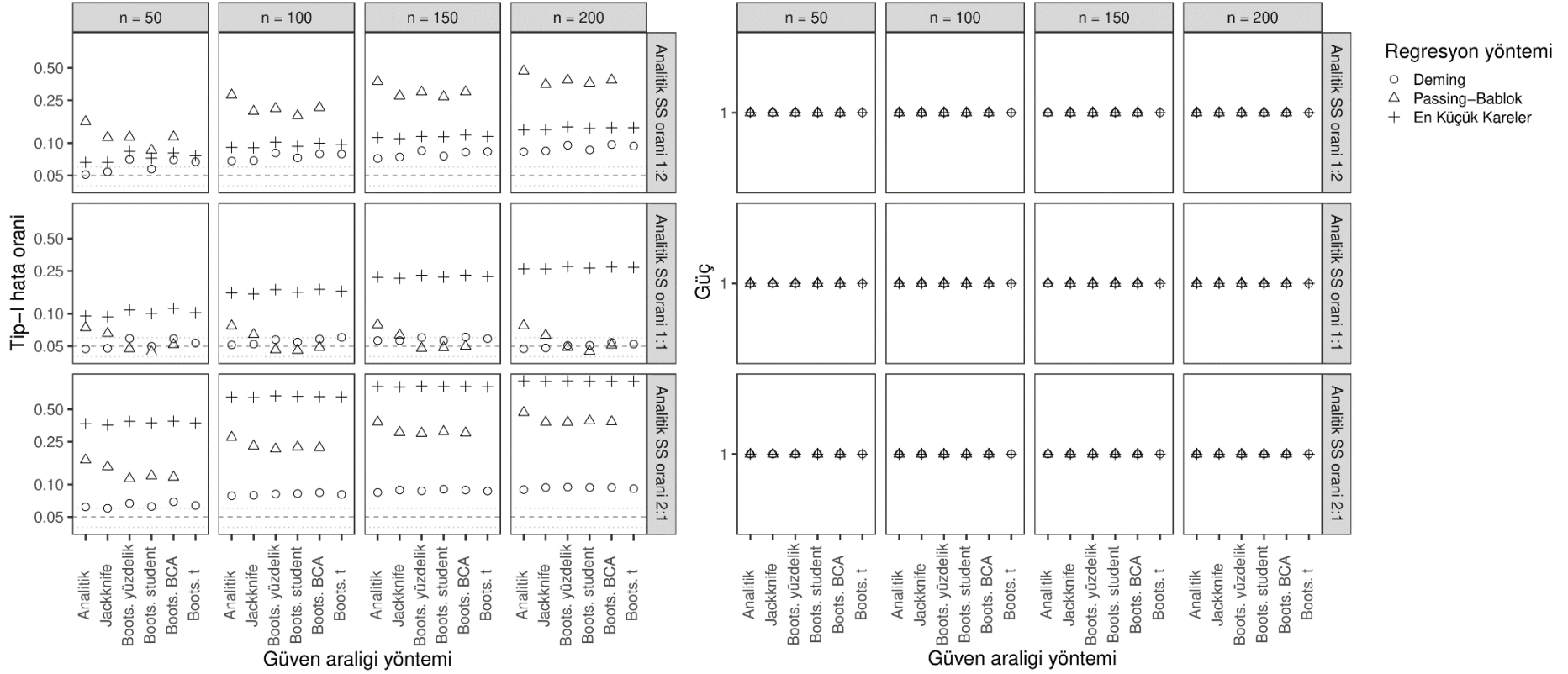
Şekil 4.51. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



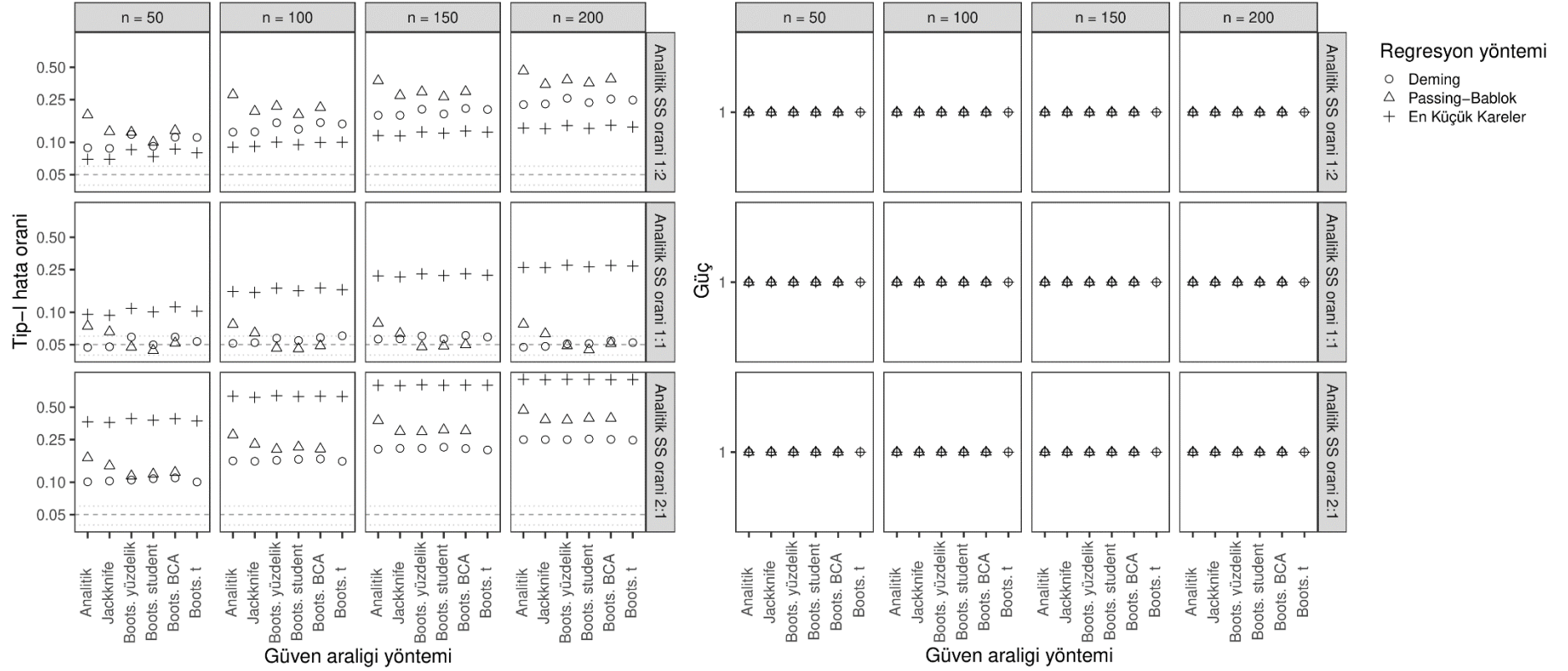
Şekil 4.52. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



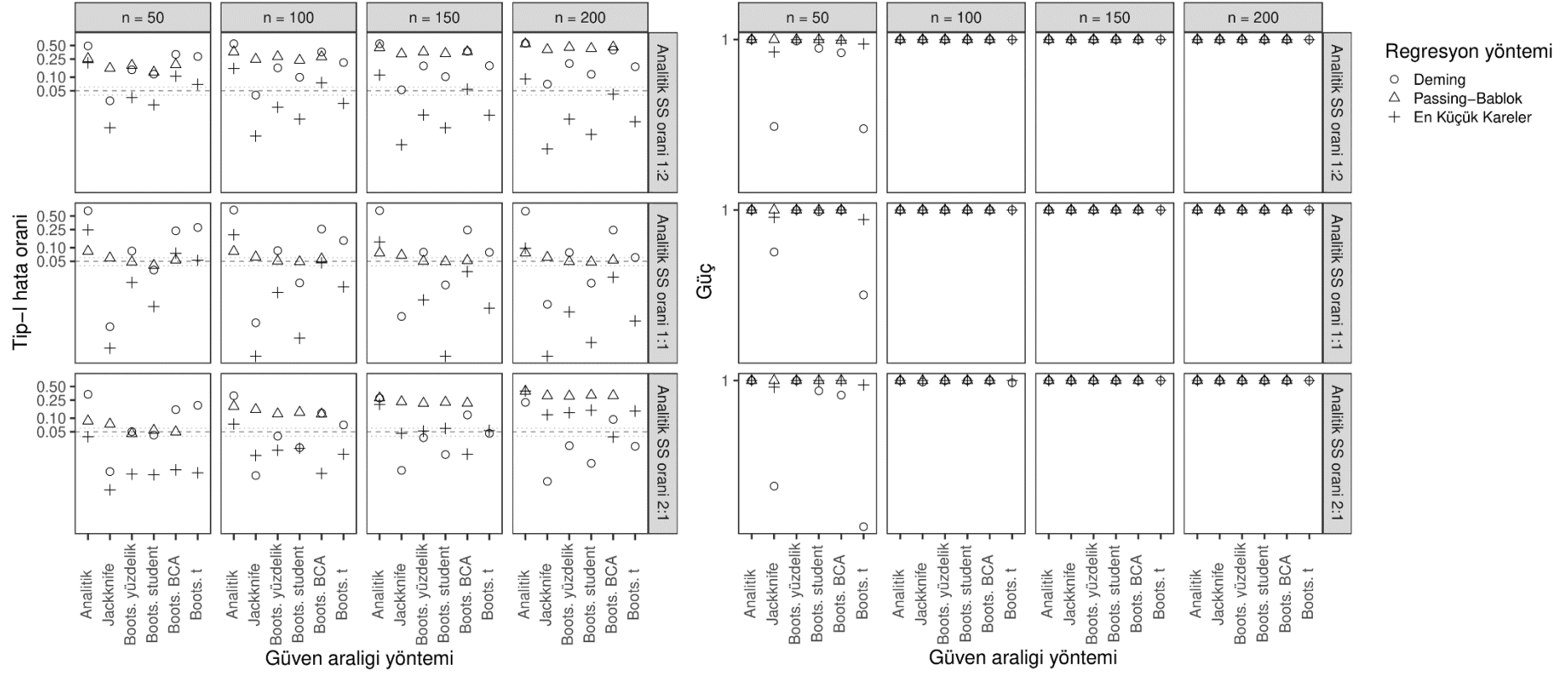
Şekil 4.53. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)

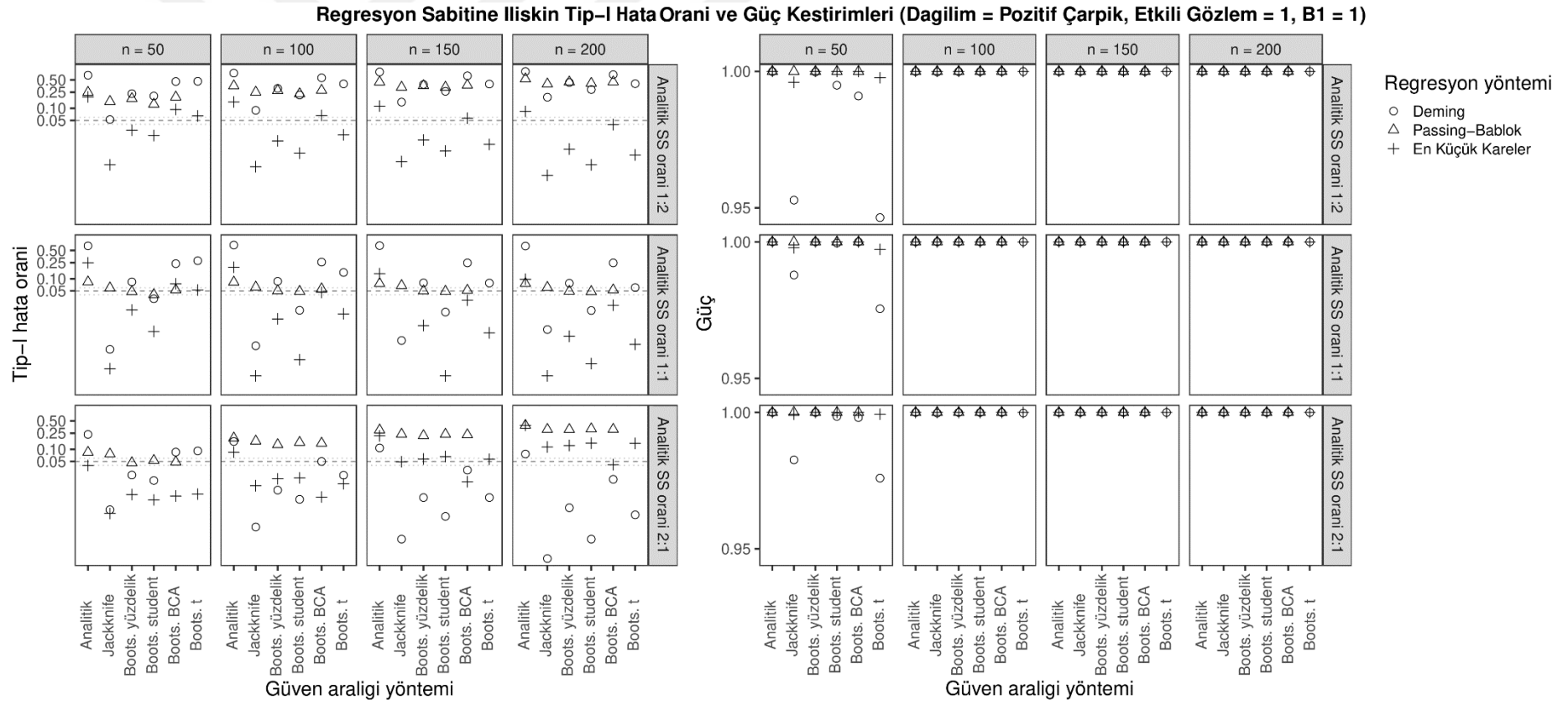


Şekil 4.54. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)

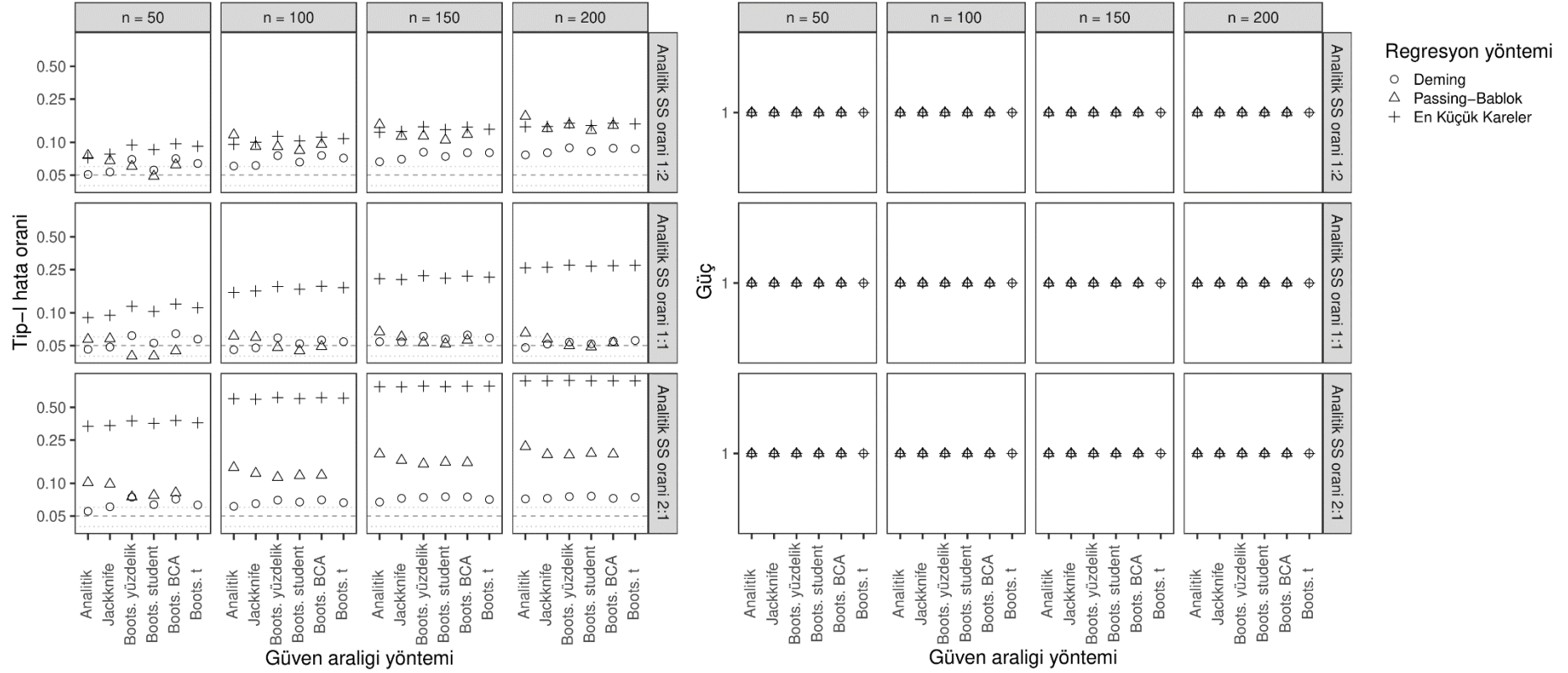


Şekil 4.55. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği



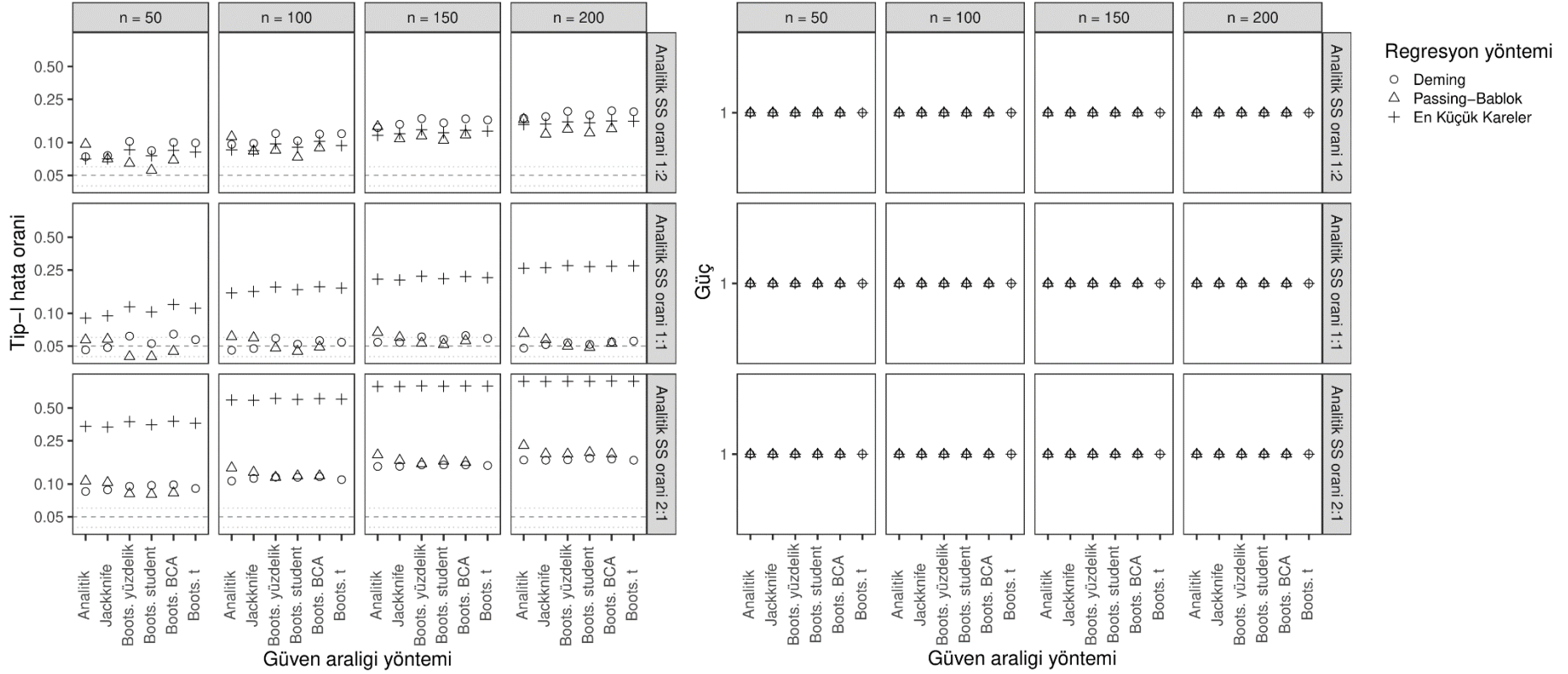
Şekil 4.56. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



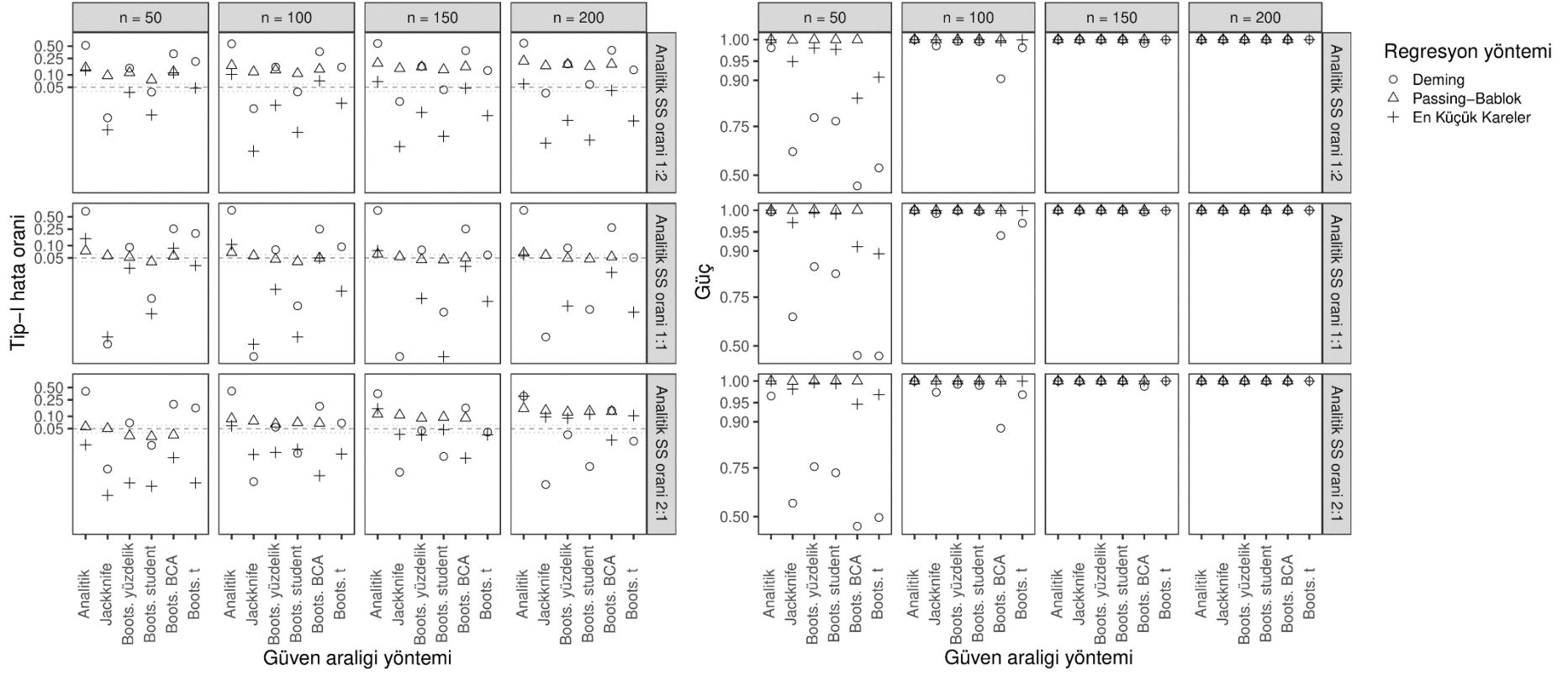
Şekil 4.57. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



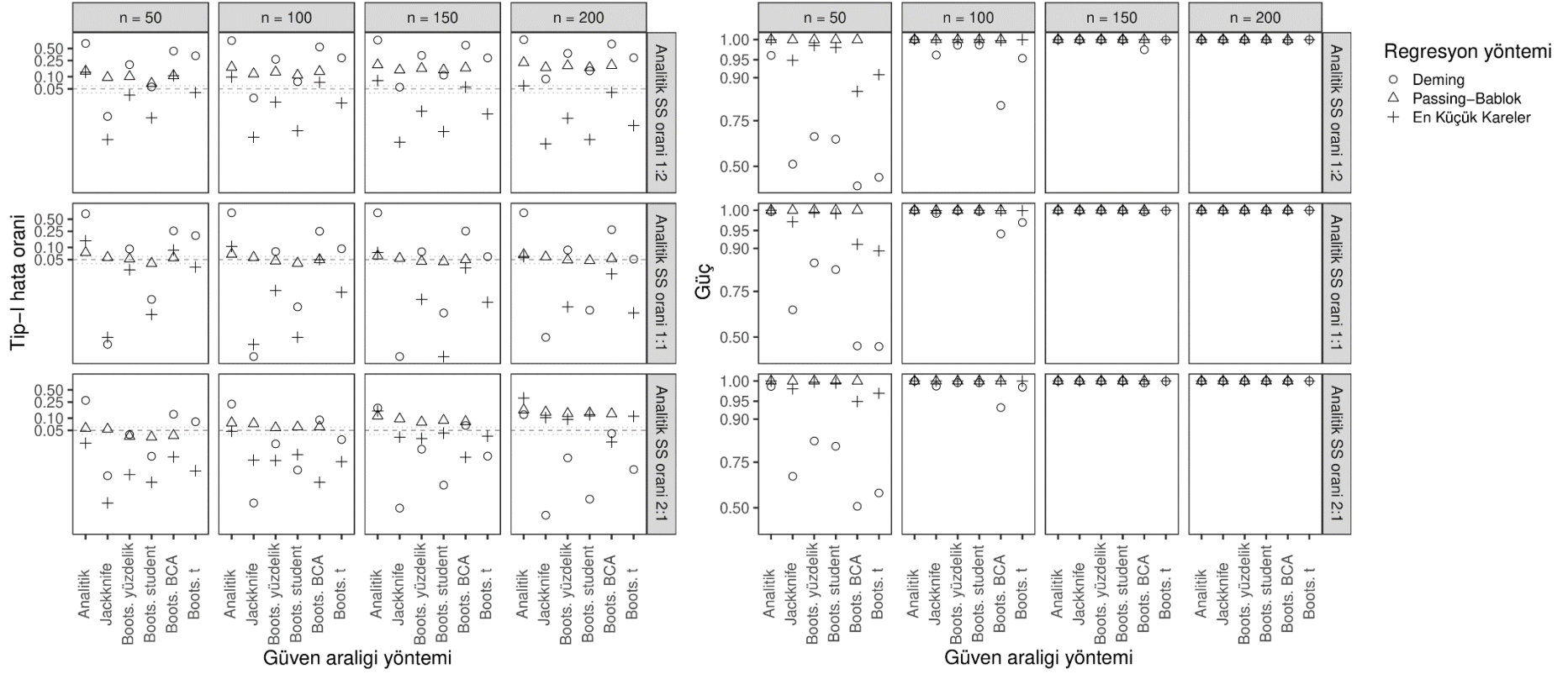
Şekil 4.58. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



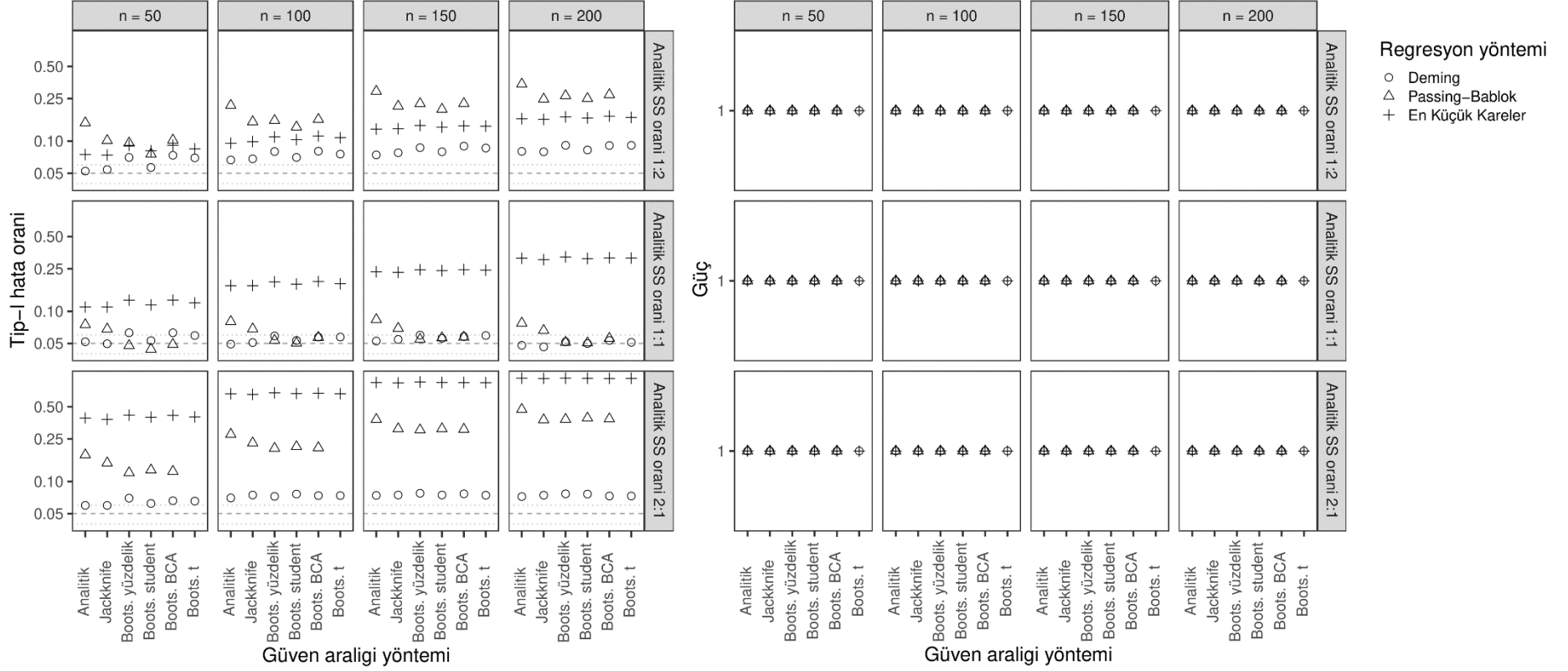
Şekil 4.59. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



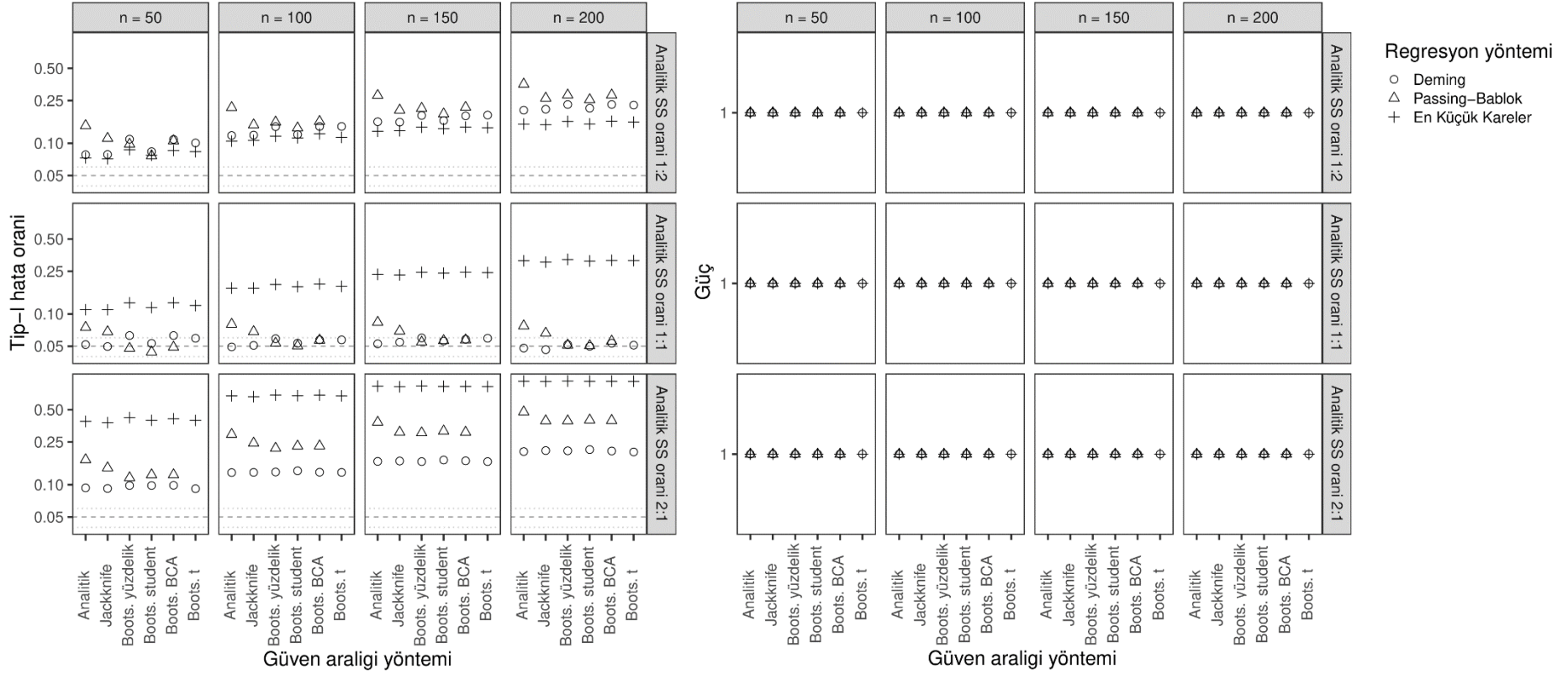
Şekil 4.60. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



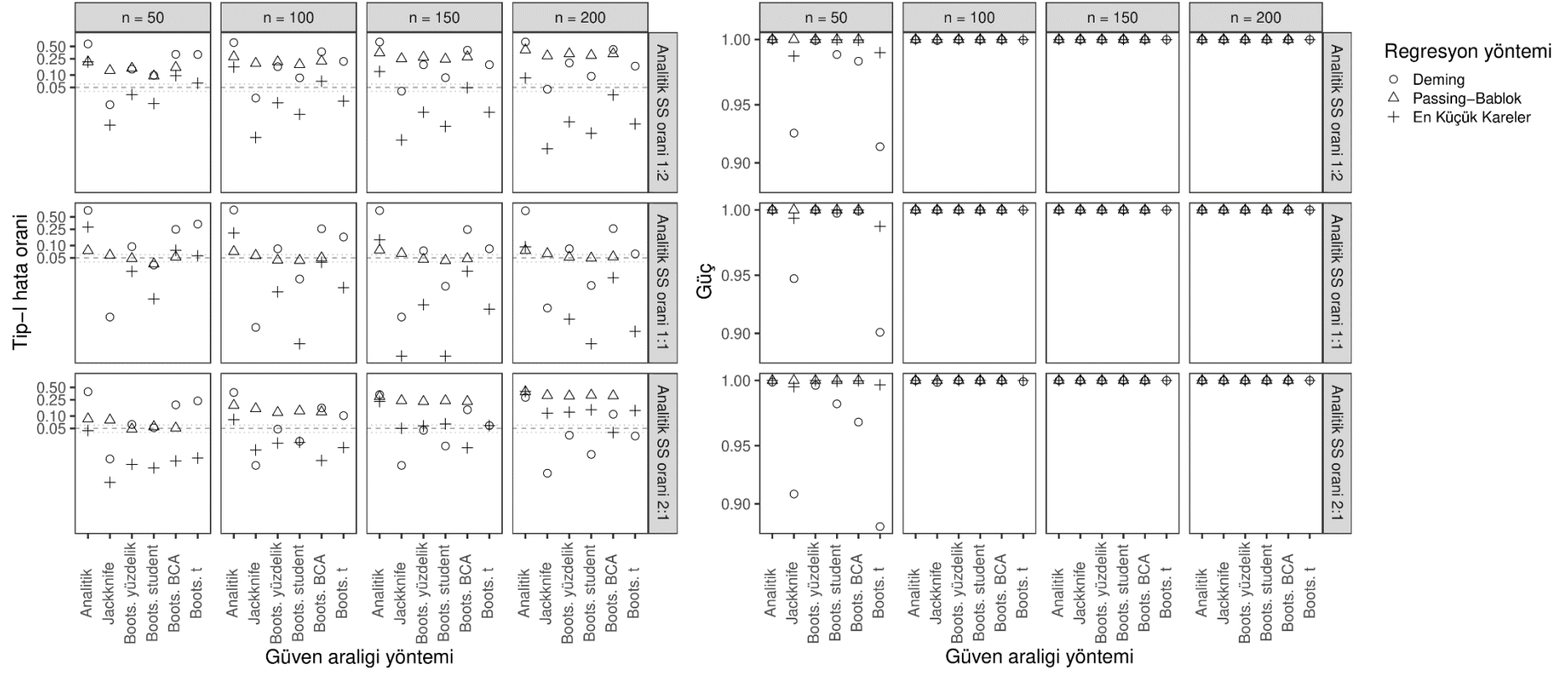
Şekil 4.61. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



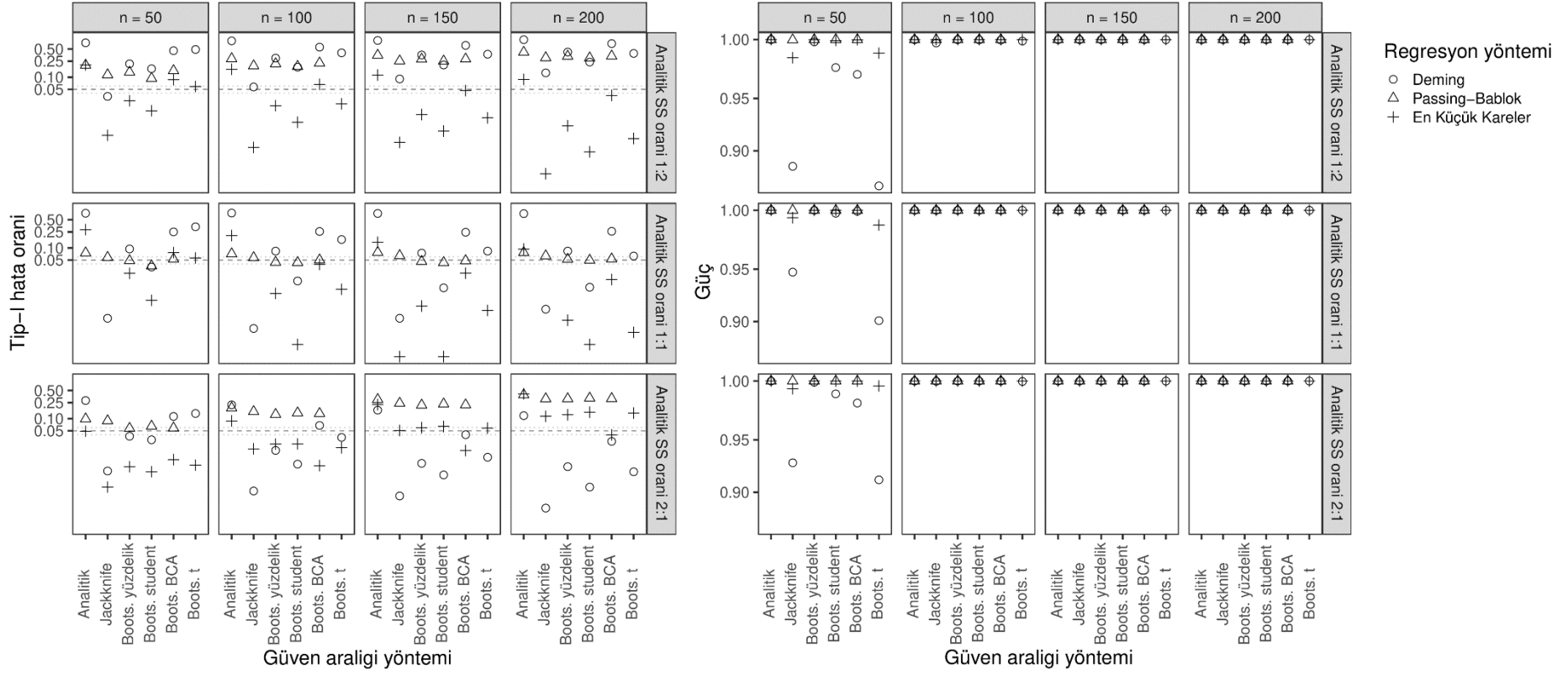
Şekil 4.62. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



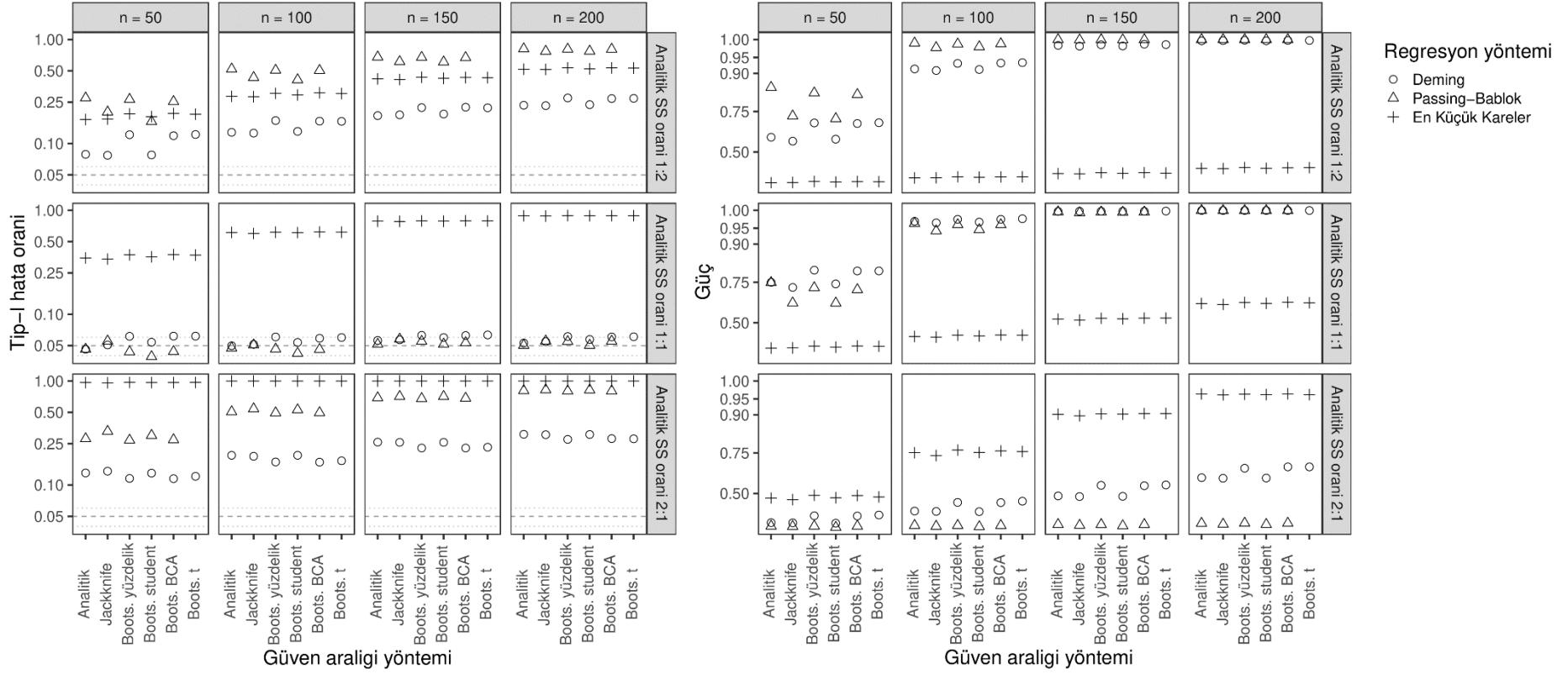
Şekil 4.63. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



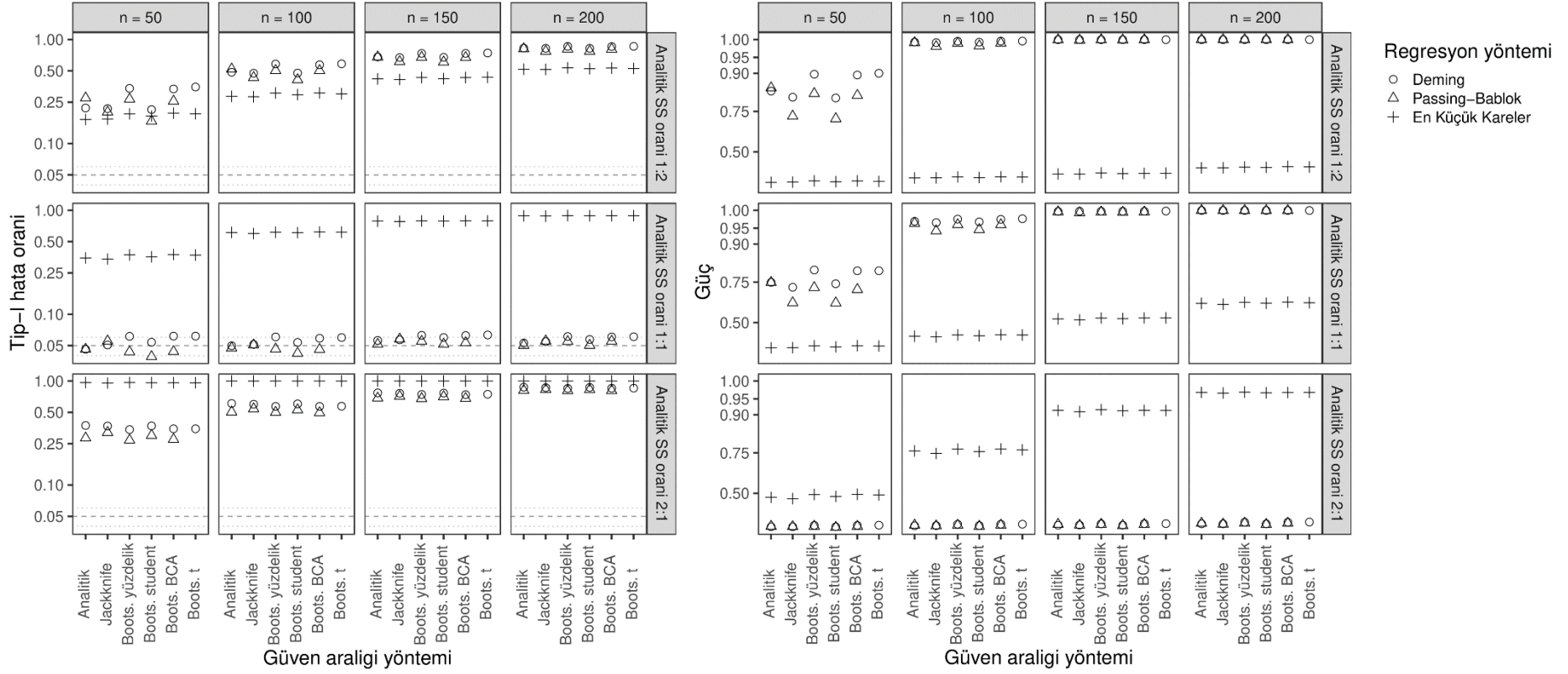
Şekil 4.64. Glukoz verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



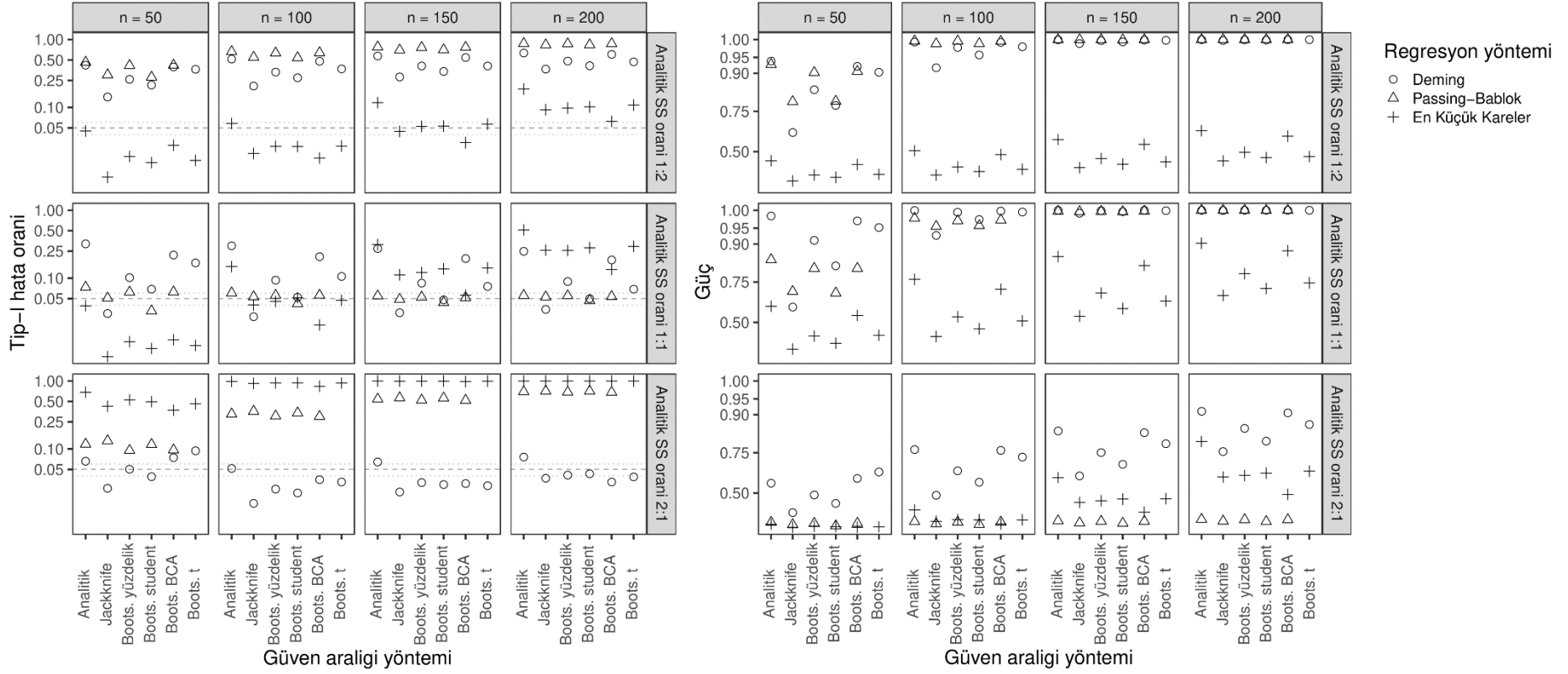
Şekil 4.65. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Eğimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



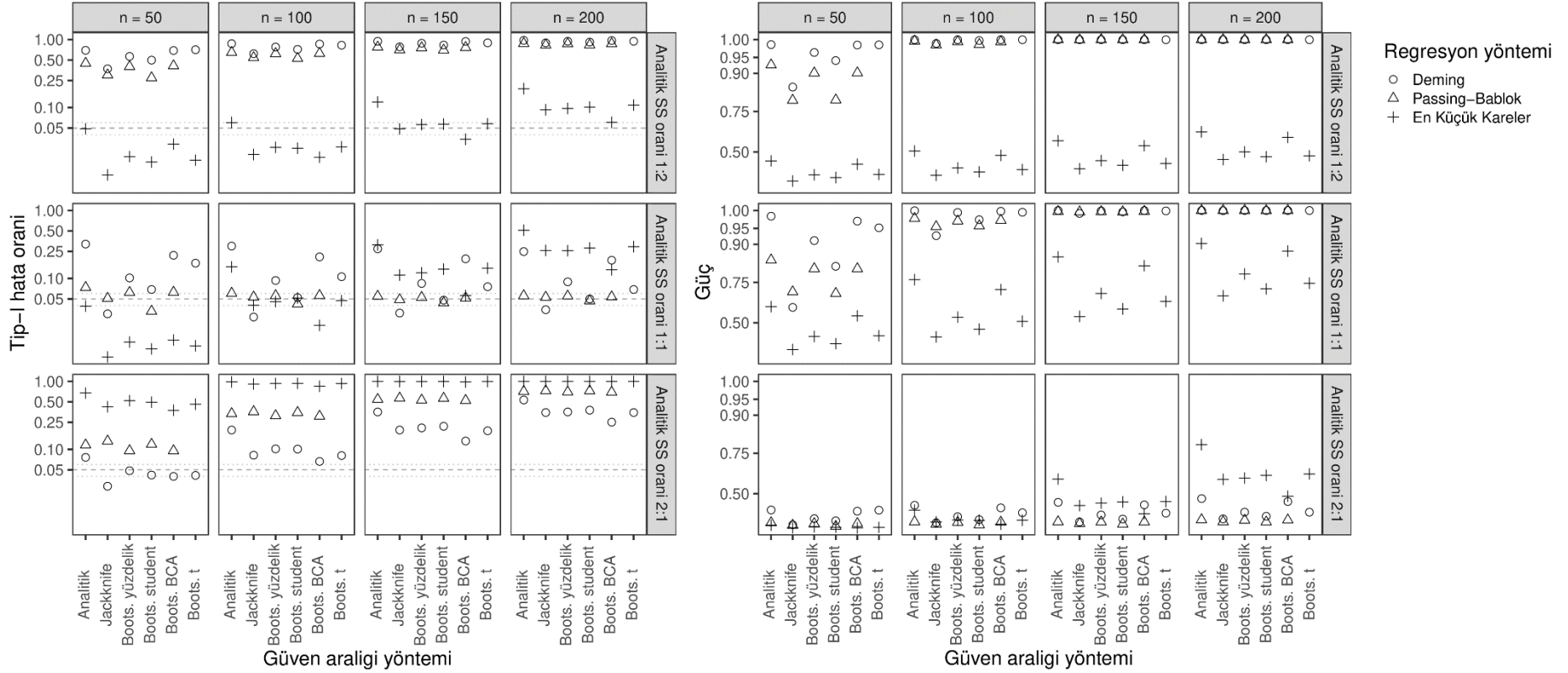
Şekil 4.66. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



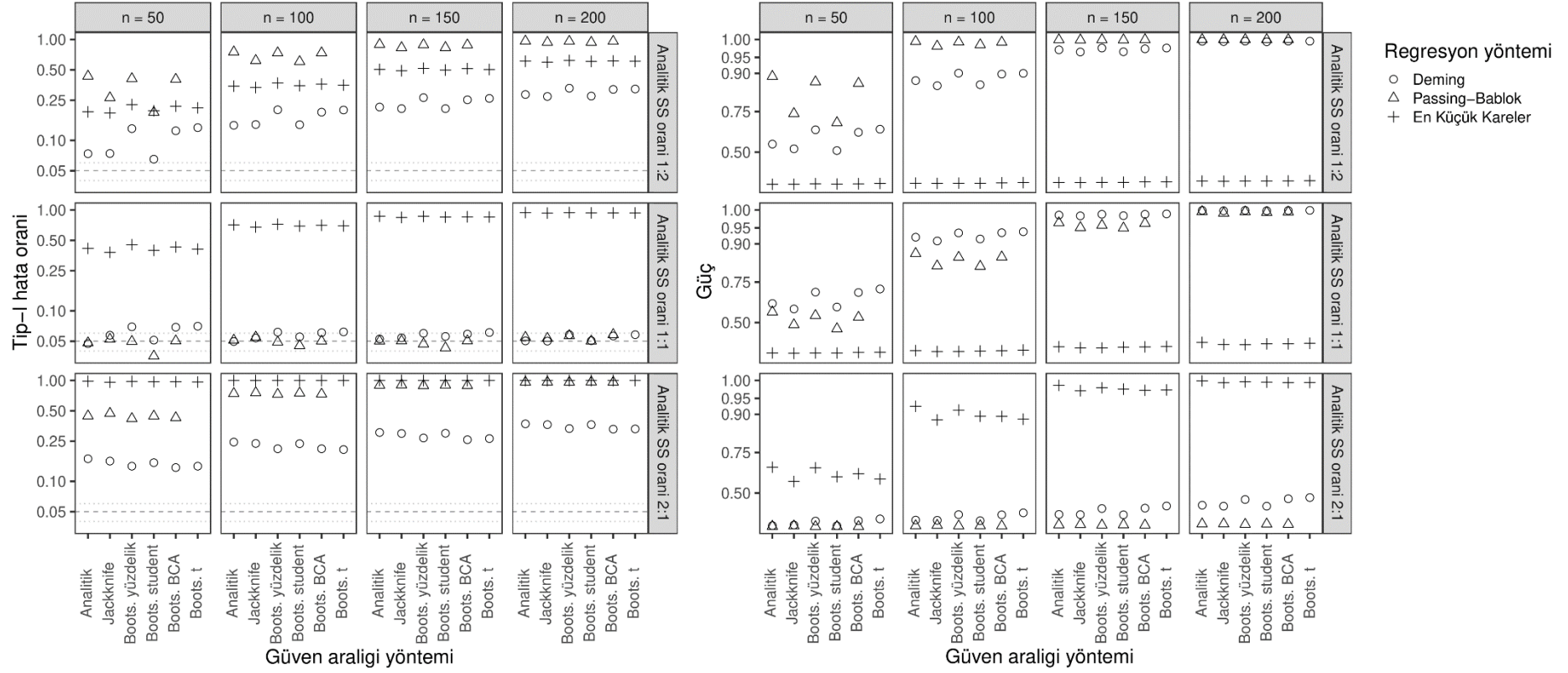
Şekil 4.67. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



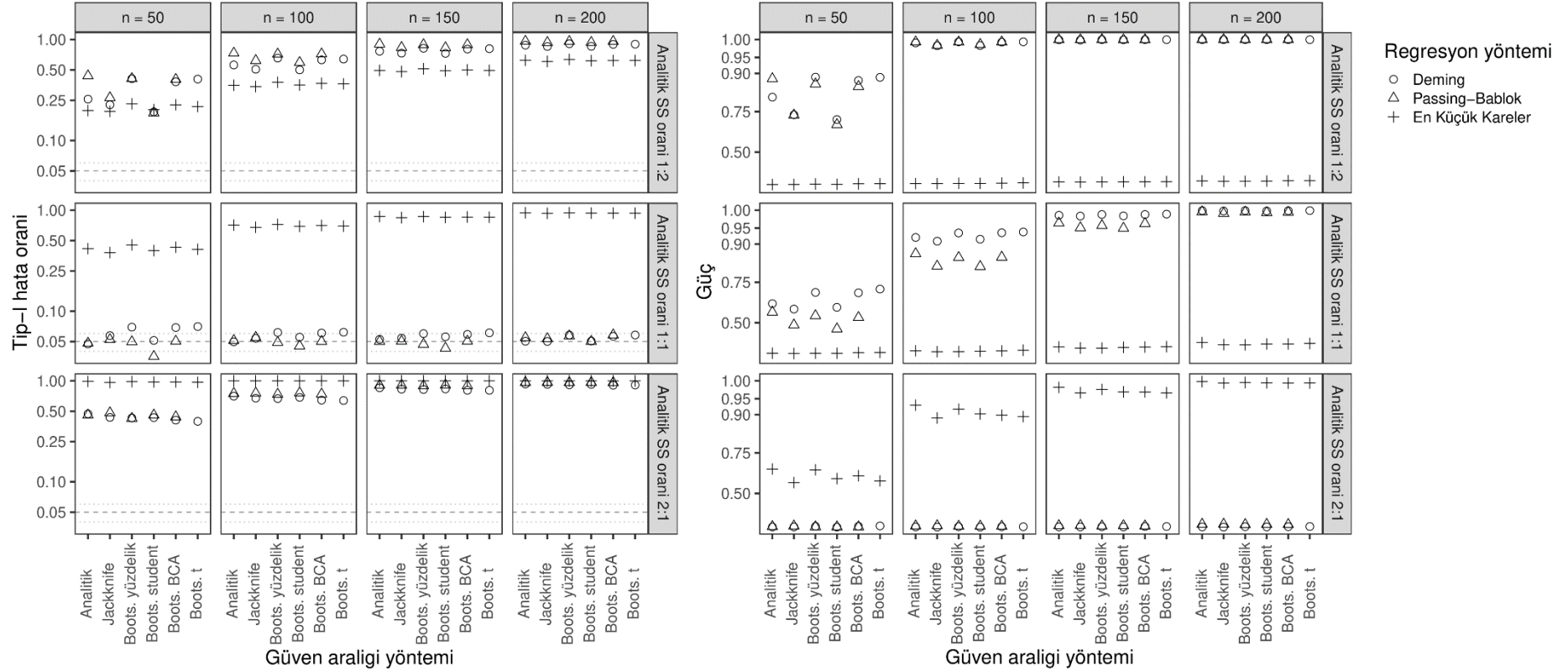
Şekil 4.68. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



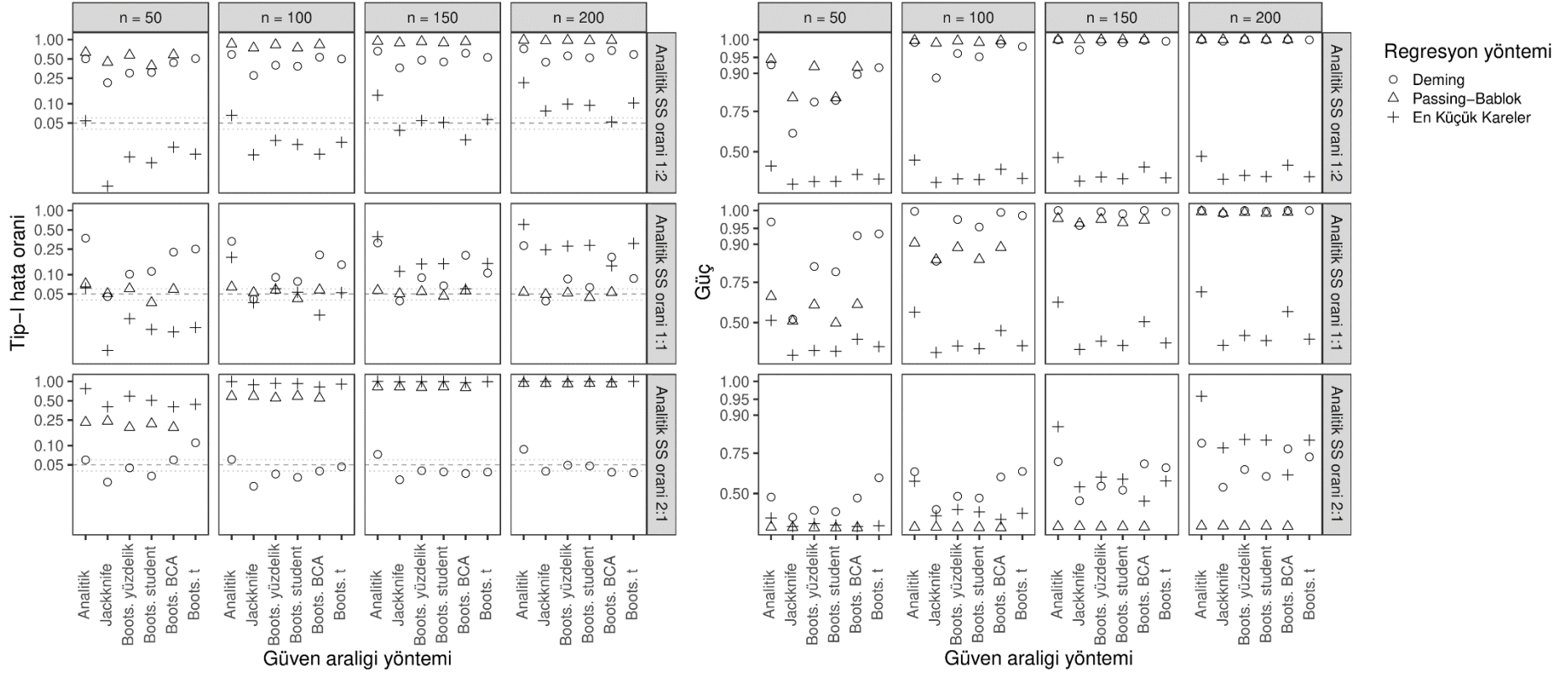
Şekil 4.69. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 0)



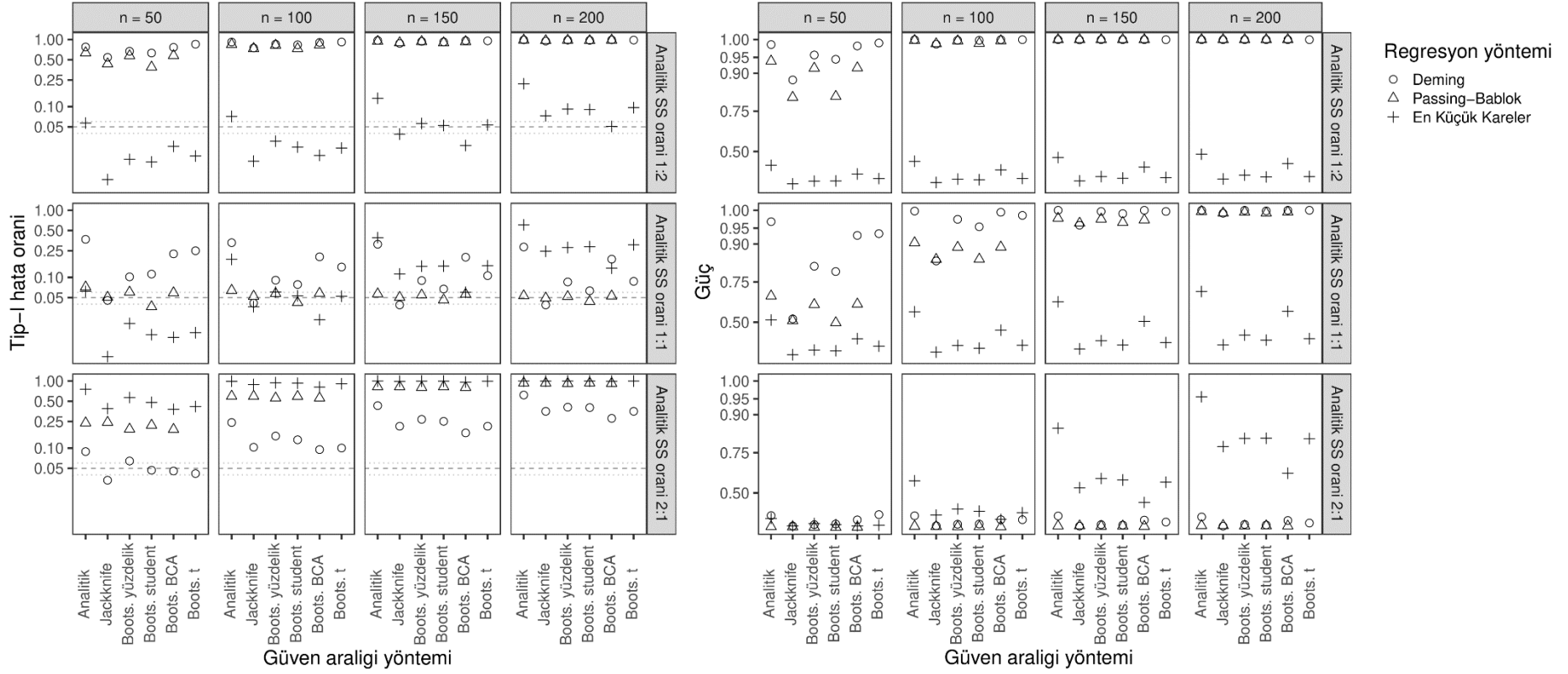
Şekil 4.70. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



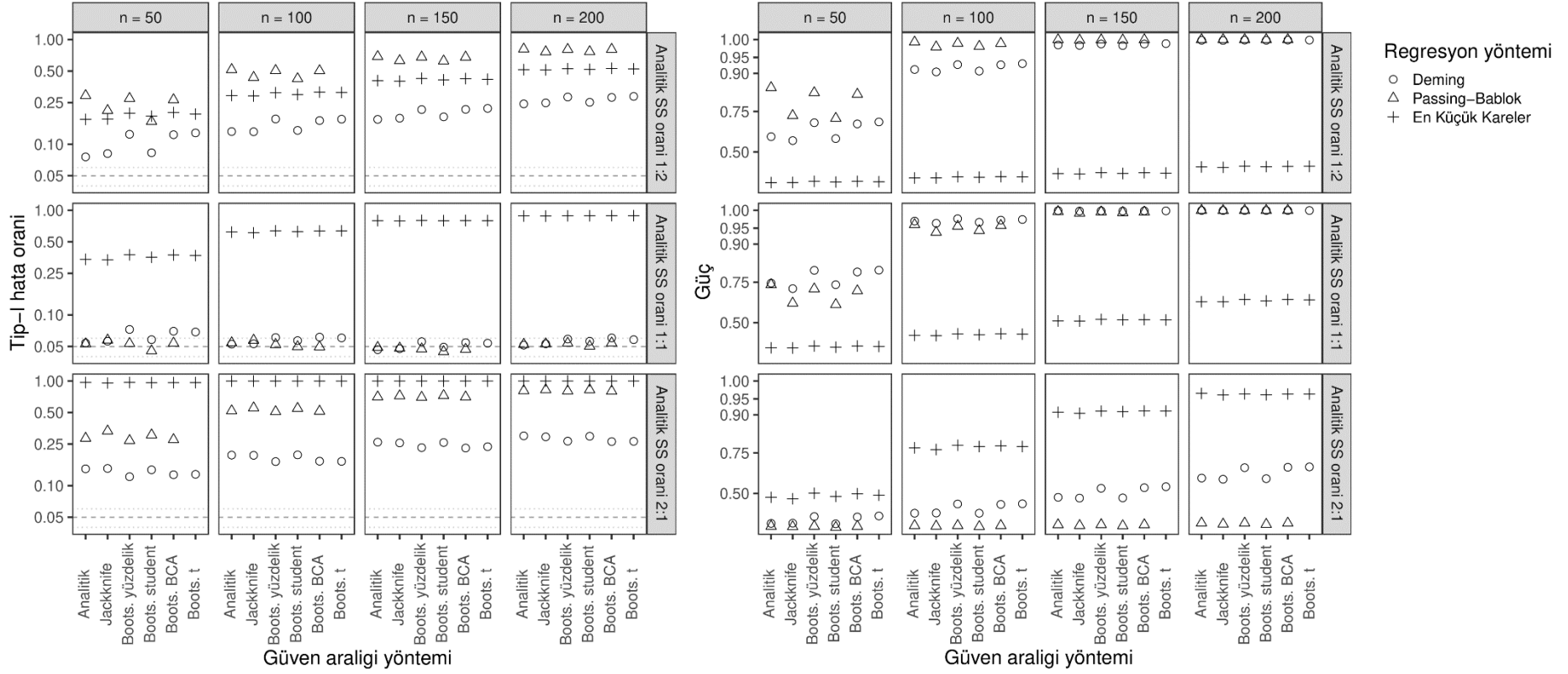
Şekil 4.71. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 0)



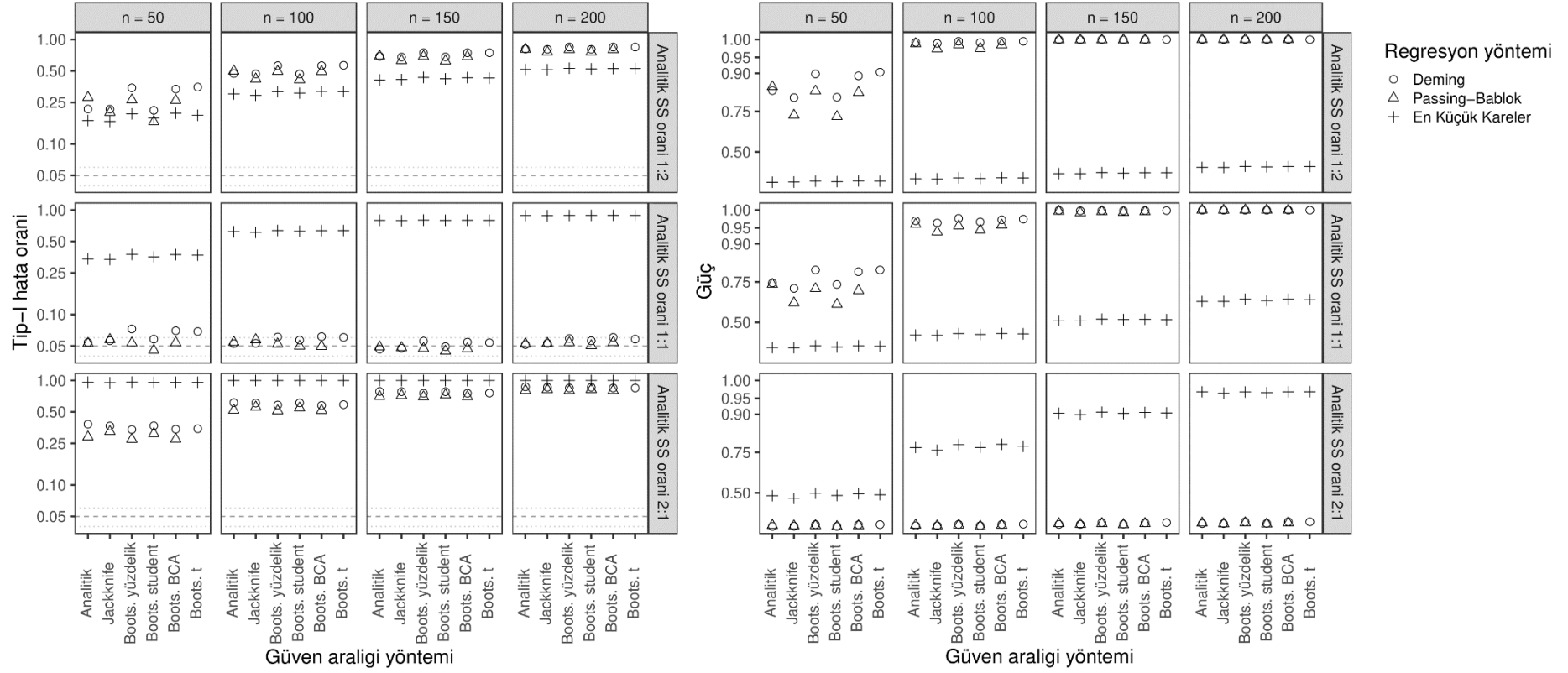
Şekil 4.72. Nörogranın verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olmadığı durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



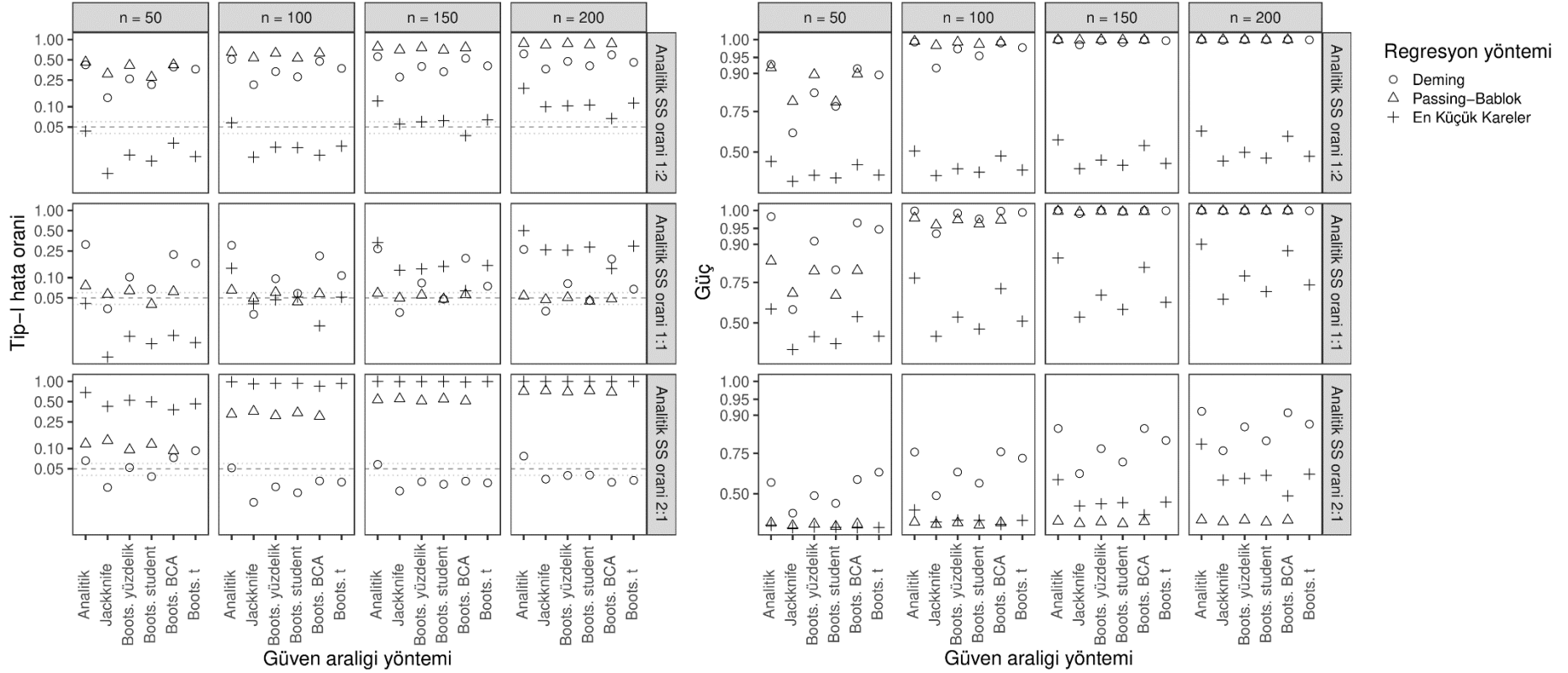
Şekil 4.73. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



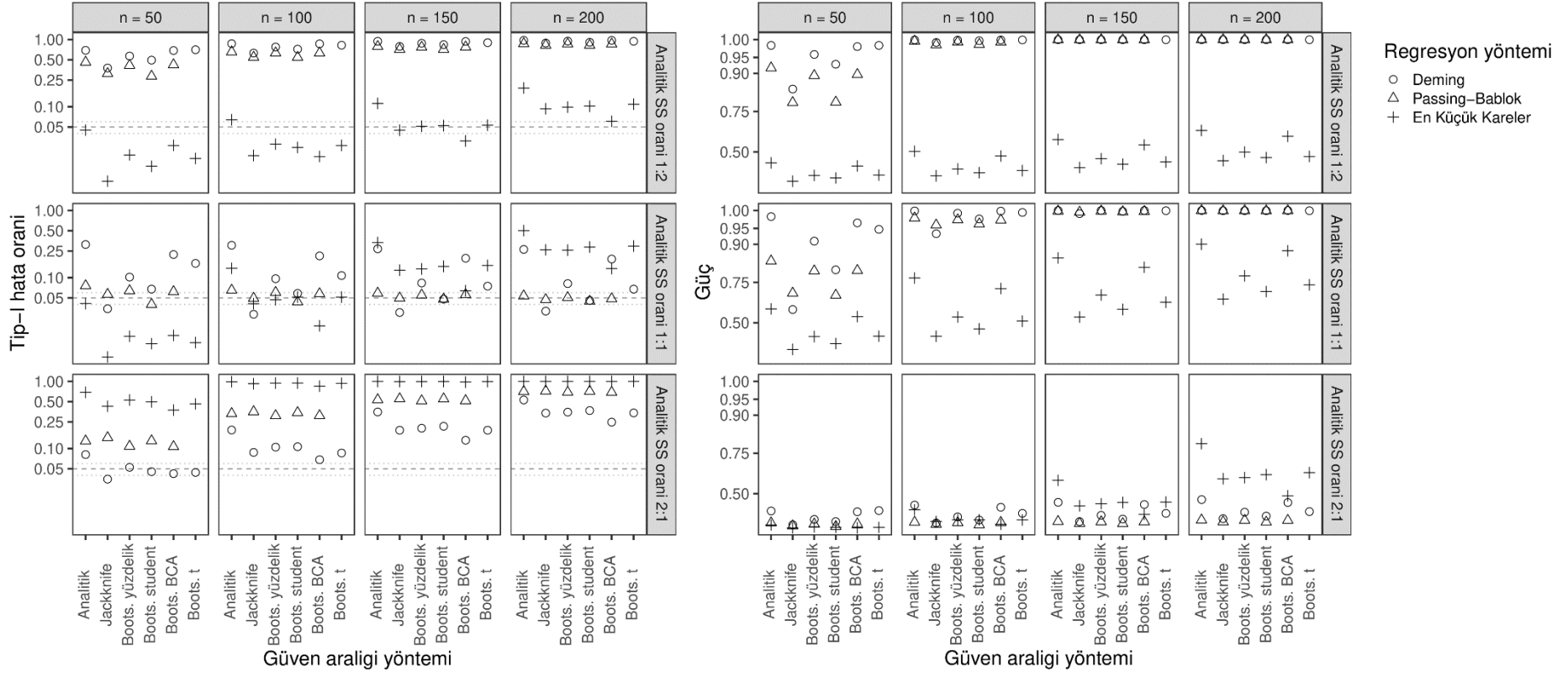
Şekil 4.74. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



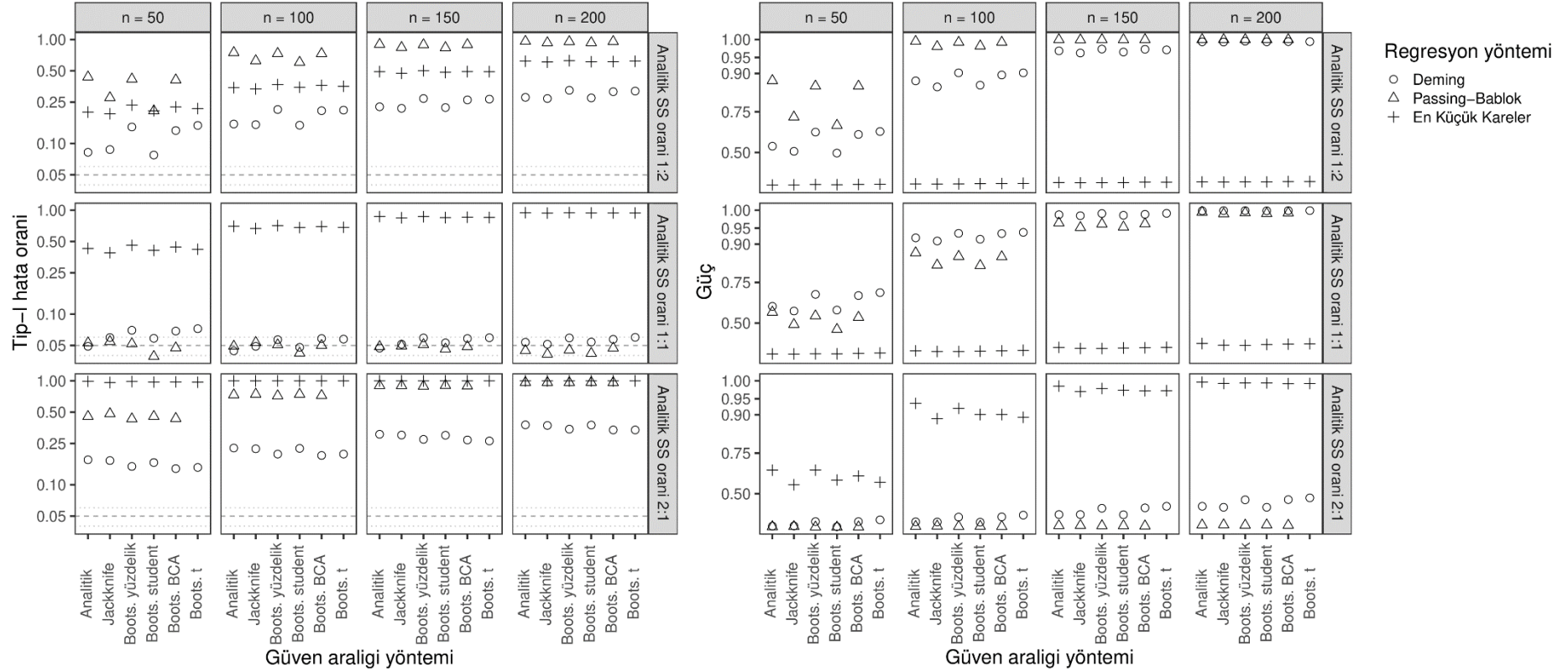
Şekil 4.75. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



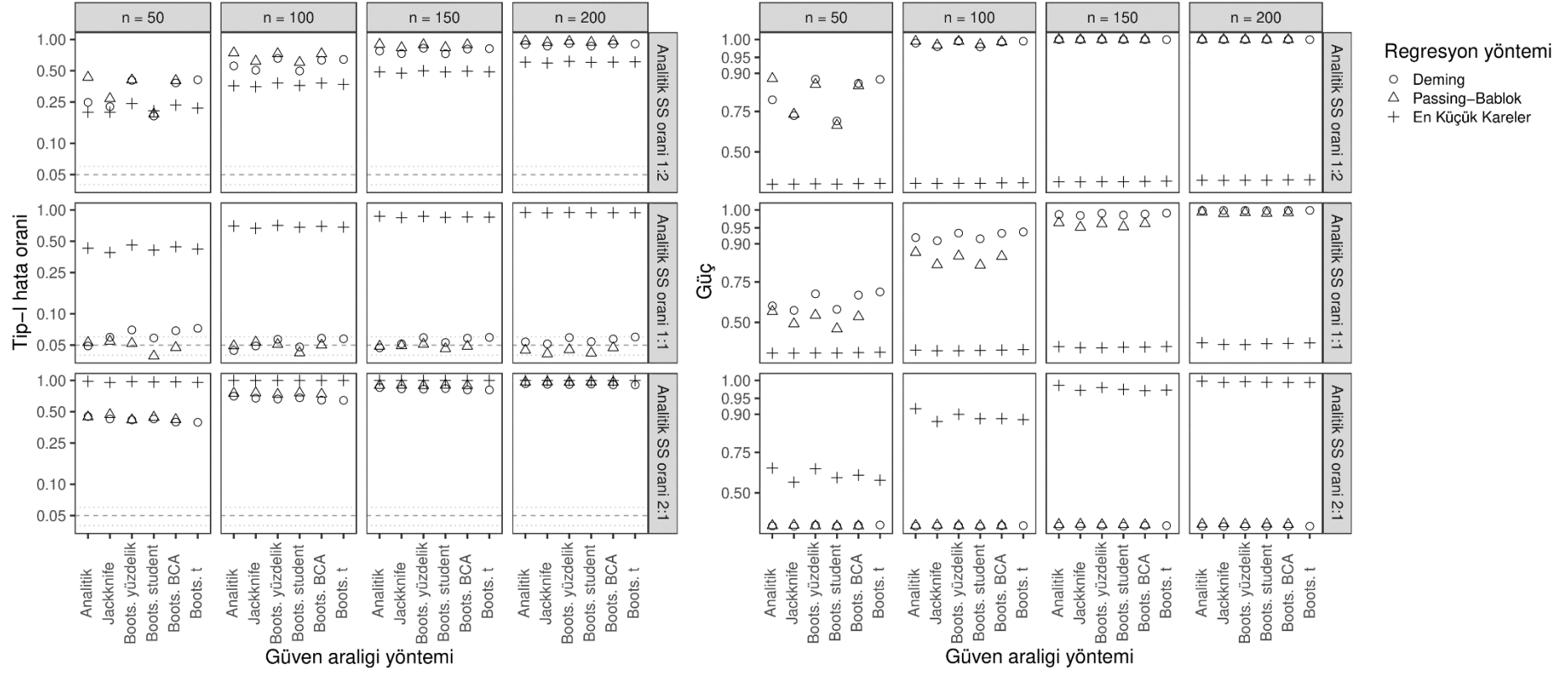
Şekil 4.76. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



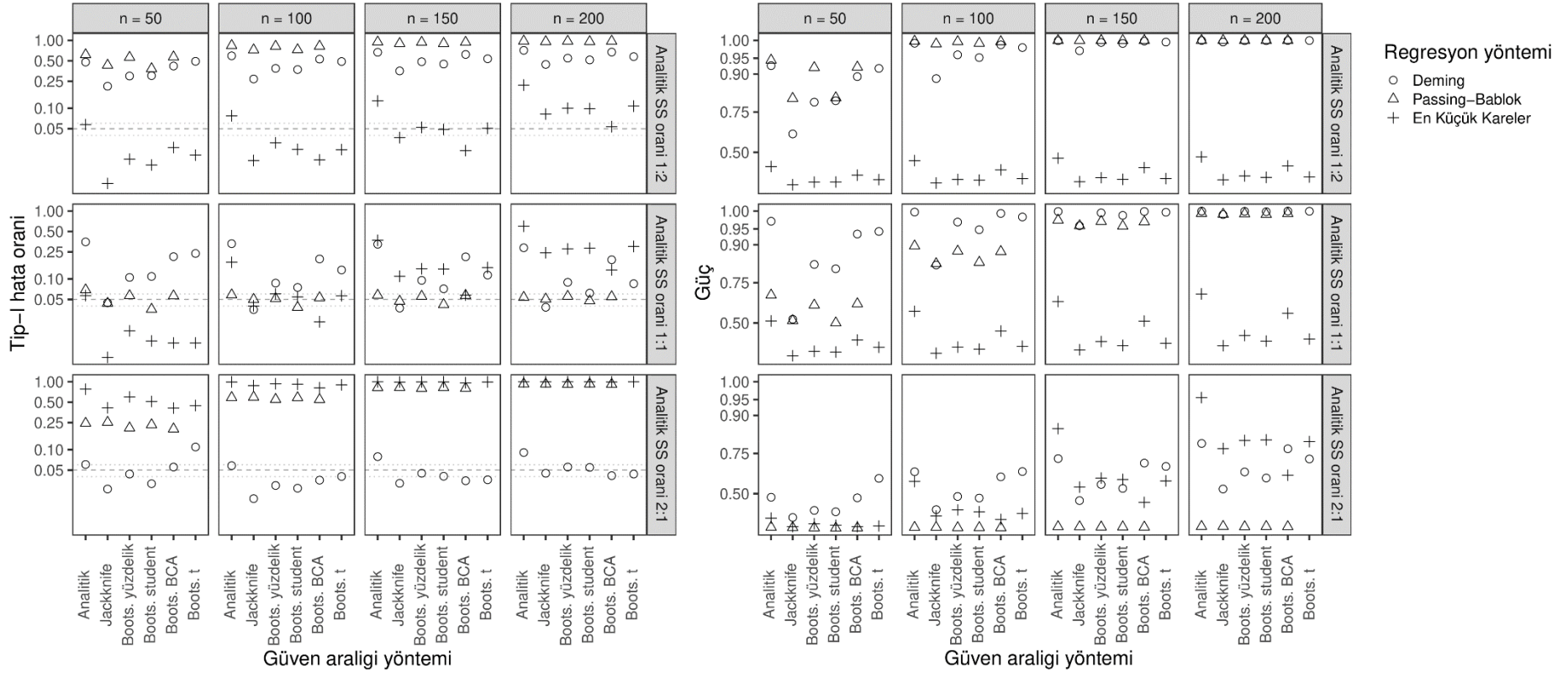
Şekil 4.77. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B0 = 5)



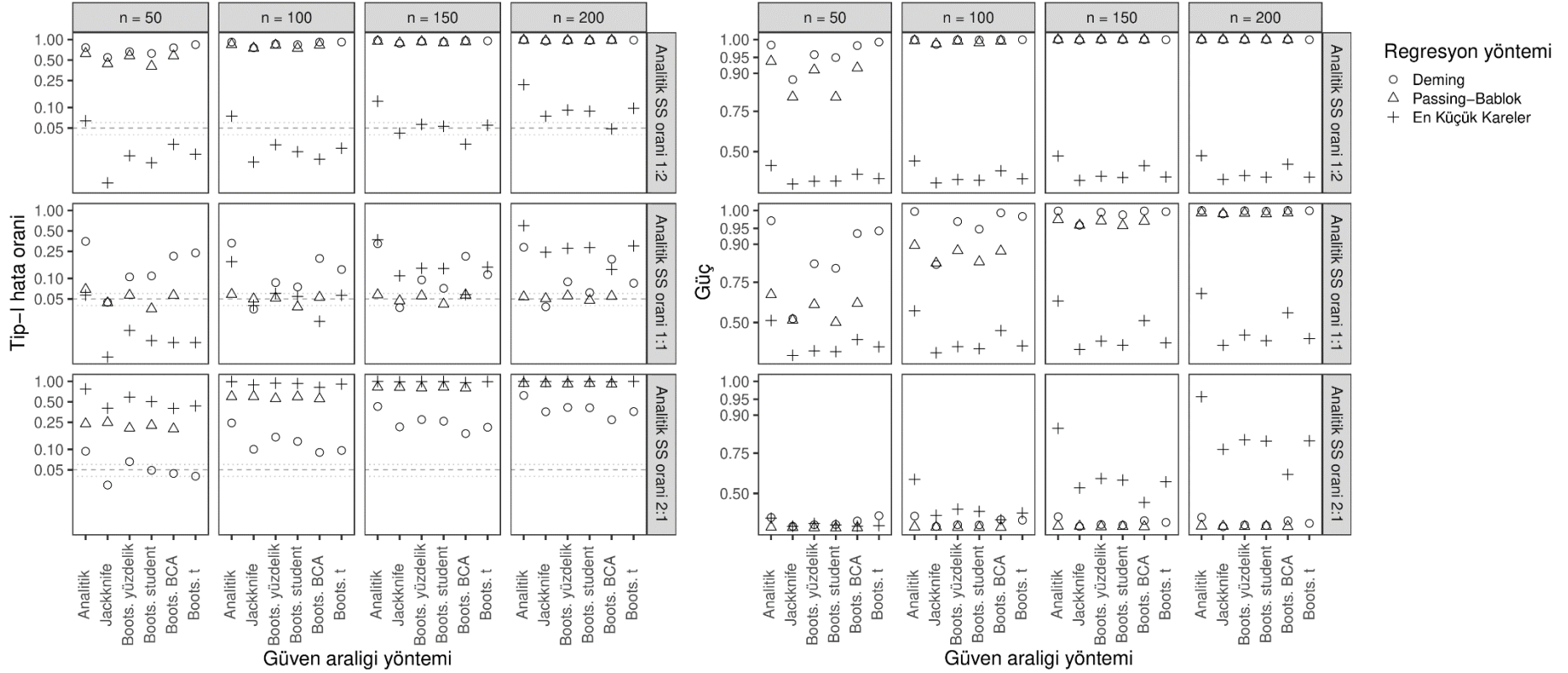
Şekil 4.78. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Egimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



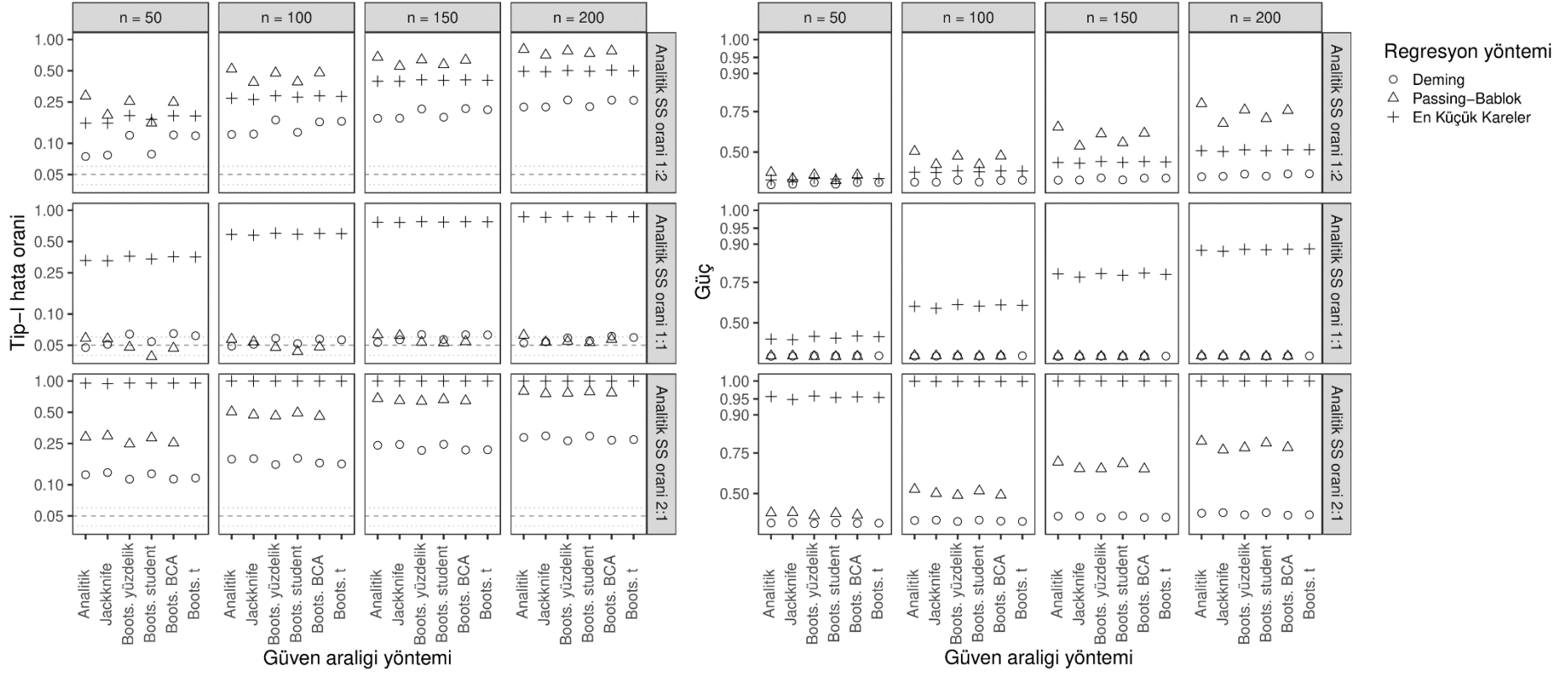
Şekil 4.79. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Eğimine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B0 = 5)



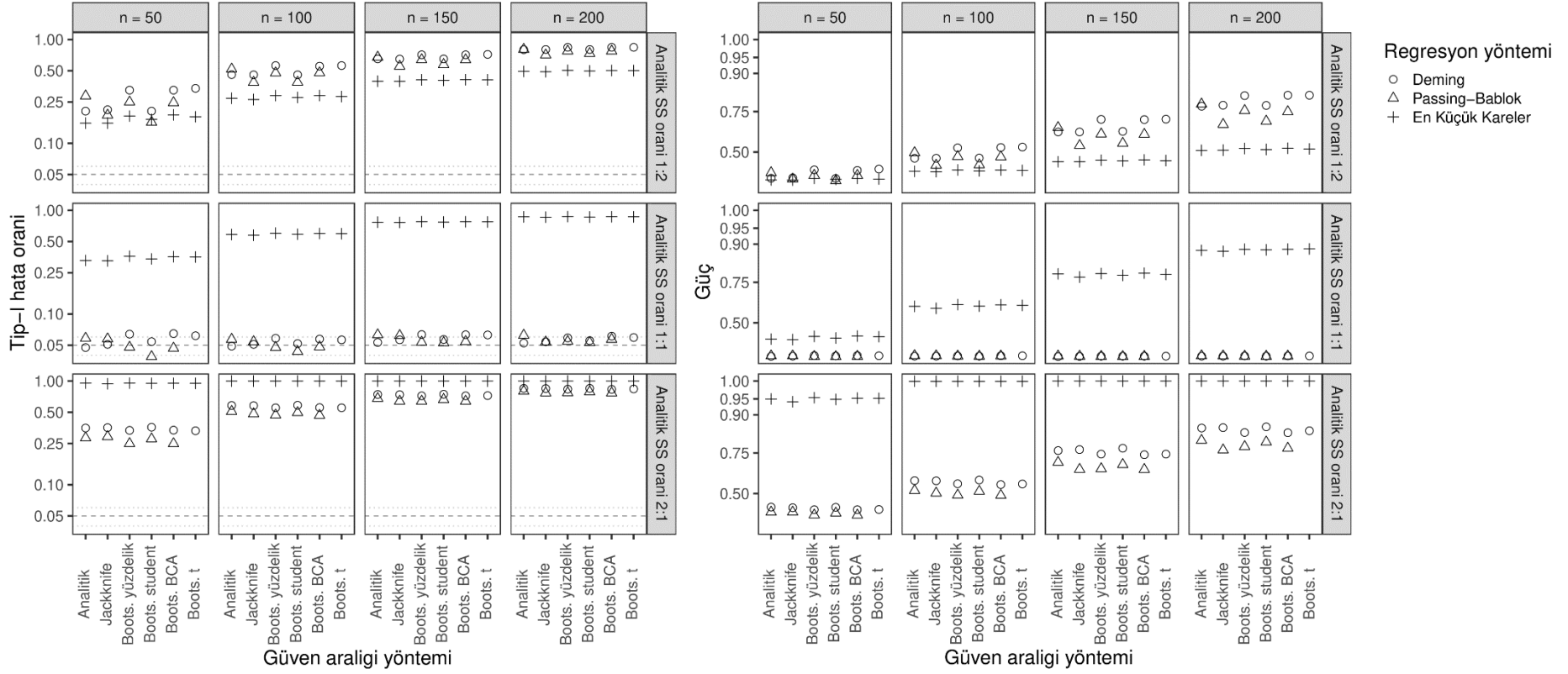
Şekil 4.80. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, sabit hatanın olduğu durumda β_1 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



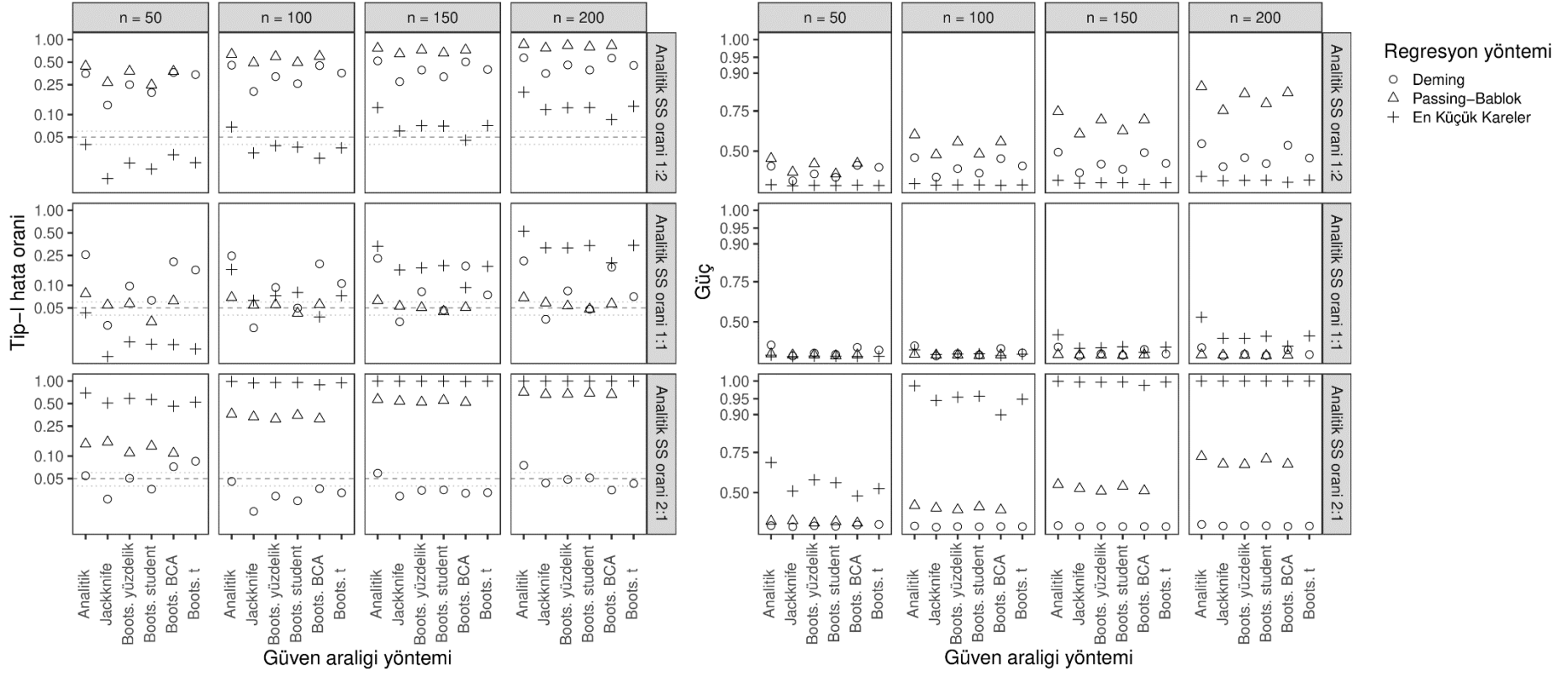
Şekil 4.81. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



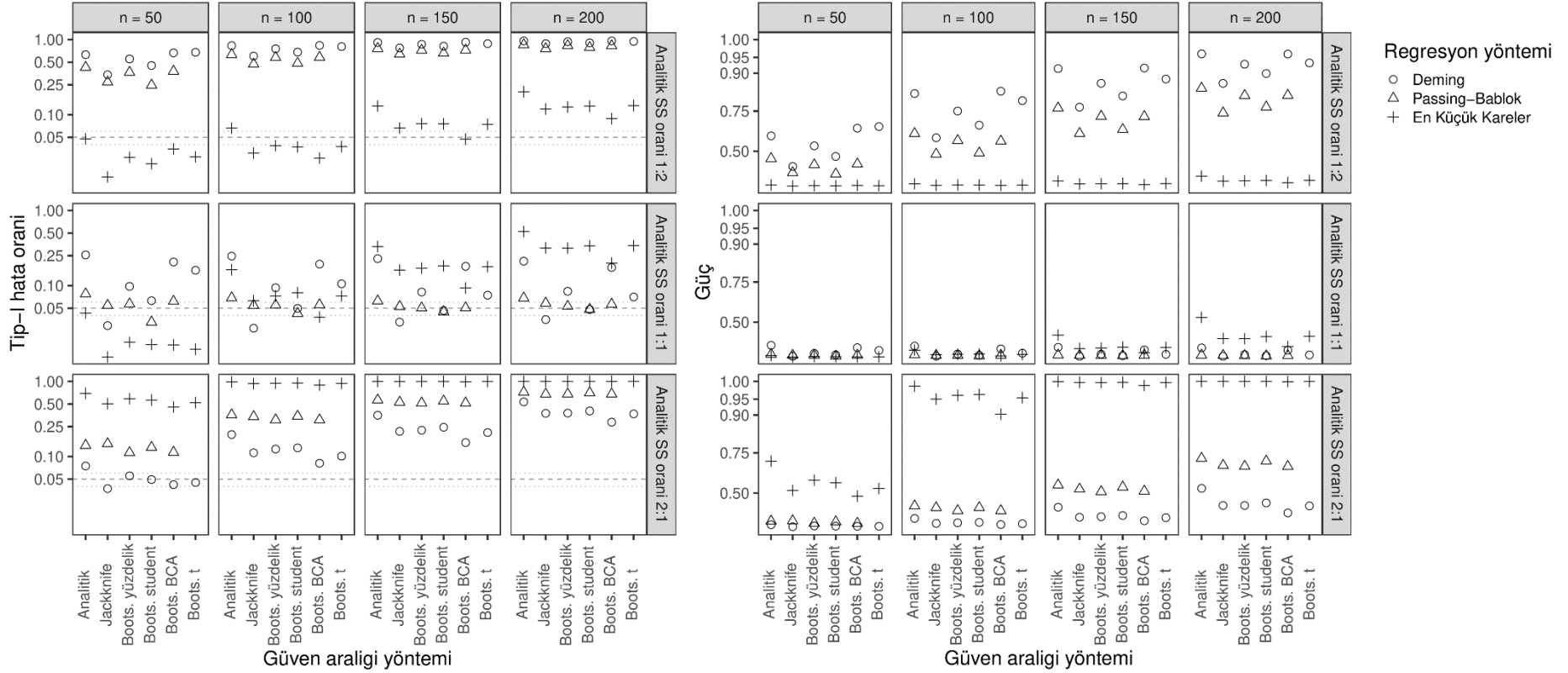
Şekil 4.82. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



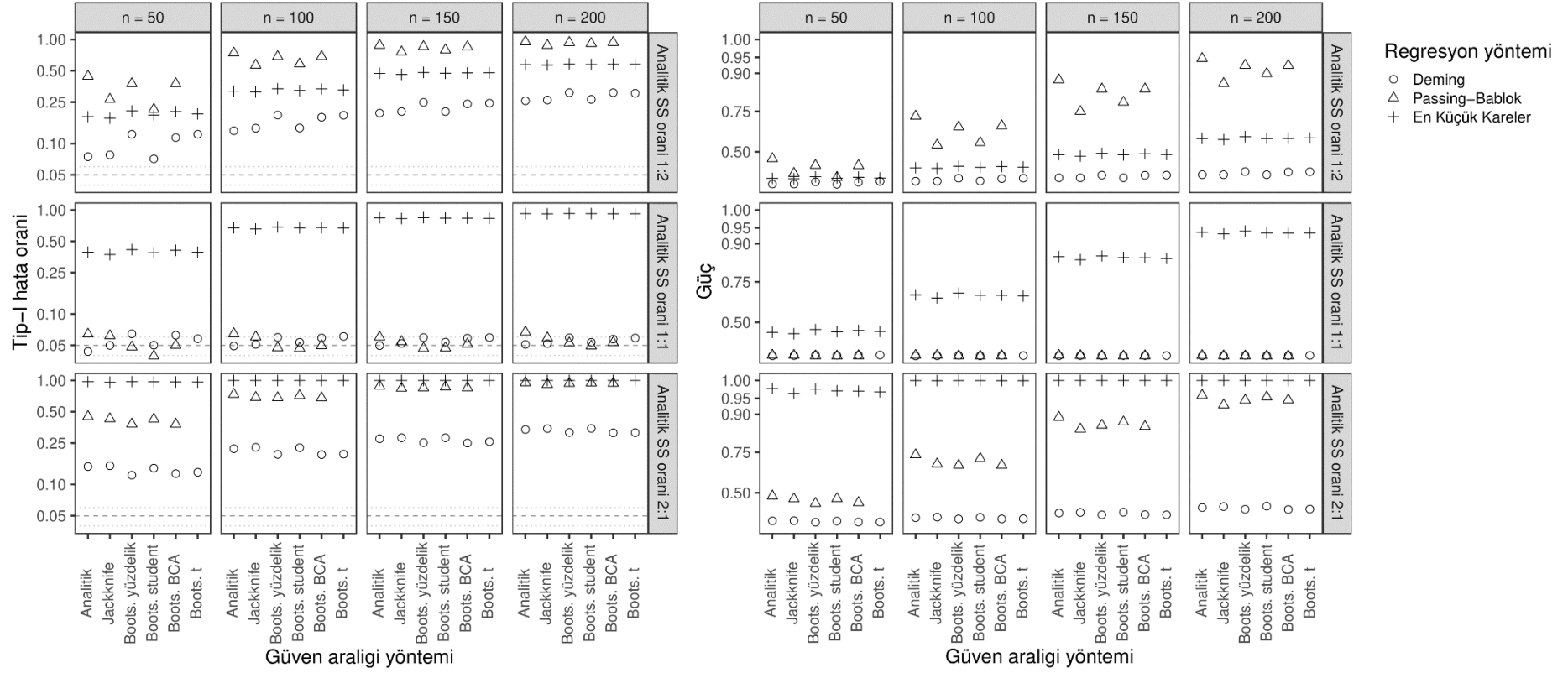
Şekil 4.83. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



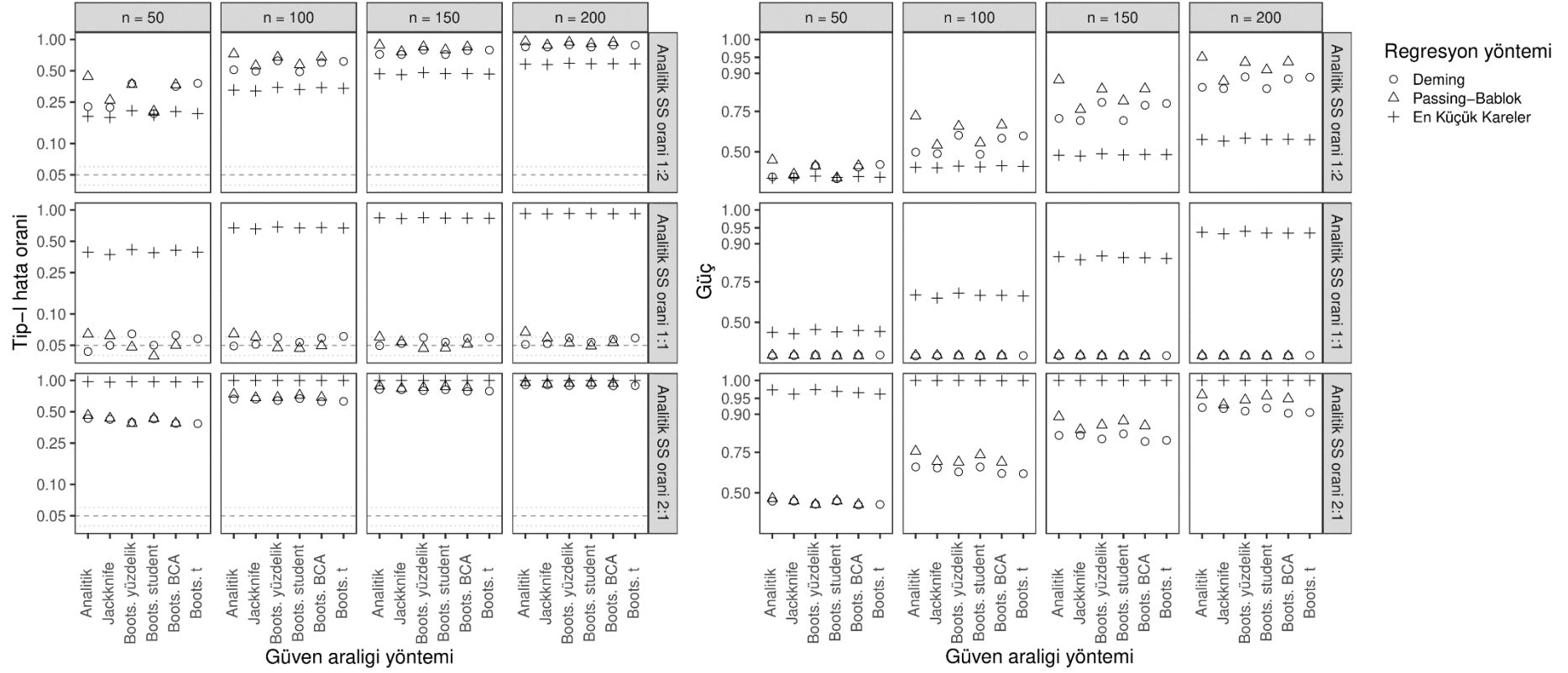
Şekil 4.84. Nörogranın verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



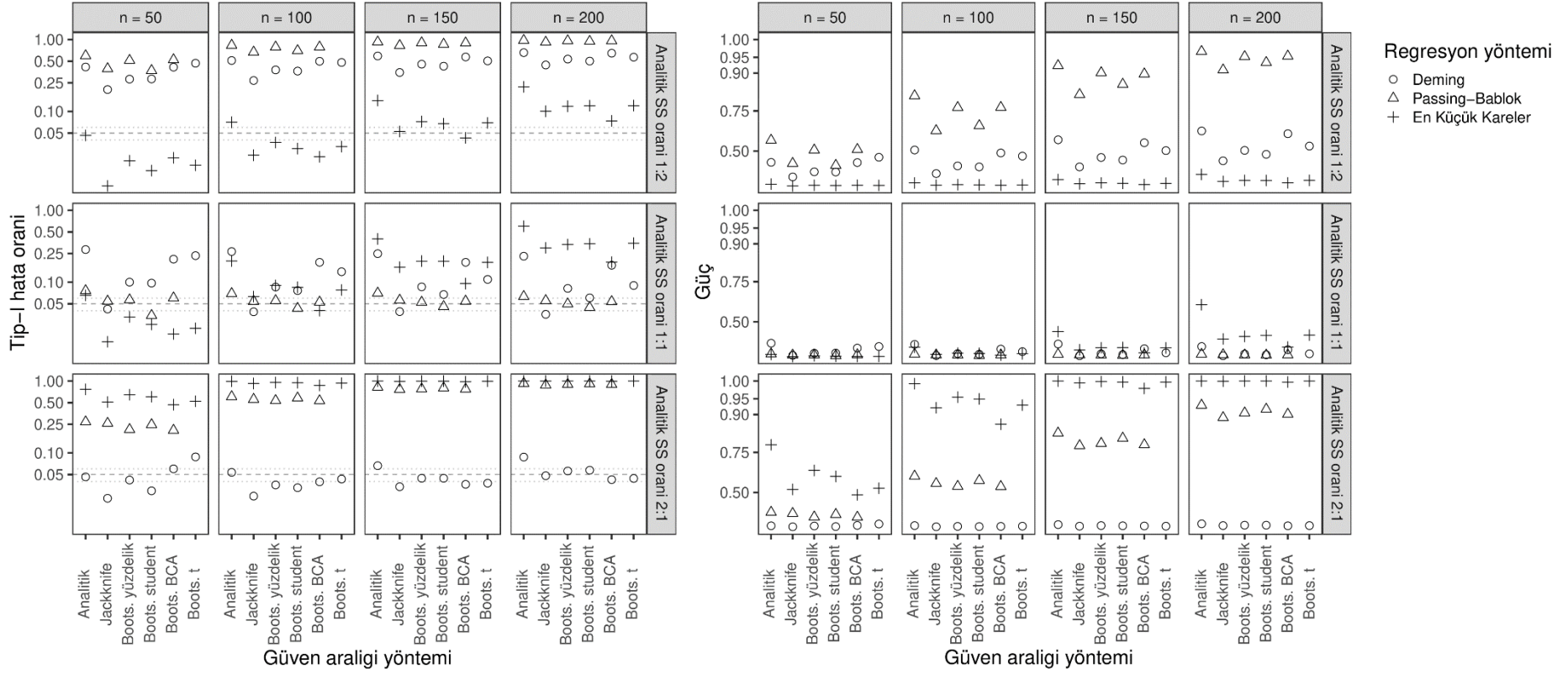
Şekil 4.85. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1)



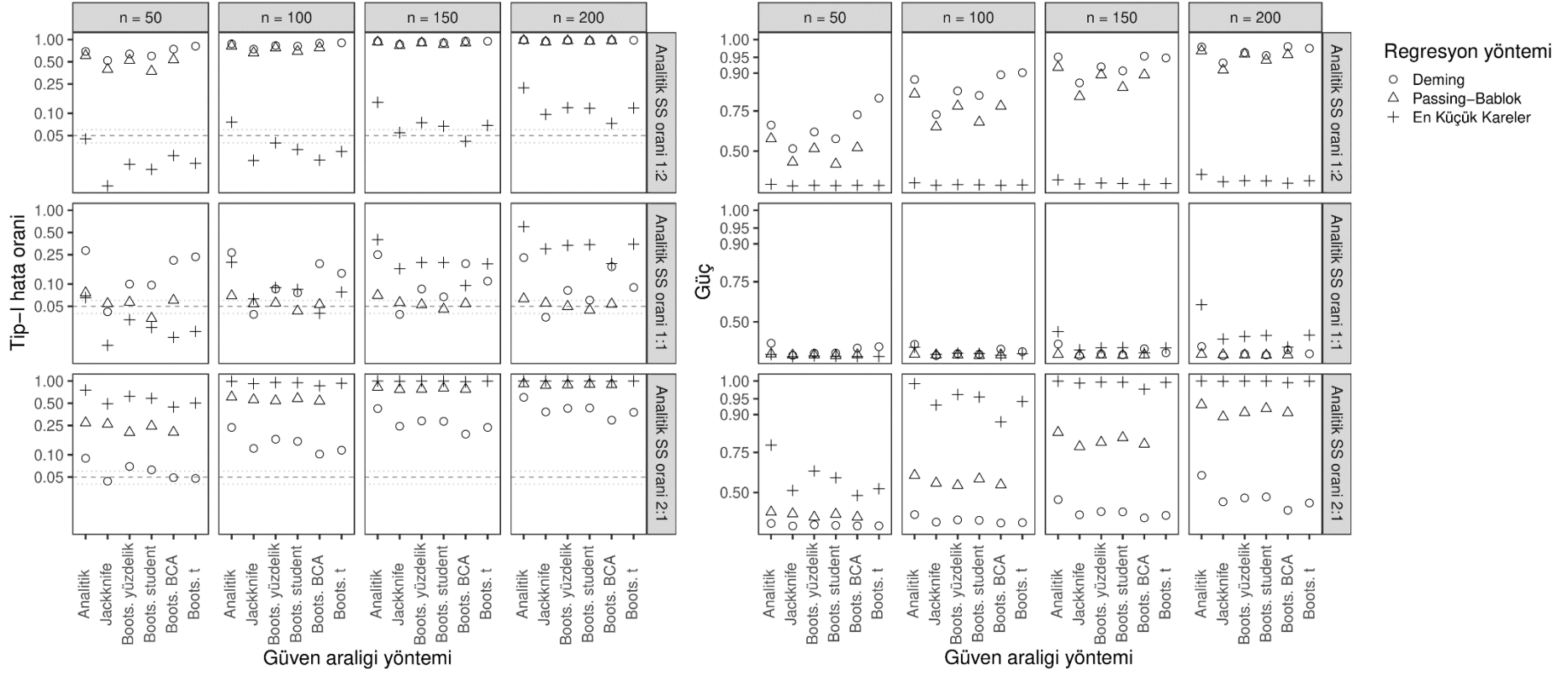
Şekil 4.86. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



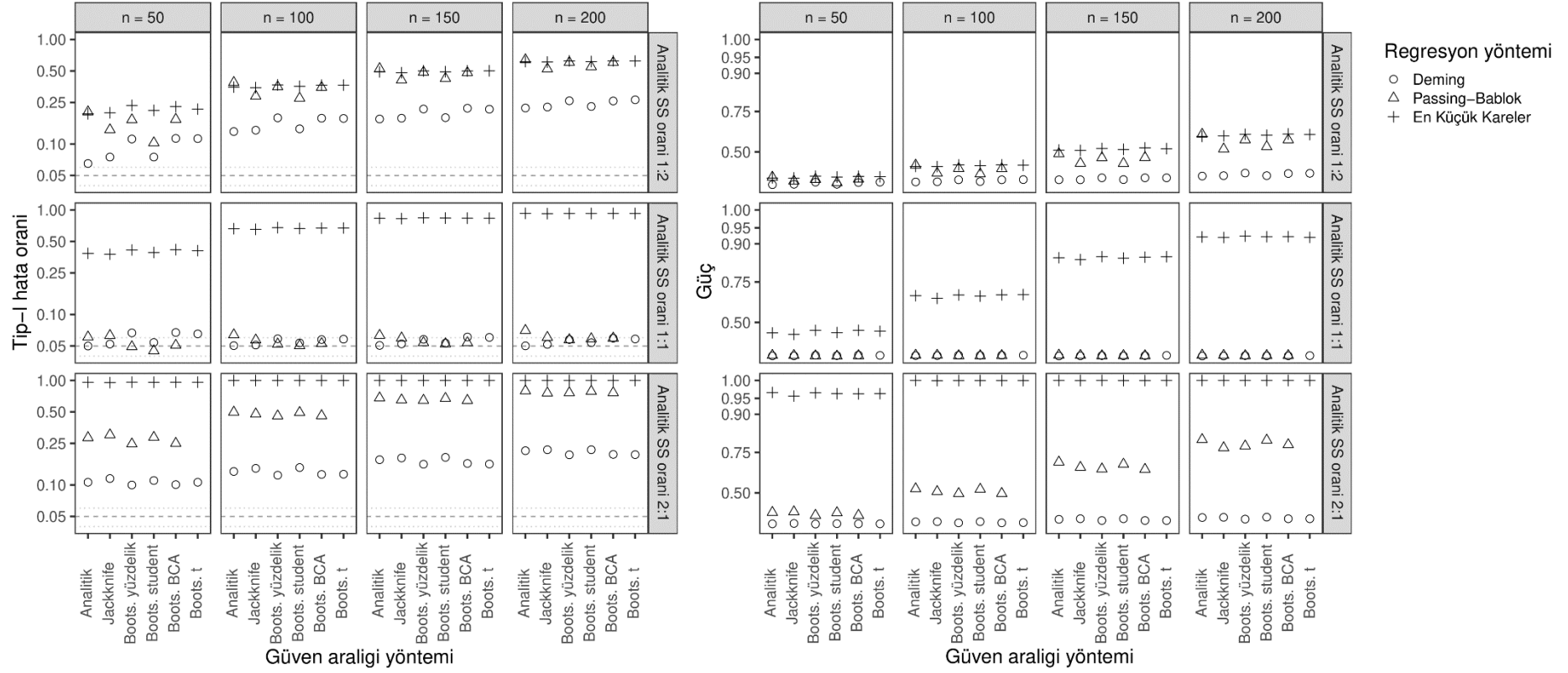
Şekil 4.87. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1)



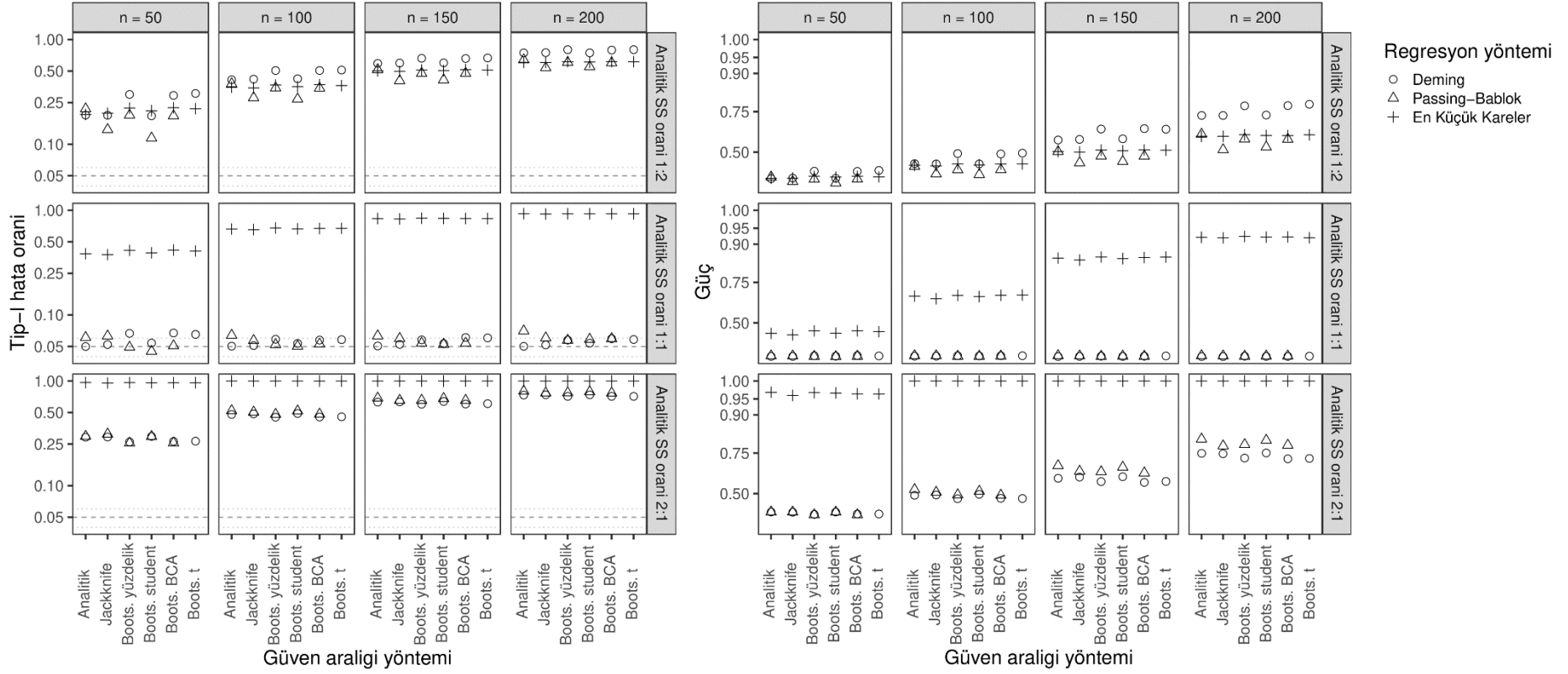
Şekil 4.88. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olmadığı durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



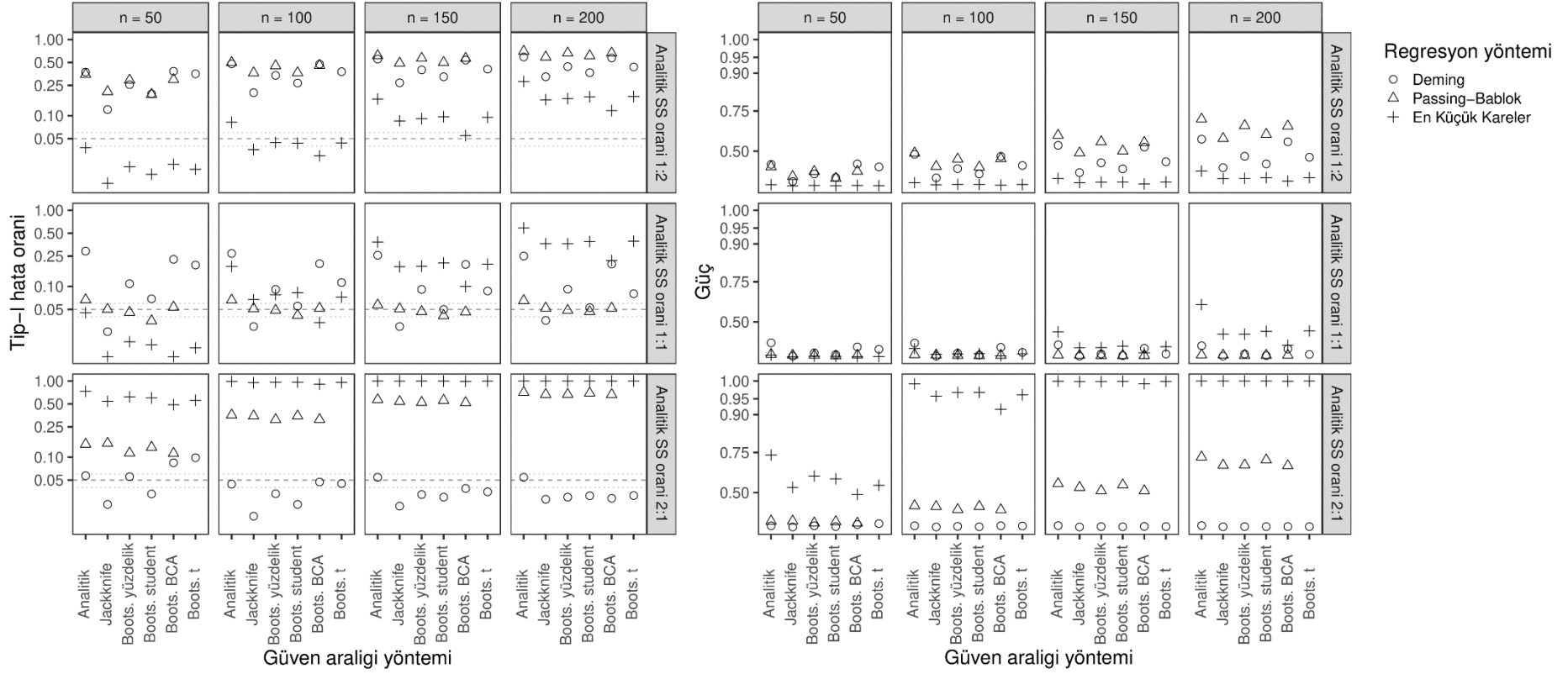
Şekil 4.89. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



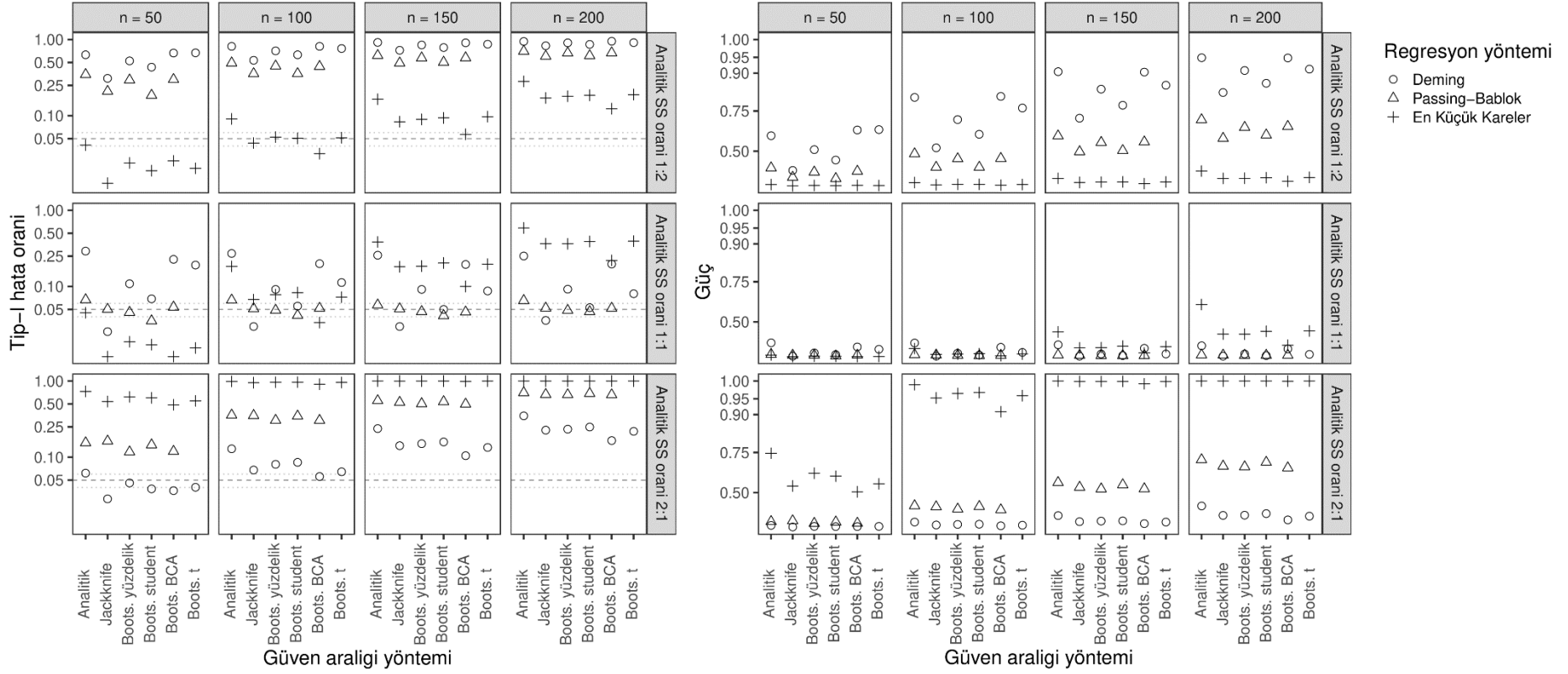
Şekil 4.90. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



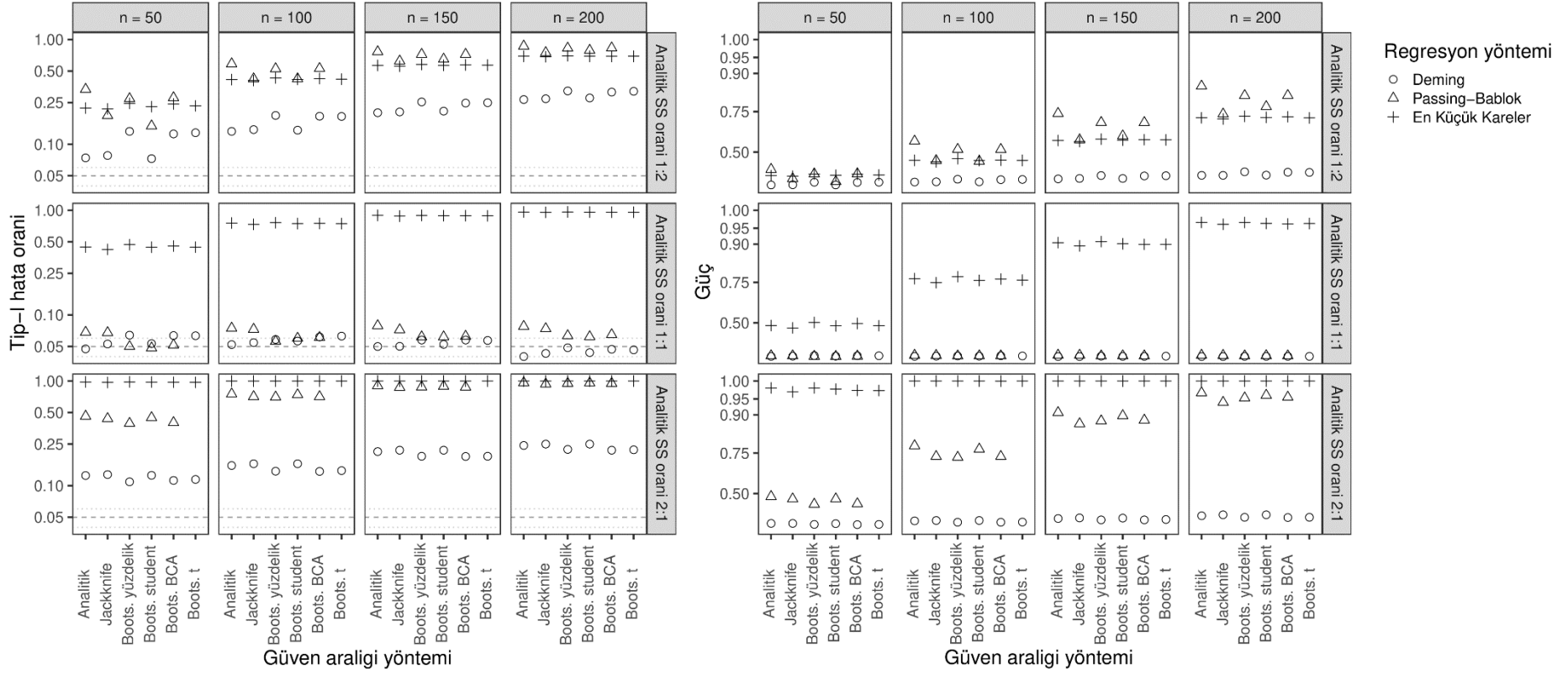
Şekil 4.91. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Normal, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



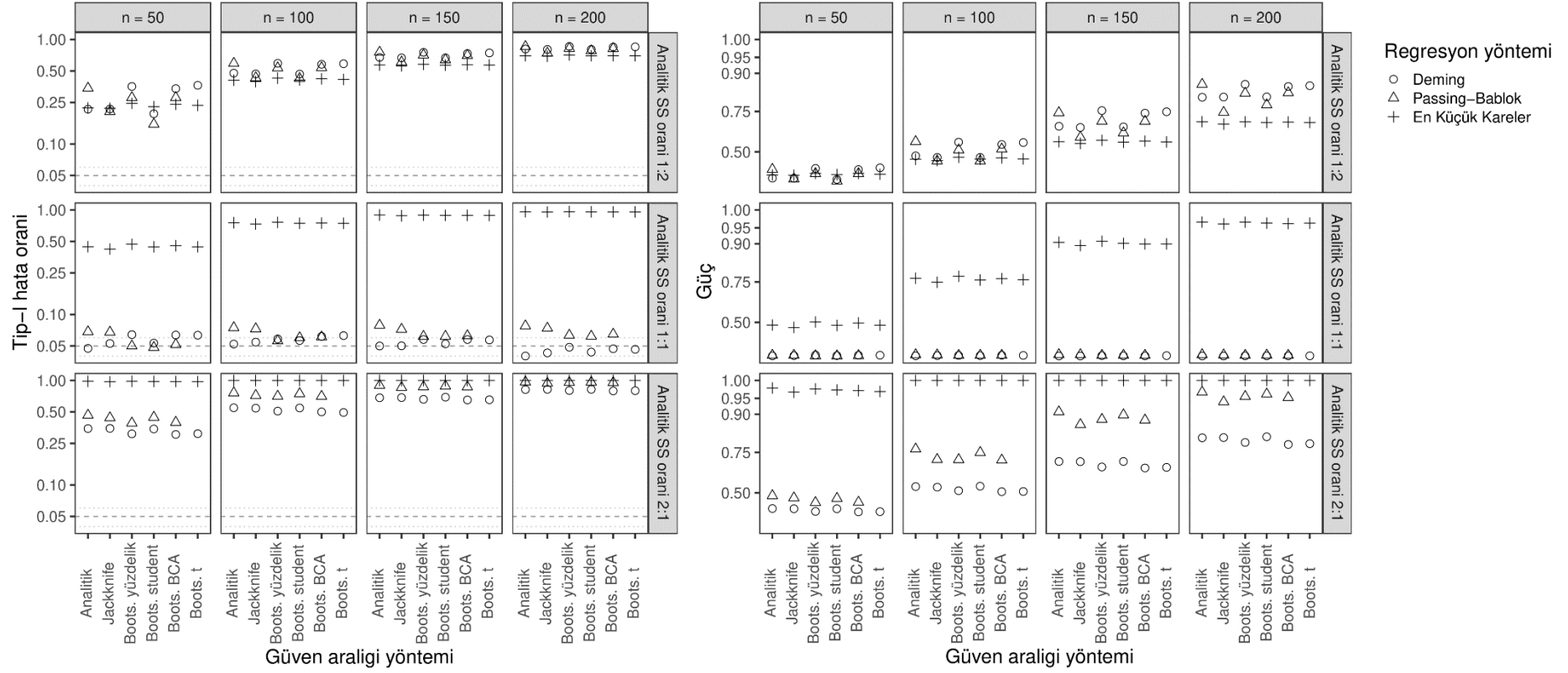
Şekil 4.92. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



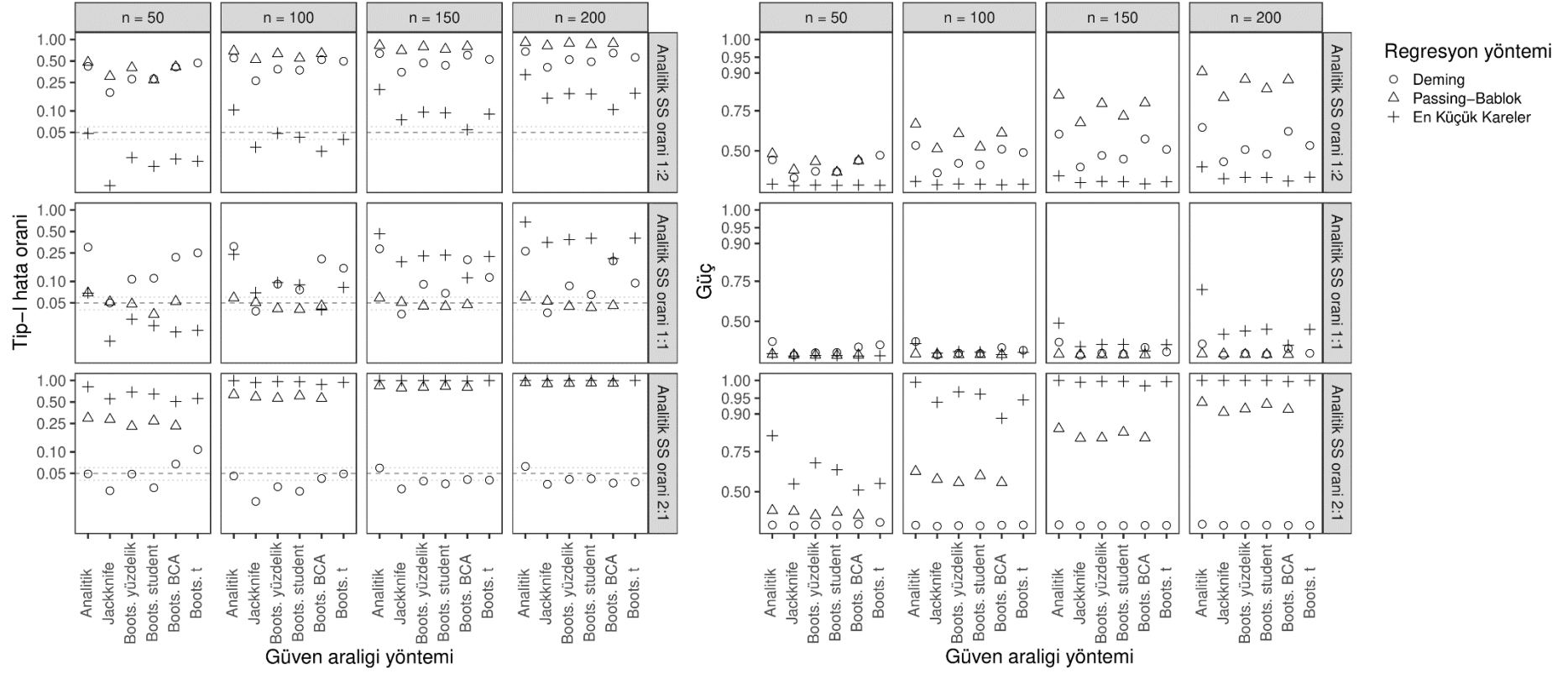
Şekil 4.93. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 0, B1 = 1.2)



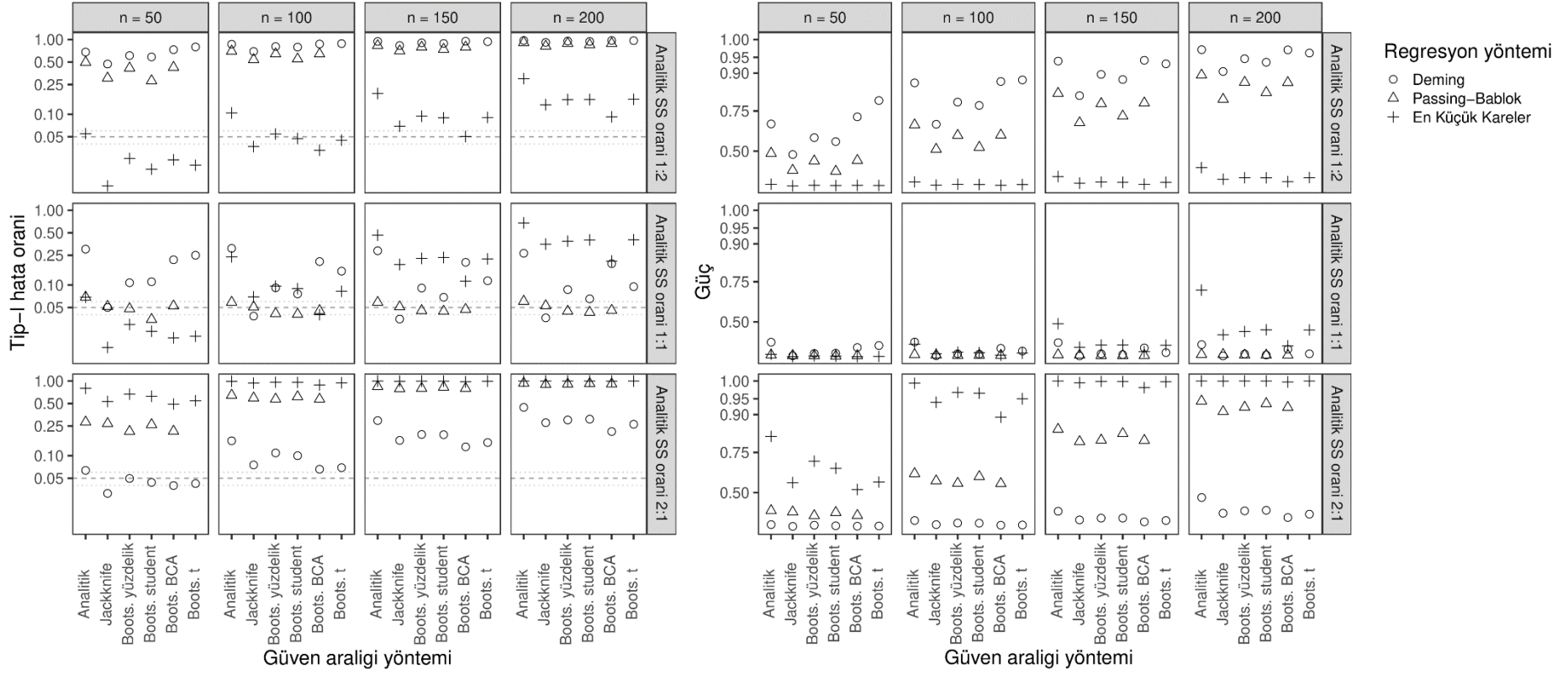
Şekil 4.94. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



Şekil 4.95. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilindiği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

Regresyon Sabitine İlişkin Tip-I Hata Oranı ve Güç Kestirimleri (Dağılım = Pozitif Çarpık, Etkili Gözlem = 1, B1 = 1.2)



Şekil 4.96. Nörogranin verisinde, ölçümsel hata oranının bilinmediği, ölçümlerin çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu, oransal hatanın olduğu durumda β_0 parametresinin tip-I hatası ve gücünün grafiği

β_0 katsayısının 0 ya da 5 olduğu, yani sabit hatanın olduğu ve olmadığı durumlarda, β_1 katsayısının tip-I hatası ve gücünde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Diğer tüm parametrelerin, elde edilen regresyon modellerinin β_1 katsayısı tip-I hatası ve gücü üzerinde önemli olduğu gözlenmiştir. β_1 katsayısının 1 ya da 1.2 olduğu, yani oransal hatanın olduğu ve olmadığı durumlarda, β_0 katsayısının tip-I hatası ve gücü genel olarak benzer sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, bulgularda β_1 katsayısının 1 olduğu durumdaki β_0 katsayısının tip-I hatası ve gücü değerlendirilmiştir. Ayrıca, β_1 katsayısının 1 olduğu durumdaki β_0 katsayısının tip-I hatası ile β_0 katsayısının 0 olduğu durumdaki β_1 katsayısının tip-I hatası tüm olası senaryolar için oldukça benzer bulunmuştur.

4.2.1. $\lambda = 0.5$ Durumunda β_1 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü

Ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda elektrolit verisinde regresyon yöntemlerinin hiçbiri β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyinde tutamamıştır. Tüm durumlarda yöntemler serbest (tip-I hataya karşı hoşgörülü, tutucu olmayan, liberal) bulunmuştur. Buna rağmen, tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın yöntem DR iken, en uzak olan yöntem PB yöntemidir. Örneklem büyüklüğü düşük iken yöntemlerin kısmen daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Güven aralığı yaklaşımı olarak ise DR yöntemi için analitik, jackknife ve bootstrap Bca yöntemlerinin; PB yöntemi için ise bootstrap Bca yönteminin en iyi olduğu gözlenmiştir. Nörogranin verisinde benzer şeyler söylenebilse de, tip-I hata düzeylerinin β_1 katsayısına ilişkin tip-I hataların %5 düzeyine kısmen daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde ise tip-I hataların %5 düzeyine daha da yaklaştığı görülmüştür. $n = 50$ durumunda, DR

yönteminin analitik ve jackknife güven aralığı yaklaşımları ile kullanıldığında tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruduğu ifade edilebilir. DR ve PB yöntemleri için bootstrap Bca güven aralığının kullanımında ise tip-I hata düzeyinin %6 düzeyinde olduğu elde edilmiştir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Bu durumda genel olarak EKK yöntemi için tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın gözlenmiştir. $n = 50$ durumunda, PB regresyon yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığının kullanımı durumunda en iyi sonuçların elde edilebildiği görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde PB yöntemi en iyi, EKK ise en zayıf performansı göstermiştir. Gözlem sayısı arttıkça yöntemler arası güç farklılığının azaldığı görülmüştür. Dağılım aralığı dar olan elektrolit verisinde yöntemler arası güç farklılığı en yüksek seviyededir. Dağılım aralığı orta genişlikte olan nörogranin verisinde PB ve DR yöntemlerinin gücü birbirine yaklaşmıştır. EKK yönteminin gücü, bu iki veride oldukça düşük bulunmuştur. PB yöntemi için en yüksek güce analitik, bootstrap yüzdellik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında ulaşıldığı gözlenmiştir. DR yöntemi için ise bootstrap yüzdellik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile en yüksek güce ulaşılmıştır. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdellik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise genel olarak üç regresyon yönteminin gücü de birbirine benzer olarak oldukça yüksek bulunmuştur. $n = 50$ durumunda

EKK yönteminin gücü kısmen düşük bulunsa da, diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için %100 güce ulaşmıştır.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en iyi güce DR yöntemi ile ulaşılmıştır. Yalnızca $n = 50$ için analitik güven aralığı tercih edildiğinde PB yöntemi, DR yöntemine göre bir miktar daha yüksek güce ulaşmıştır. Elektrolit verisinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları, DR yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ulaşıldığı ifade edilebilir. Nörogranin verisinde $n = 50$ durumunda DR yönteminin diğer güven aralığı yaklaşımları ile de yeterli güce ulaşılabildiği gözlenmiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo:
Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda, normal dağılım senaryolarına kıyasla yöntemlerin performansında genel olarak bir miktar düşüş gözlenmiş, β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini genel olarak koruyamadıkları ve daha serbest sonuçlar ürettikleri gözlenmiştir. Lakin, performans düşüklüğünden en az etkilenen yöntem DR yöntemi, en fazla etkilenen yöntem ise PB yöntemi olmuştur. Dikkat çeken bir bulgu, DR yönteminde bootstrap student güven aralığı yaklaşımının dağılımın çarpıklığından etkilenmemesi, yer yer normal dağılıma kıyasla daha iyi performans göstermiş olmasıdır. Özellikle $n = 50$ durumunda, dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde bariz olarak en iyi performansı göstermiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz

verisinde ise normal dağılım senaryolarına benzer şekilde DR yöntemi için analitik, jackknife ve bootstrap Bca yöntemlerinin en iyi performansı gösterdiği gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda DR regresyon yönteminin performansında anlamlı düşüşler gözlenirse de, PB regresyon yöntemine kıyasla performansı daha iyi bulunmuştur. Normal dağılım senaryolarına benzer şekilde, genel olarak EKK yöntemi için tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın gözlenmiştir. $n = 50$ durumunda, dağılım aralığı dar olan elektrolit verisinde DR regresyon yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığının kullanımı, dağılım aralığı orta olan nörogranin verisinde DR ve PB yöntemleri ile bootstrap Bca güven aralığının kullanımı durumunda en iyi sonuçların elde edilebildiği görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması DR yöntemi için gücün azalmasına neden olmaktadır. PB regresyon yönteminde ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin gücün belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı belirtilebilir. Glukoz verisinde normal dağılım senaryosuna benzer şekilde tüm yöntemlerin gücü benzer ve %100 seviyesindedir. $n = 50$ durumunda EKK yönteminin gücü kısmen düşük bulursa da, diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için güç %100 seviyelerine ulaşmıştır.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. DR ve PB yöntemlerinin güçleri birbirine oldukça

yakın bulunmuştur. Analitik güven aralığı için PB yöntemi, bootstrap tabanlı güven aralıkları için DR yöntemi kısmen daha yüksek güce sahiptir. Jackknife güven aralığı için yöntemlerin gücü neredeyse aynı olarak gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdellik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları, DR yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdellik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ulaşıldığı ifade edilebilir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin β_1 katsayılarına ilişkin tip-I hata düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Ölçümsel hata oranının bilindiği ve bir etkili gözlem olduğu durumda, dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde, özellikle DR yönteminin önceki durumlara kıyasla daha serbest sonuçlar verdiği, PB yönteminin ise kısmen daha serbest sonuçlar verdiği gözlenmiştir. EKK yönteminin ise $n \leq 100$ için genel olarak daha tutucu sonuçlar verdiği, $n > 100$ için daha serbest sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. Elektrolit verisinde $n = 50$ için analitik, $n = 150$ için ise bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımının; nörogranin verisinde ise $n \leq 100$ için analitik güven aralığının, $n = 150$ için jackknife, bootstrap yüzdellik, bootstrap student ve bootstrap t güven aralıklarının tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildikleri gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde DR regresyon yöntemi ile bootstrap student güven aralığı yaklaşımını kullanmanın tüm örneklem büyüklükleri için tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildikleri gözlenmiştir. DR yöntemi ile

jackknife güven aralığı kullanıldığında ise aynı durum $n = 200$ senaryosunda sağlanmıştır. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap yüzdelik, $n = 200$ için bootstrap student güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde hali hazırda serbest sonuçlar veren DR yöntemi, ölçümsel hata oranı bilinmediğinde en serbest sonuçları veren regresyon yöntemi olarak gözlenmiştir. Glukoz verisinde DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, yalnızca $n = 100$ için tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildiği gözlenmiştir. Bu güven aralığı yaklaşımının $n = 50$ için tutucu, $n > 100$ için ise serbest sonuçlar verdiği görülmüştür. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde DR regresyon yöntemi ile iyi performans gösteren bootstrap student güven aralığı yaklaşımı, ölçümsel hata oranı bilinmediğinde serbest sonuçların elde edilmesine neden olmuştur. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap yüzdelik ve bootstrap t , $n = 200$ için bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, etkili gözlemin olması yöntemlerin gücünde bir miktar artışa neden olmuştur. DR regresyon yönteminde analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımlarında; PB regresyon yönteminde ise analitik, bootstrap yüzdelik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımlarında bu artışın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdelik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; DR yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdelik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven

aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Glukoz verisinde etkili gözlemin olmadığı senaryoya benzer şekilde tüm yöntemlerin gücü genel olarak benzer ve %100 seviyesindedir. $n = 50$ durumunda DR ve EKK yöntemi ile jackknife güven aralığının kullanımı durumunda gücün anlamlı biçimde daha düşük olduğu; bootstrap student güven aralığının kullanımı durumunda ise bir miktar düşük olduğu gözlenmiştir. Diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için güç %100 seviyelerine ulaşmıştır.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en iyi güce DR yöntemi ile ulaşılmıştır. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdellik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları, DR yöntemi için ise herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ulaşıldığı ifade edilebilir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin genel olarak serbest sonuçlar verdiği gözlenmişti. Ölçümler pozitif çarpık dağıldığında ise sonuçların bir miktar daha serbestleştiği ifade edilebilir. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde EKK yöntemi kullanıldığında, elektrolit verisinde $n = 50$ için analitik, $n = 100$ için bootstrap yüzdellik, $n = 150$ için ise bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımının; nörogranin verisinde ise $n \leq 100$ için analitik güven aralığının, $n = 150$ için bootstrap yüzdellik, bootstrap student ve bootstrap t güven aralıklarının; $n = 200$ için ise bootstrap Bca yaklaşımının tip-I

hatayı %5 düzeyinde koruyabildikleri gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde DR regresyon yöntemi ile $n > 100$ durumunda jackknife güven aralığı yaklaşımının tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildiği gözlenmiştir. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap t , $n \geq 150$ için bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde normal dağılım senaryosuna kıyasla DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Glukoz verisinde DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, yalnızca $n = 50$ için tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildiği, diğer tüm durumlarda serbest sonuçlar verdiği gözlenmiştir. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap t , $n \geq 100$ için bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması DR yöntemi için gücün kısmi olarak azalmasına neden olmaktadır. PB regresyon yönteminde ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin gücün belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; DR yöntemi için ise analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Glukoz verisinde tüm yöntemlerin gücü genel olarak benzer ve $n \geq 100$ için %100 seviyesindedir. $n = 50$ durumunda analitik ve bootstrap Bca dışındaki güven aralıklarında EKK yöntemi diğer yöntemlere göre daha düşük performans göstermiştir. Aynı senaryoda DR ve EKK

yöntemi ile jackknife güven aralığının kullanımı durumunda gücün anlamlı biçimde düştüğü gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en iyi güce DR yöntemi ile ulaşılmıştır. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ durumunda PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdelik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları, DR yöntemi için ise herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ulaşıldığı ifade edilebilir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

4.2.2. $\lambda = 1$ Durumunda β_1 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü

Ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: $\lambda = 0.5$ senaryosuna göre DR ve PB yöntemlerinin β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyinde daha iyi bir şekilde koruduğu gözlenmiştir. EKK yöntemi ile elde edilen sonuçların, DR ve PB yöntemlerine göre önemli düzeyde daha serbest olduğu gözlenmiştir. Özellikle elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yöntemi için tip-I hata düzeyleri %25'in üzerindedir. DR ve PB regresyon yöntemleri ile kullanılan güven aralığı yaklaşımlarının tümünün, neredeyse tüm senaryolarda tip-I hata düzeyleri %4 ile %6 arasında olduğu gözlenmiştir. DR yöntemi için gözlem sayısından bağımsız olarak analitik, jackknife ve bootstrap student yönteminin; PB yöntemi için ise özellikle $n \geq 100$ için bootstrap student yönteminin tip-I hata düzeyini en iyi koruduğu görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise DR yöntemi en iyi, EKK ise en zayıf performansı göstermiştir. Gözlem sayısı arttığında ve dağılım aralığı genişlediğinde yöntemlerin gücünün arttığı ve performanslarının

birbirine yaklaştığı görülmüştür. Elektrolit ve nörogranin verilerinde, gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$) yöntemler arasındaki güç farklılığı en yüksektir. $n = 50$ için analitik güven aralığı kullanıldığında DR ve PB yöntemlerinin güçleri benzer bulunmuştur. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yöntemi için en güçlü sonuçların bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile; PB yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralıkları ile elde edilmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ için yöntemlerin yeterli güce ulaşamadığı, $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Glukoz verisinde tüm senaryolar için yöntemlerin gücü %100 bulunmuştur.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Yöntemlerin β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini koruma yönünden, normal dağılım senaryolarına kıyasla performanslarında küçük değişiklikler gözlenmiştir. Glukoz verisinde EKK yönteminin pozitif çarpık dağılımlarda bir miktar daha serbest sonuçlar verdiği ifade edilebilir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise, dağılımın pozitif çarpık olması yöntemlerin gücünün azalmasına neden olmaktadır. Normal dağılım senaryosuna benzer şekilde gözlem sayısı arttığında ve dağılım aralığı genişlediğinde yöntemlerin performansının birbirine yaklaştığı görülmüştür. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yöntemi için en güçlü sonuçların bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile; PB yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralıkları ile elde edilmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ için yöntemlerin yeterli güce ulaşamadığı,

$n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Yalnızca elektrolit verisinde, $n = 100$ için, PB yöntemi ile jackknife ve bootstrap student güven aralıkları kullanıldığında elde edilen güç %80'in bir miktar altında kalmıştır. Glukoz verisinde tüm senaryolar için yöntemlerin gücü %100 bulunmuştur.

Ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin β_1 katsayılarına ilişkin tip-I hata düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Etkili gözlem olduğu durumda, dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde, DR yönteminin önceki durumlara kıyasla birçok durumda serbest sonuçlar verdiği, PB yönteminin ise tip-I hata düzeyini genel olarak %5 düzeyinde koruyabildiği gözlenmiştir. DR yöntemi için bootstrap student güven aralığı kullanıldığında ise $n > 50$ için tip-I hata düzeyinin %5 düzeyinde korunabildiği gözlenmiştir. PB yöntemi $n = 50$ durumunda jackknife güven aralığı ile, $n > 50$ için ise tüm güven aralığı yaklaşımları ile tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruyabilmiştir. Tüm örneklem büyüklüğü senaryoları için DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, EKK yöntemi için ise $n = 50$ durumunda jackknife ve bootstrap güven aralıkları kullanıldığında daha tutucu sonuçların elde edildiği görülmüştür. EKK yöntemi $n = 50$ durumunda analitik güven aralığı ile kullanıldığında tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruyabilmiştir. Glukoz verisinde ise tüm durumlarda PB yöntemi tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabilmiştir. $n = 100$ için EKK yöntemi ile bootstrap BCA, $n = 150$ için ise DR yöntemi ile bootstrap t güven aralığı kullanıldığında benzer olarak tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunabilmiştir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise etkili gözlemin olması yöntemlerin gücünde bir miktar artışa neden olmuştur. DR regresyon yönteminde analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımlarında; PB regresyon yönteminde ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımlarında bu artışın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. DR yöntemi için ise jackknife güven aralığı kullanıldığında gücün bir miktar azaldığı görülmüştür. Elektrolit verisinde $n = 50$ durumunda DR yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Nörogranin verisinde $n = 50$ durumunda DR yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları, PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Glukoz verisinde etkili gözlemin olmadığı senaryoya benzer şekilde tüm yöntemlerin gücü genel olarak benzer ve %100 seviyesindedir. $n = 50$ durumunda DR ve EKK yöntemi ile jackknife güven aralığının kullanımı durumunda gücün anlamlı biçimde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için güç %100 seviyelerine ulaşmıştır.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Yöntemlerin β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini koruma yönünden, normal dağılım senaryolarına kıyasla performanslarında küçük değişiklikler gözlenmiştir. Glukoz verisinde EKK yönteminin

pozitif çarpık dağılımlarda bir miktar daha serbest sonuçlar verdiği ifade edilebilir. PB yöntemi benzer olarak en iyi performansı göstermiştir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise, dağılımın pozitif çarpık olması DR yöntemi için gücün kısmi olarak, PB yöntemi için ise belirgin olarak azalmasına neden olmaktadır. Normal dağılım senaryosuna benzer şekilde gözlem sayısı arttığında ve dağılım aralığı genişlediğinde yöntemlerin performansının birbirine yaklaştığı görülmüştür. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yöntemi için en güçlü sonuçların analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile; PB yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdelik ve bootstrap Bca güven aralıkları ile elde edilmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 50$ için DR yöntemi analitik, bootstrap BCA ve bootstrap t güven aralığı ile kullanıldığında; $n \geq 100$ durumunda ise PB ve DR yöntemleri için herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Yalnızca elektrolit verisinde, $n = 100$ için, PB yöntemi ile jackknife ve bootstrap student güven aralıkları kullanıldığında elde edilen güç %80'in bir miktar altında kalmıştır. Glukoz verisinde tüm yöntemlerin gücü genel olarak benzer ve %100 seviyesindedir. $n = 50$ durumunda DR ve EKK yöntemi ile jackknife güven aralığının kullanımı durumunda gücün anlamlı biçimde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için güç %100 seviyelerine ulaşmıştır.

4.2.3. $\lambda = 2$ Durumunda β_1 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü

Ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda elektrolit verisinde regresyon yöntemlerinin hiçbiri β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyinde tutamamıştır. Tüm durumlarda yöntemler serbest bulunmuştur. Buna

rağmen, tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın yöntem DR iken, en uzak olan yöntem EKK yöntemidir. Örneklem büyüklüğü düşük iken yöntemlerin kısmen daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Güven aralığı yaklaşımı olarak ise DR yöntemi için bootstrap yüzdellik, bootstrap Bca ve bootstrap t yöntemlerinin; PB yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdellik ve bootstrap Bca yöntemlerinin en iyi sonuçları verdiği gözlenmiştir. Nörogranin verisinde benzer şeyler söylenebilse de, tip-I hata düzeylerinin β_1 katsayısına ilişkin tip-I hataların %5 düzeyine kısmen daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde ise tip-I hataların %5 düzeyine daha da yaklaştığı görülmüştür. $n = 50$ durumunda, DR yönteminin analitik ve jackknife güven aralığı yaklaşımları ile kullanıldığında tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruduğu ifade edilebilir. DR ve PB yöntemleri için bootstrap student güven aralığının kullanımında ise tip-I hata düzeyinin %6 düzeyinde olduğu elde edilmiştir. Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Tüm durumlarda tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın yöntemin PB olduğu gözlenmiştir. EKK yönteminin performansının en düşük olduğu görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yöntemi en iyi, PB ise en zayıf performansı göstermiştir. Glukoz verisinde ise DR yöntemi en iyi, EKK en zayıf performansı göstermiştir. Gözlem sayısı arttıkça yöntemler arası güç farklılığının kısmen azaldığı görülmüştür. Dağılım aralığı dar olan elektrolit verisinde yöntemler arası güç farklılığı en yüksek seviyededir. Dağılım aralığı orta genişlikte olan nörogranin verisinde EKK ve DR yöntemlerinin gücü birbirine yaklaşmıştır. PB yönteminin gücü, bu iki veride oldukça düşük bulunmuştur. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise DR yönteminin gücü artmış, EKK

yönteminin ise performansı düşmüştür. EKK yöntemi için en yüksek güce bootstrap yüzdelerik güven aralığı yaklaşımları ile, DR yöntemi için ise bootstrap yüzdelerik, bootstrap Bca ve bootstrap t yaklaşımları ile ulaşılmıştır. Elektrolit verisinde $n \geq 100$ durumunda, nörogranin verisinde ise $n \geq 150$ durumunda, EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında; yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise $n = 50$ durumunda DR ya da PB yöntemi ile herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında, $n > 50$ durumunda ise herhangi bir regresyon yöntemi ve güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli düşüş gözlenmiştir. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde elektrolit ve nörogranin verilerinde oldukça düşük güce sahip olan DR yönteminin gücü, ölçümsel hata oranı bilinmediğinde en kötü seviyeye ulaşmıştır. Buna rağmen glukoz verisinde en iyi performans gösteren yöntem olmayı sürdürmüştür. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda, normal dağılım senaryolarına kıyasla yöntemlerin performansında genel olarak bir miktar düşüş gözlenmiş, β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini genel olarak koruyamadıkları ve daha serbest sonuçlar ürettikleri gözlenmiştir. PB yöntemindeki performans düşüşünün DR yöntemine kıyasla daha fazla olduğu gözlenmiştir. EKK yönteminin en serbest sonuçları verdiği görülmüştür. Normal dağılım senaryosuna benzer şekilde, elektrolit ve nörogranin verilerinde tüm durumlarda, glukoz verisinde ise $n > 50$

durumunda DR yöntemi için bootstrap yüzdelik, bootstrap Bca ve bootstrap t yöntemlerinin en iyi performansı gösterdiği gözlenmiştir. Glukoz verisinde $n = 50$ durumunda, DR yönteminin analitik ve jackknife güven aralığı yaklaşımları ile kullanılması durumunda β_1 katsayısının tip-I hata düzeyinin %5 düzeyine en yakın olduğu ifade edilebilir. Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda DR regresyon yönteminin performansında anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin performansı PB yöntemiyle benzer hale gelirken, glukoz verisinde performansı daha iyidir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yöntemi için gücün azalmasına, EKK yöntemi için ise gücün artmasına neden olmaktadır. EKK yöntemi için en iyi performans analitik ve bootstrap yüzdelik güven aralığı yaklaşımları ile elde edilmiştir. Glukoz verisinde ise tüm yöntemlerin gücünde azalma gözlenirse de, bu azalmanın DR yöntemi için en az olduğu görülmüştür. DR yöntemi bu veri için en yüksek güce sahiptir ve en iyi performansa analitik, bootstrap yüzdelik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile ulaşmıştır. Elektrolit verisinde EKK yöntemi, $n = 50$ durumunda analitik ve bootstrap yüzdelik güven aralığı yaklaşımları ile, $n \geq 100$ durumunda herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile, nörogranin verisinde ise $n \geq 150$ durumunda ise herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile kullanıldığında; yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşmıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise $n = 50$ durumunda DR yöntemi ile herhangi bir güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında, $n > 50$ durumunda ise herhangi bir regresyon yöntemi ve güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı ifade edilebilir. Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli düşüş gözlenmiştir. Buna rağmen glukoz verisinde en yüksek güce sahip

yöntem olmayı sürdürmüştür. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin β_1 katsayılarına ilişkin tip-I hata düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Ölçümsel hata oranının bilindiği ve bir etkili gözlem olduğu durumda, yöntemlerin daha tutucu davrandığı gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin tip-I hata düzeyinin %5 etrafında dağıldığı görülmüştür. Bazı durumlarda bir miktar serbest, bazı durumlarda ise bir miktar tutucu sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. DR yöntemi için genel olarak bootstrap yüzdelik güven aralığı yaklaşımının ve $n \leq 100$ için analitik güven aralığının en iyi sonuçları verdiği ifade edilebilir. PB yöntemi için ise gözlem sayısının az olduğu senaryolarda tip-I hata düzeyinin %5'e daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde genel olarak tüm durumlarda DR yöntemi için bootstrap yüzdelik güven aralığı kullanıldığında, $n \leq 100$ için PB yöntemi için herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n = 50$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı, $n = 200$ durumunda ise EKK yöntemi ile jackknife, bootstrap yüzdelik, bootstrap student ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatanın %5 düzeyinde korunduğu ifade edilebilir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin, ölçümsel hata oranının bilindiği duruma göre genel olarak daha tutucu davrandığı gözlenmiştir. DR yöntemi $n = 50$ senaryolarında elektrolit verisi için jackknife, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile, nörogranin verisi için bootstrap yüzdelik, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı

yaklaşımları ile tip-I hatayı %5 düzeyinde korumuştur. Bu verilerde $n > 50$ için tüm yöntemler serbest sonuçlar vermekte olup, DR yöntemi diğer yöntemlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Glukoz verisinde DR yöntemi bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları ile en iyi sonuçları göstermiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, etkili gözlemin olması oldukça farklı sonuçların elde edilmesine neden olmuştur. Elektrolit verisinde $n \leq 100$ için DR yöntemiyle, $n > 100$ için EKK yöntemiyle en güçlü sonuçlar elde edilmiştir. Nörogranin ve glukoz için tüm durumlarda DR yöntemi ile en güçlü sonuçlar elde edilmiştir. Elektrolit verisinde $n = 150$ durumunda analitik güven aralığı ile, $n = 200$ durumunda ise herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Nörogranin verisinde $n = 150$ durumunda analitik ve bootstrap Bca güven aralığı ile, $n = 200$ durumunda ise analitik, bootstrap yüzdelik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımı ile yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Glukoz verisinde etkili gözlemin olmadığı senaryoya benzer şekilde tüm yöntemler ile yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. $n = 50$ durumunda DR ve EKK yöntemi ile jackknife güven aralığının kullanımı ve EKK yöntemi ile bootstrap student güven aralığının kullanıldığı durumda gücün anlamlı biçimde daha düşük olduğu görülmüştür.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli düşüş gözlenmiştir. Elektrolit ve glukoz verileri için elde edilen bulgular, ölçümsel hata oranının bilindiği durum ile benzerdir. Nörogranin verisinde hiçbir yöntem ve güven aralığı için yeterli güce ulaşılamamıştır. Buna rağmen, $n = 200$ durumunda EKK yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo:

Ölçümler pozitif çarpık dağıldığında elde edilen sonuçların, normal dağılım senaryolarına kıyasla bir miktar daha serbestleştiği ifade edilebilir. Normal dağılım senaryolarına kıyasla yöntemlerin daha serbest sonuçlar ürettikleri gözlenmiştir. PB yöntemindeki performans değişiminin DR yöntemine kıyasla daha fazla olduğu gözlenmiştir. EKK yönteminin en serbest sonuçları verdiği görülmüştür. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin tip-I hata düzeyinin %5 etrafında dağıldığı görülmüştür. Bazı durumlarda bir miktar serbest, bazı durumlarda ise bir miktar tutucu sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. PB yöntemi için ise gözlem sayısının az olduğu senaryolarda tip-I hata düzeyinin %5'e daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde genel olarak tüm durumlarda DR yöntemi için bootstrap yüzdelerik güven aralığı kullanıldığında, $n = 50$ için PB yöntemi için herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n \leq 100$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı, $n = 200$ durumunda ise EKK yöntemi ile jackknife ve bootstrap yüzdelerik güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatanın %5 düzeyinde korunduğu ifade edilebilir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin, ölçümsel hata oranının bilindiği duruma göre genel olarak daha tutucu davrandığı gözlenmiştir. DR yöntemi $n = 50$ senaryolarında elektrolit verisi için jackknife ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile, nörogranin verisi için bootstrap yüzdelerik, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile tip-I hatayı %5 düzeyinde korumuştur. Bu verilerde $n > 50$ için tüm yöntemler serbest sonuçlar vermekte olup, DR yöntemi diğer yöntemlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Glukoz verisinde, $n = 50$ için PB yöntemi için herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n \leq 100$ için EKK yöntemi ile

analitik güven aralığı ya da DR yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında, $n = 200$ durumunda ise EKK yöntemi ile jackknife ve bootstrap yüzdelerik güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatanın %5 düzeyinde korunduğu ifade edilebilir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yöntemi için gücün azalmasına, EKK yöntemi için ise gücün artmasına neden olmaktadır. Elektrolit verisinde $n < 100$ için, nörogranin verisinde $n < 150$ için DR yöntemi, diğer durumlarda EKK yöntemi en yüksek güce sahiptir. DR yöntemi için en iyi performans analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile; EKK yöntemi için en iyi performans analitik ve bootstrap yüzdelerik güven aralığı yaklaşımları ile elde edilmiştir. Glukoz verisinde ise tüm yöntemlerin gücünde azalma gözlenirse de, bu azalmanın DR yöntemi için en az olduğu görülmüştür. DR yöntemi bu veri için en yüksek güce sahiptir ve en iyi performansa analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile ulaşmıştır. Elektrolit verisinde EKK yöntemi, $n = 100$ durumunda analitik güven aralığı yaklaşımı ile, $n = 150$ durumunda bootstrap Bca dışındaki herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile, $n = 200$ durumunda ise herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşmıştır. Nörogranin verisinde EKK yöntemi $n \geq 150$ durumunda analitik güven aralığı yaklaşımı ile yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşmıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise $n = 50$ durumunda DR yöntemi ile herhangi bir güven aralığı yaklaşımı, EKK yöntemi ile analitik güven aralığı yaklaşımı; $n > 50$ durumunda herhangi bir regresyon yöntemi ve güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında yeterli güce ulaşılmıştır. Yalnızca $n = 100$ durumunda

EKK yöntemi ile jackknife ya da bootstrap student güven aralığı yaklaşımlarından biri kullanıldığında gücün düşük olduğu gözlenmiştir. Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde normal dağılım senaryolarına benzer şekilde DR yönteminin gücünde önemli düşüş gözlenmiştir. Buna rağmen glukoz verisinde en yüksek güce sahip yöntem olmayı sürdürmüştür. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

4.2.4. $\lambda = 0.5$ Durumunda β_0 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü

Ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda elektrolit verisinde regresyon yöntemlerinin hiçbiri β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyinde tutamamıştır. Tüm durumlarda yöntemler serbest bulunmuştur. Buna rağmen, tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın yöntem DR iken, en uzak olan yöntem PB yöntemidir. Örneklem büyüklüğü düşük iken yöntemlerin kısmen daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Güven aralığı yaklaşımı olarak ise DR yöntemi için analitik, jackknife ve bootstrap student yöntemlerinin; PB yöntemi için ise bootstrap Bca yönteminin en iyi olduğu gözlenmiştir. Nörogranin verisinde benzer şeyler söylenebilse de, tip-I hata düzeylerinin β_0 katsayısına ilişkin tip-I hataların %5 düzeyine kısmen daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde ise tip-I hataların %5 düzeyine daha da yaklaştığı görülmüştür. $n = 50$ durumunda, DR yönteminin analitik ve jackknife güven aralığı yaklaşımları ile kullanıldığında tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruduğu ifade edilebilir. DR ve PB yöntemleri için bootstrap Bca güven aralığının kullanımında ise tip-I hata düzeyinin %6 düzeyinde olduğu elde edilmiştir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Bu durumda

genel olarak EKK yöntemi için tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın gözlenmiştir. $n = 50$ durumunda, PB regresyon yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığının kullanımı durumunda en iyi sonuçların elde edilebildiği görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde elektrolit verisinde EKK yöntemi en iyi, DR ise en zayıf performansı göstermiştir. EKK yöntemi için bootstrap yüzdelerik güven aralığı ile kısmen daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu veride ancak $n = 200$ durumunda EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Nörogranin verisinde ise PB yönteminin gücü, EKK yönteminden daha iyi hale gelmiştir. PB yöntemi için analitik, bootstrap yüzdelerik ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu veride DR yine en düşük performansa sahip yöntemdir. Nörogranin verisinde ancak $n = 200$ durumunda PB yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise genel olarak üç regresyon yönteminin gücü de birbirine benzer ve oldukça yüksek bulunmuştur. Yalnızca $n = 50$ durumunda EKK ve DR yöntemleri ile jackknife güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında gücün yetersiz olduğu, EKK yöntemi ile bootstrap yüzdelerik, bootstrap student ve bootstrap t güven aralıklarından biri kullanıldığında için ise gücün kısmen düşük olduğu gözlenirse de, diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için %100 güce ulaşmıştır.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit verisinde DR yönteminin performansı tüm güven aralıkları için PB yönteminden daha iyi, nörogranin verisinde ise analitik güven aralığı dışındaki tüm güven aralıkları için PB yönteminden daha iyi bulunmuştur. Nörogranin verisinde $n = 200$ için DR

yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında ya da PB yöntemi için analitik güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Glukoz verisinde tüm yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları için güç %100 bulunmuştur. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda, normal dağılım senaryolarına kıyasla yöntemlerin performansında genel olarak bir miktar düşüş gözlenmiş, β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini genel olarak koruyamadıkları ve daha serbest sonuçlar ürettikleri gözlenmiştir. Lakin, performans düşüklüğünden en az etkilenen yöntem DR yöntemi, en fazla etkilenen yöntem ise PB yöntemi olmuştur. Dikkat çeken bir bulgu, DR yönteminde bootstrap student güven aralığı yaklaşımının dağılımın çarpıklığından etkilenmemesi, yer yer normal dağılıma kıyasla daha iyi performans göstermiş olmasıdır. Özellikle $n = 50$ durumunda, dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde bariz olarak en iyi performansı göstermiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde ise normal dağılım senaryolarına benzer şekilde DR yöntemi için analitik, jackknife ve bootstrap Bca yöntemlerinin en iyi performansı gösterdiği gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda DR regresyon yönteminin performansında anlamlı düşüşler gözlenirse de, PB regresyon yöntemine kıyasla performansı daha iyi bulunmuştur. Normal dağılım senaryolarına benzer şekilde, genel olarak EKK yöntemi için tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın gözlenmiştir. $n = 50$ durumunda, dağılım aralığı dar olan elektrolit verisinde DR regresyon yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığının kullanımı, dağılım aralığı orta olan nörogranin

verisinde DR ve PB yöntemleri ile bootstrap Bca güven aralığının kullanımı durumunda en iyi sonuçların elde edilebildiği görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması yöntemlerde gücün artmasına neden olmuştur. En yüksek artışın PB yönteminde olduğu gözlenmiştir. PB regresyon yönteminde özellikle analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_0 katsayısına ilişkin gücün belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde PB yöntemi kullanıldığında $n = 150$ için analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralıkları ile $n = 200$ için ise herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Ayrıca, elektrolit verisinde $n = 200$ için EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında da yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Glukoz verisinde tüm yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları için güç %100 bulunmuştur.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Bu artışın özellikle bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıklarında olduğu görülmüştür. Elektrolit verisinde DR yönteminin gücü, EKK yöntemi ile kıyaslanabilir düzeydedir. Nörogranin verisinde ise DR yönteminin gücü EKK yönteminden daha yüksek, PB yönteminden ise daha düşük bulunmuştur. Ölçümsel hata oranının bilindiği senaryolardan farklı olarak elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 200$ için DR yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında da yeterli güce ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin β_0 katsayılarına ilişkin tip-I hata düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Ölçümsel hata oranının bilindiği ve bir etkili gözlem olduğu durumda, dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde, özellikle DR yönteminin önceki durumlara kıyasla daha serbest sonuçlar verdiği, PB yönteminin ise kısmen daha serbest sonuçlar verdiği gözlenmiştir. EKK yönteminin ise $n \leq 100$ için genel olarak daha tutucu sonuçlar verdiği, $n > 100$ için daha serbest sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. Elektrolit verisinde $n = 50$ için analitik, $n = 150$ için ise bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımının; nörogranin verisinde ise $n \leq 100$ için analitik güven aralığının, $n = 150$ için jackknife, bootstrap yüzdellik, bootstrap student ve bootstrap t güven aralıklarının tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildikleri gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde DR regresyon yöntemi ile bootstrap student güven aralığı yaklaşımını kullanmanın tüm örneklem büyüklükleri için tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildikleri gözlenmiştir. DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında ise aynı durum $n = 200$ senaryosunda sağlanmıştır. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap yüzdellik, $n = 200$ için bootstrap student güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde hali hazırda serbest sonuçlar veren DR yöntemi, ölçümsel hata oranı bilinmediğinde en serbest sonuçları veren regresyon yöntemi olarak gözlenmiştir. Glukoz verisinde DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, yalnızca $n = 100$ için tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildiği gözlenmiştir. Bu güven aralığı yaklaşımının $n = 50$ için tutucu, $n > 100$ için ise serbest

sonuçlar verdiği görülmüstür. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde DR regresyon yöntemi ile iyi performans gösteren bootstrap student güven aralığı yaklaşımı, ölçümsel hata oranı bilinmediğinde serbest sonuçların elde edilmesine neden olmuştur. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap yüzdelik ve bootstrap t , $n = 200$ için bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, etkili gözlemin olması dağılım aralığı dar ve orta düzey olan elektrolit ve nörogranin verilerinde DR ve PB yöntemlerinin gücünde önemli düzeyde artışa, EKK yönteminin gücünde ise azalışa neden olmuştur. En yüksek güce PB yöntemi ile kullanılan analitik, bootstrap yüzdelik ve bootstrap Bca güven aralıkları ile elde edilmiştir. Bu verilerde $n = 200$ için PB yöntemi ile analitik, bootstrap yüzdelik ve bootstrap Bca güven aralıkları kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde yöntemlerin gücü $n > 50$ için %100 düzeyindedir. Gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$), DR yönteminin analitik dışındaki diğer güven aralığı yaklaşımları için gücünün diğer yöntemlere göre daha düşük olduğu, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları için ise yetersiz olduğu gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en iyi güce DR yöntemi ile, özellikle de analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile ulaşılmıştır. Ölçümsel hata oranının bilindiği senaryolardan farklı olarak elektrolit ve nörogranin verilerinde $n = 200$ için DR yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında da yeterli güce ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilinmediği senaryo ile benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo:

Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin genel olarak serbest sonuçlar verdiği gözlenmişti. Ölçümler pozitif çarpık dağıldığında ise sonuçların bir miktar daha serbestleştiği ifade edilebilir. Ölçümsel hata oranı bilindiğinde EKK yöntemi kullanıldığında, elektrolit verisinde $n = 50$ için analitik, $n = 100$ için bootstrap yüzdelik, $n = 150$ için ise bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımının; nörogranin verisinde ise $n = 50$ için analitik güven aralığının, $n = 150$ için jackknife ve bootstrap Bca güven aralıklarının tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildikleri gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde DR regresyon yöntemi ile $n > 50$ durumunda jackknife güven aralığı yaklaşımının tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildiği gözlenmiştir. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap yüzdelik, $n \geq 150$ için bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde normal dağılım senaryosuna kıyasla DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Glukoz verisinde DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, yalnızca $n = 50$ için tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabildiği, diğer tüm durumlarda serbest sonuçlar verdiği gözlenmiştir. EKK yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap t , $n \geq 100$ için bootstrap Bca güven aralığı kullanıldığında tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunmuştur. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, etkili gözlemin olması, normal dağılım senaryosuna göre, dağılım aralığı dar ve orta düzey olan elektrolit ve nörogranin verilerinde DR ve PB yöntemlerinin gücünde önemli düzeyde artışa, EKK yönteminin gücünde ise azalışa neden olmuştur. En yüksek güce PB yöntemi ile

kullanılan analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralıkları ile elde edilmiştir. Bu verilerde $n = 50$ için PB yöntemi ile analitik, $n = 200$ için ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralıkları kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde yöntemlerin gücü $n > 50$ için %100 düzeyindedir. Gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$), DR yöntemi ile jackknife ve bootstrap t güven aralıklarının kullanılması durumunda gücünün yetersiz olduğu gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en iyi güce DR yöntemi ile, özellikle de analitik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile ulaşılmıştır. Ölçümsel hata oranının bilindiği senaryolardan farklı olarak elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yöntemi ile $n = 50$ için bootstrap t güven aralığı kullanıldığında, $n = 100$ için jackknife dışındaki herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n > 100$ için ise herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilinmediği senaryo ile benzerdir.

4.2.5. $\lambda = 1$ Durumunda β_0 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü

Ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: $\lambda = 1$ senaryosuna göre DR ve PB yöntemlerinin β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyinde daha iyi bir şekilde koruduğu gözlenmiştir. EKK yöntemi ile elde edilen sonuçların, DR ve PB yöntemlerine göre önemli düzeyde daha serbest olduğu gözlenmiştir. Özellikle elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yöntemi için tip-I hata düzeyleri %25'in üzerindedir. DR ve PB regresyon yöntemleri ile kullanılan güven aralığı yaklaşımlarının tümünün, neredeyse tüm senaryolarda tip-I hata

düzeyleri %4 ile %6 arasında olduğu gözlenmiştir. Yalnızca DR yöntemi ile kullanılan bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımlarının bu sınırların dışına çıktığı ve bir miktar serbest sonuçlar verdiği elde edilmiştir. DR yöntemi için gözlem sayısından bağımsız olarak analitik, jackknife ve bootstrap student yönteminin; PB yöntemi için ise özellikle $n \geq 100$ için bootstrap student yönteminin tip-I hata düzeyini en iyi koruduğu görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yöntemi en iyi performansı göstermiştir. Elektrolit verisinde $n \geq 100$, nörogranin verisinde ise $n \geq 150$ durumunda EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. EKK yöntemi için bootstrap yüzdeler güven aralığı ile kısmen daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu verilerde DR ve PB yöntemlerinin gücü ise oldukça düşüktür. Glukoz verisinde ise genel olarak üç regresyon yönteminin gücü de birbirine benzer ve oldukça yüksek bulunmuştur. Yalnızca $n = 50$ durumunda EKK ve DR yöntemleri ile jackknife güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında gücün yetersiz olduğu gözlenirse de, diğer durumlarda üç yöntem de tüm güven aralığı yaklaşımları için %100 güce ulaşmıştır.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Yöntemlerin β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini koruma yönünden, normal dağılım senaryolarına kıyasla performanslarında küçük değişiklikler gözlenmiştir. Glukoz verisinde EKK yönteminin pozitif çarpık dağılımlarda bir miktar daha serbest sonuçlar verdiği ifade edilebilir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise dağılımın pozitif çarpık olması EKK yönteminin gücünün artmasına neden olmuştur. Elektrolit verisinde

$n \geq 100$, nörogranin verisinde ise $n \geq 150$ durumunda EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Dağılımın çarpık olduğu durumda, elektrolit ve nörogranin verilerinde düşük performansa sahip olan DR ve PB yöntemlerinin gücünde bir değişiklik gözlenmemiştir. Glukoz verisinde tüm yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları için güç %100 bulunmuştur.

Ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin β_0 katsayılarına ilişkin tip-I hata düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Etkili gözlem olduğu durumda, dağılım aralığı dar ve orta olan elektrolit ve nörogranin verilerinde, DR yönteminin önceki durumlara kıyasla birçok durumda serbest sonuçlar verdiği, PB yönteminin ise tip-I hata düzeyini genel olarak %5 düzeyinde koruyabildiği gözlenmiştir. DR yöntemi için bootstrap student güven aralığı kullanıldığında ise $n > 50$ için tip-I hata düzeyinin %5 düzeyinde korunabildiği gözlenmiştir. PB yöntemi $n = 50$ durumunda jackknife güven aralığı ile, $n > 50$ için ise tüm güven aralığı yaklaşımları ile tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruyabilmiştir. Tüm örneklem büyüklüğü senaryoları için DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, EKK yöntemi için ise $n = 50$ durumunda jackknife ve bootstrap güven aralıkları kullanıldığında daha tutucu sonuçların elde edildiği görülmüştür. EKK yöntemi $n = 50$ durumunda analitik güven aralığı ile kullanıldığında tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruyabilmiştir. Glukoz verisinde ise tüm durumlarda PB yöntemi tip-I hatayı %5 düzeyinde koruyabilmiştir. $n = 100$ için EKK yöntemi ile bootstrap BCA, $n = 150$ için ise DR yöntemi ile bootstrap t güven aralığı kullanıldığında benzer olarak tip-I hata düzeyi %5 düzeyinde korunabilmiştir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, etkili gözlemin olması dağılım aralığı dar ve orta düzey olan elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yönteminin gücünde azalışa neden olurken, DR ve PB yöntemleri için anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. En yüksek güce EKK yöntemi ile kullanılan analitik güven aralığı ile ulaşılmıştır. Elektrolit verisinde $n = 200$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları ile hiçbir durumda yeterli güce ulaşılamamıştır. Nörogranin verisinde hiçbir yöntem ve güven aralığı yaklaşımı ile yeterli güce ulaşılmamıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde yöntemlerin gücü $n > 50$ için %100 düzeyindedir. Gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$), DR yönteminin analitik dışındaki diğer güven aralığı yaklaşımları için gücünün diğer yöntemlere göre daha düşük olduğu, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları için ise yetersiz olduğu gözlenmiştir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo:

Yöntemlerin β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini koruma yönünden, normal dağılım senaryolarına kıyasla performanslarında küçük değişiklikler gözlenmiştir. Glukoz verisinde EKK yönteminin pozitif çarpık dağılımlarda bir miktar daha serbest sonuçlar verdiği ifade edilebilir. PB yöntemi benzer olarak en iyi performansı göstermiştir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise, etkili gözlemin olması, normal dağılım senaryosuna göre, dağılım aralığı dar ve orta düzey olan elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında gücün artışına, diğer güven aralıkları için ise gücün azalışına neden olmuştur. Bu verilerde, DR ve PB yöntemleri için

anlamli bir değişim gözlenmemiştir. En yüksek güce EKK yöntemi ile kullanılan analitik güven aralığı ile ulaşılmıştır. Elektrolit verisinde $n \geq 150$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları ile hiçbir durumda yeterli güce ulaşılamamıştır. Nörogranin verisinde hiçbir yöntem ve güven aralığı yaklaşımı ile yeterli güce ulaşılmamıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde yöntemlerin gücü $n > 50$ için %100 düzeyindedir. Gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$), DR yöntemi ile jackknife ve bootstrap t güven aralıkları kullanıldığında gücünün diğer yöntemlere göre daha düşük ve yetersiz olduğu gözlenmiştir.

4.2.6. $\lambda = 2$ Durumunda β_0 Katsayısının Tip-I Hatası ve Gücü

Ölçümlerin normal dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo: Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda elektrolit verisinde regresyon yöntemlerinin hiçbiri β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyinde tutamamıştır. Tüm durumlarda yöntemler serbest bulunmuştur. Buna rağmen, tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın yöntem DR iken, en uzak olan yöntem EKK yöntemidir. Örneklem büyüklüğü düşük iken yöntemlerin kısmen daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Güven aralığı yaklaşımı olarak ise DR yöntemi için bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t yöntemlerinin; PB yöntemi için ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca yöntemlerinin en iyi sonuçları verdiği gözlenmiştir. Nörogranin verisinde benzer şeyler söylenebilse de, tip-I hata düzeylerinin β_0 katsayısına ilişkin tip-I hataların %5 düzeyine kısmen daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde ise tip-I hataların %5 düzeyine daha da yaklaştığı görülmüştür. $n = 50$ durumunda, DR yönteminin analitik ve jackknife güven aralığı

yaklaşımları ile kullanıldığında tip-I hata düzeyini %5 düzeyinde koruduğu ifade edilebilir. DR ve PB yöntemleri için bootstrap student güven aralığının kullanımında ise tip-I hata düzeyinin %6 düzeyinde olduğu elde edilmiştir. Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin performansında önemli düşüş elde edilmiştir. Tüm durumlarda tip-I hata düzeyi %5 düzeyine en yakın yöntemin PB olduğu gözlenmiştir. EKK yönteminin performansının en düşük olduğu görülmüştür.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yöntemi en iyi, DR ise en zayıf performansı göstermiştir. Elektrolit verisinde tüm gözlem sayısı senaryolarında, nörogranin verisinde ise $n > 50$ için EKK yönteminin gücü %100 elde edilmiştir. Nörogranin verisinde $n = 50$ için EKK yönteminin gücü %95'in üzerindedir. Bu verilerde EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılırken, elektrolit verisinde ayrıca $n > 100$ için PB yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında benzer şekilde yeterli güce ulaşılmıştır. Glukoz verisinde jackknife dışındaki tüm güven aralığı yaklaşımları için DR en yüksek güce sahiptir. Jackknife güven aralığı için PB yöntemi en yüksek güce sahip olan yöntemdir. EKK yöntemi bu veride en düşük güce sahip olan yöntemdir. Bu veride, DR yöntemi için tüm gözlem sayısı senaryolarında herhangi bir güven aralığı için yeterli güce ulaşılmıştır. PB yöntemi $n > 50$ durumunda herhangi bir güven aralığı için yeterli güce ulaşmıştır. EKK yöntemi için $n = 50$ durumunda yalnızca analitik güven aralığı ile yeterli güce ulaşılırken, $n=100$ durumunda jackknife ve bootstrap student dışındaki tüm güven aralıkları ile, $n = 150$ durumunda jackknife dışındaki tüm güven aralıkları ile, $n = 200$ durumunda ise herhangi bir güven aralığı ile yeterli güce ulaşılmıştır.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin performansı tüm güven aralıkları için PB yönteminden daha iyi bulunmuştur. Elektrolit verisinde $n > 100$ için tüm yöntemlerin herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile yeterli güce ulaştığı görülmüştür. Nörogranin verisinde $n = 200$ için DR yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında ya da PB yöntemi için analitik güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ulaşılmıştır. Glukoz verisinde tüm yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları için güç %100 bulunmuştur. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, etkili gözlemin olmadığı senaryo:
Ölçümsel hata oranının bilindiği durumda, normal dağılım senaryolarına kıyasla yöntemlerin performansında genel olarak bir miktar düşüş gözlenmiş, β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatayı %5 düzeyini genel olarak koruyamadıkları ve daha serbest sonuçlar ürettikleri gözlenmiştir. PB yöntemindeki performans düşüşünün DR yöntemine kıyasla daha fazla olduğu gözlenmiştir. EKK yönteminin en serbest sonuçları verdiği görülmüştür. Normal dağılım senaryosuna benzer şekilde, elektrolit ve nörogranin verilerinde tüm durumlarda, glukoz verisinde ise $n > 50$ durumunda DR yöntemi için bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t yöntemlerinin en iyi performansı gösterdiği gözlenmiştir. Glukoz verisinde $n = 50$ durumunda, DR yönteminin analitik ve jackknife güven aralığı yaklaşımları ile kullanılması durumunda β_0 katsayısının tip-I hata düzeyinin %5 düzeyine en yakın olduğu ifade edilebilir. Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda DR regresyon yönteminin performansında anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin performansı PB yöntemiyle benzer hale gelirken, glukoz verisinde hala daha iyidir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması yöntemlerde gücün artmasına neden olmuştur. En yüksek artışın PB yönteminde olduğu gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en yüksek güce sahip yöntem EKK, en düşük güce sahip yöntem ise DR olmuştur. DR yönteminin gücü bu verilerde oldukça düşüktür. Elektrolit verisinde EKK yöntemi için tüm gözlem sayısı senaryolarında, PB yöntemi için ise $n > 50$ senaryosunda, herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Nörogranin verisinde EKK yöntemi için tüm gözlem sayısı senaryolarında, PB yöntemi için ise $n > 100$ senaryosunda, herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşıldığı gözlenmiştir. Glukoz verisinde tüm yöntemler ve güven aralığı yaklaşımları için güç %100 bulunmuştur.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin gücü, $n = 50$ için PB yöntemi ile kıyaslanabilir düzeydedir. Bu verilerde $n > 50$ için DR yönteminin gücü PB yönteminden daha düşüktür. Nörogranin verisinde ise DR yönteminin gücü EKK yönteminden daha yüksek, PB yönteminden ise daha düşük bulunmuştur. Ölçümsel hata oranının bilindiği senaryolardan farklı olarak elektrolit verisinde $n > 50$, nörogranin verisinde $n > 100$ için DR yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında da yeterli güce ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Ölçümlerin normal dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo: Normal dağılım gösteren senaryolarda bir etkili gözlem olduğunda yöntemlerin β_0 katsayılarına ilişkin tip-I hata düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Ölçümsel hata oranının bilindiği ve bir etkili gözlem olduğu

durumda, yöntemlerin daha tutucu davrandığı gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin tip-I hata düzeyinin %5 etrafında dağıldığı görülmüştür. Bazı durumlarda bir miktar serbest, bazı durumlarda ise bir miktar tutucu sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. DR yöntemi için genel olarak bootstrap yüzdelerik güven aralığı yaklaşımının ve $n \leq 100$ için analitik güven aralığının en iyi sonuçları verdiği ifade edilebilir. PB yöntemi için ise gözlem sayısının az olduğu senaryolarda tip-I hata düzeyinin %5'e daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde genel olarak tüm durumlarda DR yöntemi için bootstrap yüzdelerik güven aralığı kullanıldığında, $n \leq 100$ için PB yöntemi için herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n = 50$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı, $n = 200$ durumunda ise EKK yöntemi ile jackknife, bootstrap yüzdelerik, bootstrap student ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_0 katsayısına ilişkin tip-I hatanın %5 düzeyinde korunduğu ifade edilebilir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin, ölçümsel hata oranının bilindiği duruma göre genel olarak daha tutucu davrandığı gözlenmiştir. DR yöntemi $n = 50$ senaryolarında elektrolit verisi için jackknife, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile, nörogranin verisi için bootstrap yüzdelerik, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile tip-I hatayı %5 düzeyinde korumuştur. Bu verilerde $n > 50$ için tüm yöntemler serbest sonuçlar vermekte olup, DR yöntemi diğer yöntemlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Glukoz verisinde DR yöntemi bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları ile en iyi sonuçları göstermiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, etkili gözlemin olması yöntemlerin gücünde düşüşe neden

olmuştur. Dağılım aralığı dar ve orta düzey olan elektrolit ve nörogranin verilerinde EKK yönteminin gücü en yüksek, DR yönteminin gücü ise en düşük bulunmuştur. En yüksek güce EKK yöntemi ile kullanılan analitik güven aralığı ile ulaşılmıştır. Elektrolit verisinde $n = 50$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında, $n = 100$ için EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n \geq 150$ için EKK ve PB yöntemleri ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Nörogranin verisinde ise $n > 50$ için EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ulaşılmıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde yöntemlerin gücü $n > 50$ için %100 düzeyindedir. Gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$), DR yönteminin analitik dışındaki diğer güven aralığı yaklaşımları için gücünün diğer yöntemlere göre daha düşük olduğu, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları için ise yetersiz olduğu gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Buna rağmen, bu senaryolar için DR yöntemi gücü en düşük yöntem olmuştur. Ölçümsel hata oranının bilindiği senaryolardan farklı olarak elektrolit verisinde $n = 200$ için DR yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında da yeterli güce ulaşıldığı gözlenmiştir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilinmediği senaryo ile benzerdir.

Ölçümlerin pozitif çarpık dağıldığı, bir etkili gözlemin olduğu senaryo:

Ölçümler pozitif çarpık dağıldığında elde edilen sonuçların, normal dağılım senaryolarına kıyasla bir miktar daha serbestleştiği ifade edilebilir. Normal dağılım senaryolarına kıyasla yöntemlerin daha serbest sonuçlar ürettikleri gözlenmiştir. PB yöntemindeki performans değişiminin DR yöntemine kıyasla daha fazla olduğu gözlenmiştir. EKK

yönteminin en serbest sonuçları verdiği görülmüştür. Elektrolit ve nörogranin verilerinde DR yönteminin tip-I hata düzeyinin %5 etrafında dağıldığı görülmüştür. Bazı durumlarda bir miktar serbest, bazı durumlarda ise bir miktar tutucu sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. PB yöntemi için ise gözlem sayısının az olduğu senaryolarda tip-I hata düzeyinin %5'e daha yakın olduğu ifade edilebilir. Glukoz verisinde genel olarak tüm durumlarda DR yöntemi için bootstrap yüzdellik güven aralığı kullanıldığında, $n = 50$ için PB yöntemi için herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n \leq 100$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı, $n = 200$ durumunda ise EKK yöntemi ile jackknife ve bootstrap yüzdellik güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatanın %5 düzeyinde korunduğu ifade edilebilir.

Ölçümsel hata oranının bilinmediği durumda ise DR regresyon yönteminin, ölçümsel hata oranının bilindiği duruma göre genel olarak daha tutucu davrandığı gözlenmiştir. DR yöntemi $n = 50$ senaryolarında elektrolit verisi için jackknife ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile, nörogranin verisi için bootstrap yüzdellik, bootstrap student, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları ile tip-I hatayı %5 düzeyinde korumuştur. Bu verilerde $n > 50$ için tüm yöntemler serbest sonuçlar vermekte olup, DR yöntemi diğer yöntemlere göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Glukoz verisinde, $n = 50$ için PB yöntemi için herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n \leq 100$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı ya da DR yöntemi ile bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında, $n = 200$ durumunda ise EKK yöntemi ile jackknife ve bootstrap yüzdellik güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında β_1 katsayısına ilişkin tip-I hatanın %5 düzeyinde korunduğu ifade edilebilir. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilindiği senaryoya benzerdir.

Yöntemlerin gücü incelendiğinde ise ölçümsel hata oranı bilindiğinde, dağılımın pozitif çarpık olması genel olarak yöntemlerde gücün artmasına neden olmuştur. En yüksek artışın PB yönteminde olduğu gözlenmiştir. Elektrolit ve nörogranin verilerinde en yüksek güce sahip yöntem EKK, en düşük güce sahip yöntem ise DR olmuştur. DR yönteminin gücü bu verilerde oldukça düşüktür. Elektrolit verisinde $n = 50$ için EKK yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında, $n = 100$ için EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n \geq 150$ için EKK ve PB yöntemleri ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ($1 - \beta \geq 0.80$) ulaşılmıştır. Nörogranin verisinde ise $n > 50$ için EKK yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında, $n > 100$ için PB yöntemi ile herhangi bir güven aralığı kullanıldığında yeterli güce ulaşılmıştır. Dağılım aralığı geniş olan glukoz verisinde yöntemlerin gücü $n > 50$ için %100 düzeyindedir. Gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$), DR yöntemi ile jackknife ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında gücünün diğer yöntemlere göre daha düşük ve yetersiz olduğu gözlenmiştir.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde DR yönteminin gücünde önemli artış gözlenmiştir. Bu artışın özellikle analitik güven aralığı için olduğu gözlenmiştir. Buna rağmen, bu senaryolar için DR yöntemi gücü en düşük yöntem olmuştur. Ölçümsel hata oranının bilindiği senaryolardan farklı olarak elektrolit verisinde $n = 200$ için DR yöntemi ile analitik güven aralığı kullanıldığında da yeterli güce ulaşıldığı gözlenmiştir. Glukoz verisinde, gözlem sayısının az olduğu durumda ($n = 50$) DR yöntemi ile jackknife ve bootstrap t güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında gücü yeterli hale gelmiş ve %95'in üzerinde bulunmuştur. Diğer durumlar ölçümsel hata oranının bilinmediği senaryo ile benzerdir.

5. TARTIŞMA

Bu tezde kapsamlı bir benzetim çalışması gerçekleştirilerek ölçüm hatalarının sabit varyanslı olduğu durumda EKK, DR ve PB regresyon yöntemlerinin ve analitik, jackknife ve bootstrap tabanlı güven aralığı yaklaşımlarının tip-I hata düzeyleri ve güçleri karşılaştırılmıştır. Özellikle, istatistik ile ilgili literatürde yaygın kullanımı olan ve iyi performans gösteren, fakat yöntem karşılaştırma çalışmalarına ilişkin literatürde kullanımı yaygın olmayan farklı bootstrap güven aralığı yaklaşımlarının performansı değerlendirilmiş ve diğer yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Tez kapsamında, araştırmacılara hangi durumda, hangi regresyon yöntemi ile hangi güven aralığı yönteminin kullanılması gerektiğine dair önemli bulgular elde edilmiştir.

Benzetim öncesinde 7 çalışmaya ait 30 gerçek veri seti analiz edilerek regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyum araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, aynı veri setinde farklı regresyon yöntemleri kullanmanın birçok durumda regresyon yöntemleri için farklı sonuçlar elde edilmesine yol açtığını göstermiştir. Regresyon yöntemlerinden biri sistematik bir hatanın varlığını söylerken, diğer regresyon yöntemi laboratuvar yöntemlerinin aynı ölçtüğünü ve aralarında herhangi bir farklılık olmadığını ifade edebilmektedir. Hatta, aynı regresyon yöntemi için farklı güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında dahi farklı sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. Magari uygulama verileri gibi sistematik hatanın olduğu durumlara ilişkin bariz şekilde farklı, ya da sistematik hatanın olmadığı durumlara ilişkin bariz şekilde farksız üretilen uygulama verilerinde, yöntemlerin daha uyumlu sonuçlar verdiği görülmüştür.

Bu bulgulardan hareketle, EKK, DR ve PB regresyon yöntemlerinin ve analitik, jackknife ve bootstrap tabanlı güven aralığı yaklaşımlarının

performanslarının karşılaştırılacağı 1.152 farklı senaryo oluşturulmuştur. Her bir senaryodaki benzetim düzeni ise 5.000 kez tekrarlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda benzetim senaryolarına ilişkin sayıların oldukça sınırlı olduğu ve çıkarımların tamamen bu benzetim sonuçlarına göre yapıldığı görülmüştür. Örneğin, literatürde referans çalışmalardan biri olan (Linnet, 1993) kaynaklı çalışmada yalnızca iki benzetim senaryosu oluşturulmuş, DR ve ADR yöntemleri ile jackknife güven aralığı yaklaşımı kullanıldığında en iyi performansa ulaşıldığı gösterilmiştir. Bu açıdan, gerçekleştirilen tez çalışmasının bilindiği kadarıyla literatürdeki en kapsamlı çalışma olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda parametre birlikte incelendiği için karşılaştırmaların derinlemesine gerçekleştirildiği ve araştırmacının veri yapısına göre farklı sonuçlar sunulabildiği için bu çalışmanın literatürdeki diğer çalışmalardan farklı ve önemli olduğu düşünülmektedir. Benzetim sonuçları aşağıda detaylı olarak tartışılmıştır.

Analitik standart sapma oranının 1 dışında değerler almasının, ölçümsel hata oranının bilinmemesinin, etkili gözlemin olmasının ve dağılım aralığının daralmasının yöntemlerin tip-I hata performanslarını negatif yönde etkilediği gözlenmiştir. Dağılımın çarpıklaşması da bu durum üzerinde etkili olsa da, diğer bahsedilen faktörler kadar etki etmemiştir. Dağılımın çarpıklığından ziyade, veride etkili gözlemin olması yöntemlerin tip-I hata düzeylerine doğrudan etki etmektedir. Analitik standart sapmanın 1 dışında değerler aldığı izleyen yorumlar yapılabilir. Etkili gözlemin olmadığı durumda, $\lambda = 1$ için DR ve PB yöntemleri ile tip-I hatanın en iyi şekilde korunduğu gözlenmiştir. Analitik standart sapma oranının 1 olmadığı durumlarda yöntemlerin genel olarak serbest sonuçlar verdiği görülmüştür. Buna rağmen, tip-I hata düzeyi %5'e en yakın olan yöntemin DR yöntemi olduğu görülmüştür. Etkili gözlemin olduğu durumda ise DR yönteminin tip-I

hatayı koruyamadığı, yalnızca PB yönteminin iyi performans gösterdiği görülmüştür. Analitik standart sapma oranının 1 olmadığı ve etkili gözlemin olduğu durumlarda yöntemlerin tip-I hata performanslarında önemli düşüşler olduğu görülmüştür.

Ölçümsel hata oranı bilinmediğinde ve bu oran varsayılan değer olarak 1 (ortogonal regresyon) alındığında, DR yönteminin tip-I hata düzeyi performansında önemli düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle, DR yöntemi kullanılırken ölçümsel hata oranının doğru olarak belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu kestirimi doğru olarak gerçekleştirmenin en iyi yolu, her bir gözlem için en az iki ölçümün yapılması ve bu veri yapısının kullanılmasıdır (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995). Bu sayede tezin Yöntem bölümünde bahsedilen yaklaşımlar kullanılarak her iki laboratuvar yöntemine ilişkin ölçüm hataları kestirilebilir. Linnet (1998) çalışmasında bu hata oranı yanlış olarak belirlendiğinde DR yönteminin performansını araştırmış ve çalışmamızla benzer olarak DR yönteminin performansında ciddi düşüş olduğunu göstermiştir. Fakat, yazar bu çalışmasında ölçümsel hata oranı yanlış olarak belirlendiğinde dahi DR yönteminin EKK yönteminden daha iyi performansa sahip olduğunu söylemiştir. Gerçekleştirilen kapsamlı benzetim çalışması analitik standart sapma oranının 1'in üzerinde olduğunda bu yorumun doğru olduğunu ve DR yönteminin EKK yönteminden daha iyi performans gösterdiğini, fakat analitik standart sapma oranı 1'in altında olduğunda DR yönteminin en düşük performansa sahip yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Her bir gözlem için yalnızca bir ölçüm yapıldığında, DR yönteminin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu durumda ölçümsel hata oranının doğru olarak kestirimi büyük önem taşımaktadır. Bu durumda, ölçümsel hata oranı önceki çalışma ya da deney bulguları ile kestirilebilir. Bu kestirimin yapılamadığı durumlarda farklı λ değerleri kullanılarak, katsayılardaki

değişim incelenebilir (Linnet, 1998). Yöntemler arasındaki korelasyon katsayısı 0.975'in üzerinde olduğunda λ 'nın katsayı kestirimleri üzerindeki etkisinin önemsiz olduğu gösterilmiştir (Linnet, 1998). Stöckl (1998) dağılım aralığı dar olan verilerde $r \geq 0.975$ için, dağılım aralığı geniş verilerde ise $r \geq 0.999$ için EKK yönteminin de kullanılabilceğini vurgulamıştır.

Dağılım aralığı genişledikçe yöntemlerin hem tip-I hata düzeylerinin %5'e yaklaştığı, hem de güçlerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu performans artışının en çok DR yönteminde, sonrasında ise PB yönteminde olduğu gözlenmiştir. Dağılım aralığı dar olan verilerde, analitik standart sapma oranının 1 dışında değerler alması yöntemlerin serbest sonuçlar üretmesine neden olmaktadır. Analitik standart sapmanın 1 olduğu durumlarda ise etkili gözlem yokken DR ve PB yöntemlerinin oldukça iyi performans gösterdiği, etkili gözlemin varlığında ise DR yönteminin performansının ciddi olarak düştüğü gözlenmiştir. Dağılım aralığı geniş olan verilerde analitik standart sapma oranı 1 dışında değerler aldığı çarpık dağılımlı verilerde dahi DR en iyi performansı göstermiştir. Ayrıca, dağılım aralığının genişlemesinin, analitik standart sapmanın 1 olmamasının getirdiği problemleri aştığı görülmüştür. Analitik standart sapma 1 dışında değerler aldığı, dağılım aralığı genişledikçe yöntemlerin performansı yükselmektedir.

Yöntemlerin performansları incelendiğinde PB yönteminin yalnızca analitik standart sapmanın 1 olduğu durumlarda iyi performans gösterdiği, diğer durumlarda ise DR yöntemine göre performansının genelde daha düşük olduğu ifade edilebilir. PB yönteminde eğim hesaplama ölçüsü olarak radyan ya da tanjant yöntemlerinin kullanımının sonuçları neredeyse hiç değiştirmedeği gözlenmiştir. Bu nedenle, PB yönteminin analitik standart sapmanın 1 olduğu durumlarda kullanılabilceği, eğim hesaplama ölçüsü olarak radyan ya da tanjant

yöntemlerinden herhangi birinin kullanılabilceği ifade edilebilir. Bu yöntemin özellikle etkili gözlemin olduğu durumlarda DR yöntemine kıyasla daha iyi performans gösterdiği ifade edilebilir. Dolayısıyla, PB yönteminin analitik standart sapmanın 1 olduğu her durumda, dağılım yapısına, ölçümlerin dağılım aralığı oranına ve etkili gözlem olup olmadığına bakılmadan kullanılabilceği ifade edilebilir. Bu durumlarda herhangi bir aralığı kullanıldığında tip-I hata oranının %5 sınırına yakın olduğu ifade edilebilir. Bu yöntem ile en yüksek güce ulaşmak için ise analitik, bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca yöntemleri kullanılabilir. Özellikle gözlem sayısının az olduğu durumlarda bootstrap yaklaşımı daha güçlü sonuçlar sağlamıştır. PB yöntemi için bootstrap güven aralığı yaklaşımları jackknife yöntemine göre daha iyi performans göstermiştir. Bunun nedeni, PB yönteminin parametrik olmayan metodolojisinin jackknife yöntemiyle uyuşmamasından kaynaklıdır. PB yönteminde regresyon doğrusunun eğimi olası tüm olası regresyon eğimlerinin ortancası üzerinden hesaplanmaktadır. Jackknife yaklaşımında parametre kestirimi n gözlemlili örneklemden her biri $n - 1$ boyutlu alt örneklemin çekilmesi ile gerçekleştirilir. (Budd vd, 2013) kaynaklı kılavuzda PB yöntemi ile jackknife yönteminin kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir.

DR yöntemi analitik standart sapmanın 1 olduğu durumda PB ile en iyi performansı göstermiştir. Her iki yöntem tip-I hata düzeyini %5 seviyesinde koruyabilmiştir. Fakat, DR yönteminin gücünün, PB yöntemine kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Fakat, etkili gözlemlerin olduğu durumlarda ve ölçüm hatasının bilinmediği durumlarda DR yönteminin performansında ciddi düşüşler gözlenmiştir. Analitik standart sapmanın 1 olmadığı durumda ise performansı düşse de genel olarak diğer yöntemlere göre en iyi sonuçlara sahiptir. Yöntemlerin ölçüm hatalarının farklı olduğu durumda DR yönteminin

performansının düştüğü literatürdeki diğer çalışmalarda da bahsedilmiştir (Linnet, 1993; Haeckel vd, 2013). Analitik standart sapmanın 1 olduğu durumda, güven aralığı yaklaşımlarından herhangi biri kullanıldığında tip-I hata düzeyinin %5'e yakın olduğu ifade edilebilir. DR yöntemi için en güçlü sonuçların ise bootstrap yüzdelik, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile elde edildiği gözlenmiştir. Özellikle gözlem sayısının az olduğu senaryolarda bootstrap güven aralığı yaklaşımları daha güçlü sonuçlar üretmiştir. Gözlem sayısı arttıkça herhangi bir güven aralığı yaklaşımı ile tip-I hata düzeyleri korunabilmekte ve en yüksek güce ulaşılabilir.

EKK yöntemi, benzetim çalışması sonucunda performansı en düşük yöntemdir. Analitik standart sapmanın 1 olduğu durumda, diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında, tip-I hatayı koruyamamakta ve gücü oldukça düşüktür. Analitik standart sapmanın 1 olmadığı durumlarda ise performansı değişkendir. Örneğin, analitik standart sapmanın 2 olduğu senaryoda etkili gözlem yokken gücü en yüksek yöntemdir. Aynı senaryoda, bu yöntemin tip-I hata düzeyini koruyamadığı ve en serbest sonuçları ürettiği görülmüştür. Analitik standart sapmanın 0.5 olduğu durumda ise tip-I hatayı PB yönteminden daha iyi koruyabilmektedir. Fakat, bu senaryoda ise gücünün oldukça düşük olduğu ifade edilebilir. Diğer yöntemlere göre performansı oldukça düşük olsa da, EKK yönteminin en yüksek güce analitik güven aralığı yaklaşımı ile ulaştığı ifade edilebilir. Passing ve Bablok (1984) çalışmalarında EKK yönteminin sonuçlarının yetersiz olduğunu belirtmiştir. Linnet (1993) benzetim çalışması sonucunda EKK yönteminin yanlış sonuçlar ürettiğini ve oransal hatanın varlığında güvensiz sonuçlar ürettiğini göstermiştir. Payne (1997) gerçekleştirdiği benzetim çalışması sonucunda EKK yönteminin kullanılmaması gerektiğini önermiştir. Stöckl (1998) çalışmasında EKK yönteminin $r \geq 0.975$ için kullanılabileceğini önermiştir. Haeckel (2013)

çalışmasında EKK yönteminin yerini DR yöntemine bıraktığını belirtmiştir. Dolayısıyla, bu açıdan elde edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğu, farklı faktörler açısından EKK yönteminin performansının daha detaylı biçimde araştırıldığı ifade edilebilir.

Güven aralığı yaklaşımları incelendiğinde, (Budd vd, 2013) kaynaklı kılavuzda da önerildiği üzere DR yöntemi ile jackknife güven aralığı kullanıldığında, PB yönteminde ise bootstrap güven aralığı kullanıldığında iyi performans elde edildiği görülmüştür. Bu önerilere ilave olarak, analitik standart sapmanın 1 olduğu durumda PB ve DR yöntemlerinde herhangi bir güven aralığı ile tip-I hata düzeyinin %5 seviyesinde olduğu görülmüştür. PB yöntemi ile bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca güven aralığı yaklaşımları kullanıldığında, DR yöntemi ile bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları ile en yüksek güce ulaşıldığı görülmüştür. Özellikle, gözlem sayısının az olduğu durumlarda bootstrap yöntemlerinin diğer yöntemlere kıyasla daha etkin performans gösterdiği ifade edilebilir. Gözlem sayısı arttığında ise tüm güven aralığı yaklaşımlarının gücünde artış oluşmaktadır. Benzetim çalışmamızda bootstrap güven aralığı yaklaşımları ile iyi performans elde edilmesinin sebebi izleyen nedenlere dayandırılabilir. Efron (2003) bootstrap yaklaşımının dağılım hakkında bilgi sahibi olunmadığında, varsayımın şüpheli olduğu veya parametrik çıkarımın imkânsız olduğu durumlarda standart hataların hesaplanması için karmaşık formüller gerektiren ve parametrik varsayımlara dayanan istatistiksel yaklaşımların bir alternatifi olarak kullanılabileceğini önermiştir. DiCiccio ve Efron (1996) bootstrap yaklaşımının diğer yaklaşımlar ile kıyaslandığında güven aralığı hesaplamasında asimptotik olarak daha doğru sonuçlar üretebileceğini söylemiştir. Efron (2003) gözlem sayısının az olduğu durumda evreni en iyi yansıtan yaklaşımın bootstrap olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, standart hatayı kestirmenin zor olduğu durumlarda

bootstrap yaklaşımının tercih edilebileceğini belirtmiştir. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında sıklıkla tercih edilen örneklem büyüklüğü 40-100 arasındadır (Linnet, 1999). Yöntem karşılaştırma çalışmalarında model parametrelerinin standart hatalarının bootstrap yöntemi ile kestirilmesi evren hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Bunun dışında, yöntem karşılaştırma çalışmalarında model parametrelerinin standart hatalarının kestirilmesi, sistematik hatanın varlığının belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Bu nedenle farklı bootstrap yaklaşımlarının bu çalışmalar için performansının araştırılmasının oldukça faydalı olduğu düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir *in vitro* tanı yönteminin referans bir yöntem ile kıyaslanması ve sistematik hatasının belirlenmesi amacıyla kullanılan en önemli teknik, yöntem karşılaştırma çalışmalarının gerçekleştirilmesidir. Yöntem karşılaştırma çalışmaları farklı amaçlar için gerçekleştirilebilmektedir. Resmi yetkili kuruluşlardan (örn. FDA) onay alınabilmesi için, yeni bir tanı testinin mevcutta kullanılan referans yöntem ile kıyaslanmasında sıklıkla yöntem karşılaştırma çalışmalarına başvurulmaktadır. Bunun dışında, bir *in vitro* tanı şirketinin kendi içinde yaptığı çalışmalarda, tanı yönteminin farklı koşullarda aynı sonuç verdiğini göstermek üzere gerçekleştirdiği denemelerde yine yöntem karşılaştırması çalışmalarına başvurmaktadır. Son olarak, geliştirilen ve resmi kuruluşlardan onay alan tanı yöntemlerinin farklı laboratuvarlardaki sonuçlarının aynı olup olmadığının incelenmesinde benzer olarak yöntem karşılaştırma çalışmalarından yararlanılmaktadır.

Yöntem karşılaştırma çalışmalarında sıklıkla doğrusal regresyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile regresyon sabiti ve eğimi kestirilmekte, elde edilen kestirimlerin standart hatalarından yararlanılarak laboratuvar yöntemleri arasında sistematik bir hatanın olup olmadığı araştırılmaktadır. Sıklıkla kullanılan bazı regresyon yöntemleri EKK, DR ve PB yöntemleridir. Yöntemlerden herhangi biri kullanıldığında, katsayı kestirimlerinin güven aralıklarından faydalanarak sabit ve oransal hata hakkında yorum yapılabilir. Fakat, aynı yöntem için dahi farklı güven aralığı yaklaşımının kullanımı farklı klinik yorumların elde edilmesine neden olabilmektedir. Bir yaklaşım yöntemlerin aynı ölçtüğünü belirtirken, diğeri yöntemler arasında bir sistematik hata olduğunu ifade edebilmektedir.

Araştırmacılar, problemlerine ilişkin regresyon yönteminin ve güven aralığının seçiminde genellikle keyfi davranmaktadır. Bu

çalışmaların sıklıkla gerçekleştirildiği *in vitro* tanı sektöründe ise konu ile ilgili CLSI EP09-A3 kılavuzu referans alınmaktadır. Bu kılavuzda basit olarak DR için jackknife, PB için bootstrap güven aralığı yaklaşımının kullanımı önerilmektedir. Fakat, bu yaklaşımların dağılım aralığı, analitik standart sapma oranı, ölçümsel hata oranının bilinip bilinmemesi, örneklem dağılımı, etkili gözlemin olup olmaması, gözlem sayısı gibi diğer faktörleri de içerecek senaryolardaki durumu değerlendirilmemiştir. Ayrıca, bootstrap güven aralığını hesaplamanın farklı yolları bulunmaktadır.

Bu tezde literatürdeki konu ile ilgili en kapsamlı benzetim çalışması gerçekleştirilmiş, EKK, DR, ve PB regresyon yöntemlerinin ve farklı güven aralığı yaklaşımlarının performansları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda özellikle bootstrap güven aralıklarının farklı regresyon yöntemleri için performansı araştırılmıştır. Tez kapsamında bootstrap yüzdellik, bootstrap student, bootstrap BCa ve bootstrap-*t* yaklaşımlarının yöntem karşılaştırma çalışmalarındaki performansı kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Birçok senaryoda, bootstrap yaklaşımları ile en iyi sonuçlara ulaşılmıştır.

Bootstrap güven aralıkları, yöntem karşılaştırma çalışmalarında ilk defa bu kadar detaylı incelenmiştir. Farklı problemlerde yüksek performansı gösterilmiş olan bootstrap güven aralığı yaklaşımlarının yöntem karşılaştırma çalışmalarında da kullanılabileceği ayrıntılı bir deney düzeninde ortaya konmuştur. Farklı güven aralığı yaklaşımlarının, regresyon yöntemleri ile birlikte kullanıldığında tip-I hata düzeyleri ve güçlerinin nasıl değiştiği kapsamlı bir benzetim çalışması ile incelenmiştir. Benzetim çalışması sonucunda bootstrap güven aralıklarının hem DR, hem de PB yöntemleri ile birlikte kullanılabileceği gösterilmiştir. PB yöntemi ile birlikte bootstrap yüzdellik ve bootstrap Bca güven aralıklarının, DR yöntemi ile bootstrap yüzdellik, bootstrap

Bca ve bootstrap t güven aralıklarının kullanılarak en güçlü sonuçların elde edilebileceği gözlenmiştir. Özellikle, gözlem sayısı az olduğunda diğer güven aralığı yaklaşımları ile olan güç farklılığının en yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Gerçekleştirilen benzetim çalışması, kapsamından dolayı yalnızca ölçüm hatalarının sabit varyanslı olduğu durum için sınırlandırılmıştır. Ölçüm hatalarının değişen varyanslı olduğu durumlarda ağırlıklandırılmış en küçük kareler yöntemi, ağırlıklandırılmış Deming regresyon yöntemi ve Passing-Bablok yöntemlerinin performanslarının kapsamlı bir benzetim düzeninde karşılaştırılması ve bu karşılaştırmalarda bootstrap güven aralığı yaklaşımlarının değerlendirilmesi açık bir konu olarak önerilmiştir.

Elde edilen benzetim bulguları ile aşağıda diğer öneriler özetlenmiştir:

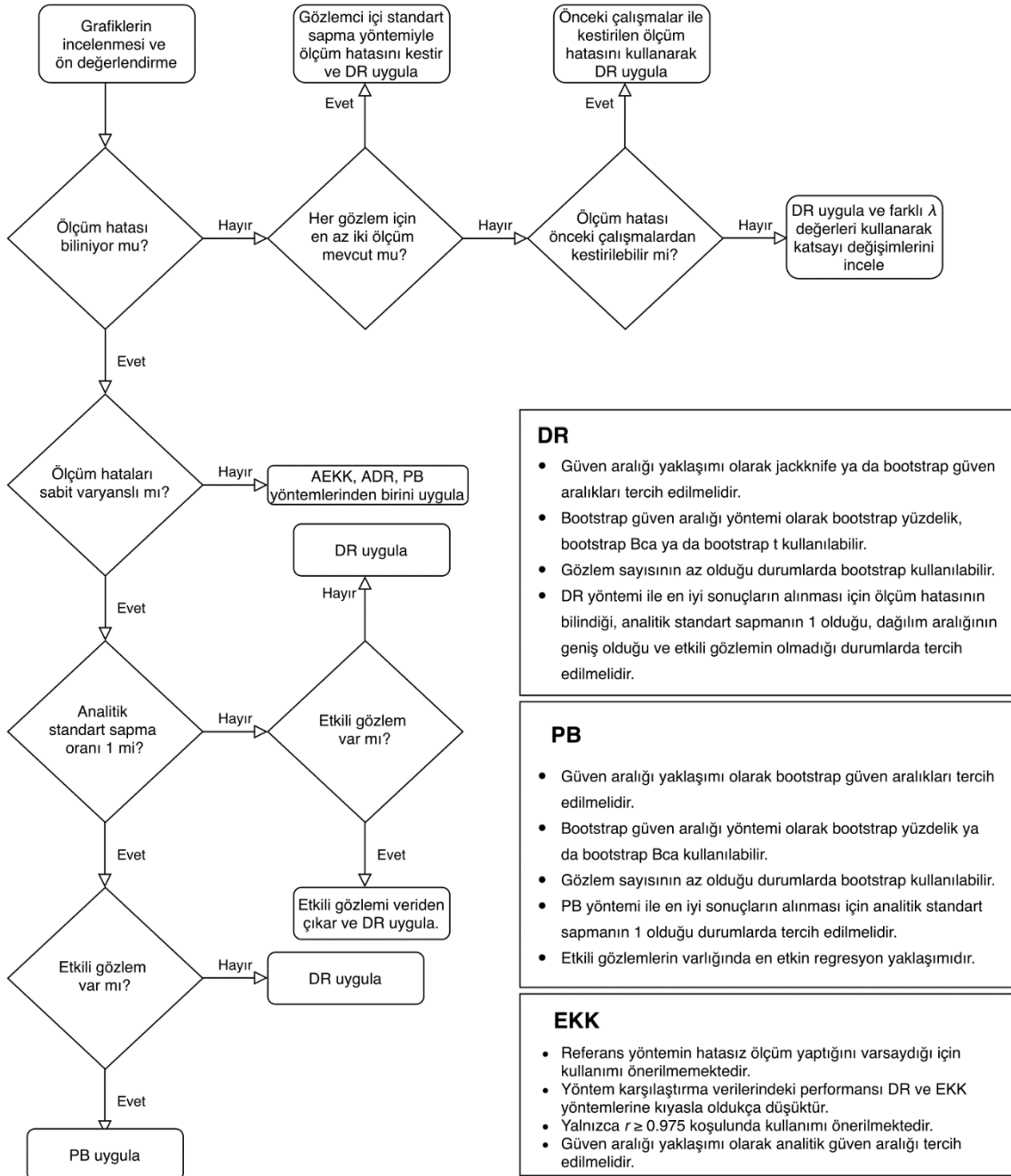
- ✓ Yöntem karşılaştırma çalışmalarında çalışma öncesinde yapılacak ön değerlendirmeler büyük öneme sahiptir. Veride etkili gözlem bulunmakta mıdır? Ölçümsel hata bilinmekte midir? Ölçümsel hata bilinmiyorsa, önceki çalışmalar ile kestirilebilir mi? gibi çalışma öncesinde cevaplanması gereken çok sayıda soru bulunmaktadır. Bu amaçla saçılım grafikleri ve Bland-Altman gibi grafiksel yaklaşımlar ile görsel değerlendirme yapılması oldukça faydalıdır. Ölçümsel hata bilinmiyorsa, DR için en az iki ölçüm alınarak, Genel Bilgiler bölümünde bahsedilen yöntemler ile ölçümsel hata oranı kestirilebilir. Yalnızca bir ölçüm alındığında ise önceki çalışma ya da denemeler ile ölçümsel hata oranı kestirilebilir. Aksi durumda, farklı λ değerleri kullanılarak katsayılardaki değişim incelenebilir.
- ✓ Referans yöntemin hatasız ölçtüğünü varsaydığı için EKK yöntemi kullanılmamalıdır. Kullanılmak istenirse mutlaka $r \geq 0.975$ koşulu

sağlanmalıdır. Bu yöntem ile en yüksek güce ulaşmak için analitik güven aralığı tercih edilmelidir.

- ✓ Regresyon yöntemi olarak DR ve PB yöntemleri tercih edilmelidir. DR yöntemi için jackknife güven aralığı dışında bootstrap güven aralıklarından da faydalanılabilir. En yüksek güce ulaşmak için bootstrap yüzdeler, bootstrap Bca ve bootstrap t güven aralıkları tercih edilebilir. PB yöntemi için bootstrap güven aralıkları kullanılmalıdır. En yüksek güce bootstrap yüzdeler ve bootstrap Bca yöntemleri ile ulaşılabilir. Her iki yöntem için özellikle düşük gözlemler çalışmalarda bootstrap güven aralıklarından faydalanılmalıdır.
- ✓ PB yöntemi için eğim hesaplama ölçüsü olarak tanjant ya da radyan yöntemlerinden herhangi biri kullanılabilir. Bu iki yaklaşımın performansı birbirine benzerdir.
- ✓ Analitik standart sapma oranının 1 olmadığı durumda PB yöntemi kullanılmamalıdır. Bu senaryo için DR yönteminin kullanımına da dikkat edilmelidir. DR yönteminin performansı diğer yöntemlere göre daha iyi olsa da, dağılım aralığının darlığına bağlı olarak performansı düşük çıkabilmektedir. Analitik standart sapmanın 1 olmadığı ve dağılım aralığının dar olduğu durumlarda yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.
- ✓ Etkili gözlemlerin olduğu durumlarda DR yöntemi kullanılmamalıdır. Dağılımın çarpık olması yöntemin performansı açısından önemli bir problem oluşturmasa da, etkili bir gözlemin veride yer alması sonuçları önemli şekilde etkilemektedir. Analitik standart sapma oranı 1 olduğunda PB yöntemi tercih edilmelidir.

Benzetim bulguları ve literatürdeki çalışma sonuçları sentezlendiğinde araştırmacılara hangi regresyon yöntemi ve güven

aralığı kullanabileceğine yönelik bir iş akışı hazırlanmış ve Şekil 6.1'de özet olarak sunulmuştur.



Şekil 6.1. Yöntem karşılaştırma verilerine yönelik bulgulara ve literatür çalışma sonuçlarına dayalı olarak oluşturulan bir iş akışı

Elde edilen bulgulara dayalı olarak kullanıcıyı yönlendirecek daha kapsamlı bir yardımcı yazılım uygulaması geliştirilebilir. Kullanıcının veri senaryosuna uygun olarak tip-I hatayı korumada ve gücü en yüksek olan en iyi performansa sahip regresyon yöntemi ve güven aralığı yaklaşımının görüntülenebileceği ve uygulanabileceği bir yazılım uygulaması araştırmacıların işini kolaylaştırabilir.



KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abu-Arafeh, A., Jordan, H., & Drummond, G. (2016). Reporting of method comparison studies: a review of advice, an assessment of current practice, and specific suggestions for future reports. *British Journal of Anaesthesia*, 117(5):569–75.
- Alpar, R. (2017). Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemlere Giriş. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Azzalini, A. & Capitanio, A. (2014). The skew-normal and related families. Cambridge University Press: Italy.
- Bablok, W. & Passing, H. (1985). Application of statistical procedures in analytical instrument testing. *Journal of Clinical Laboratory Automation*, 7(2):74-9.
- Bablok, W., Passing, H., Bender, R., & Schneider, B. (1988). A General Regression Procedure for Method Transformation - Application of Linear Regression Procedures for Method Comparison Studies in Clinical Chemistry, Part III. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem*, 26:783-90.
- Bickel, P. & Freedman, D. (1981). Some Asymptotic Theory for the Bootstrap. *Ann Statist*, 9(6):1196-217.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, i:307-310.
- Bland, M. & Altman, D. G. (1990). A Note on the Use of the Intraclass Correlation Coefficient in the Evaluation of Agreement Between Two Methods of Measurement. *Comput Biol Med*, 20(5):337:40.
- Bland, M. & Altman, D. G. (1996). Statistics Notes: Measurement error proportional to the mean. *BMJ*, 313(7049):106.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 8(2):135-60.
- Budd, J. R., Durham, A. P., Gwise, T.E., Iriarte, B., Kallner, A., Linnet, K., vd. (2013). *EP09-A3: Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples: approved guideline - Third edition*. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Calcı, E., Dogan, H. O., Coskun Yenigun, E., Sonmez, C., Dede, F., & Turhan, T. (2017). Sağlıklı Kişiler ve Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Hba1c Değerlerinin Farklı Yöntemlerle Çalışan Cihazlarda Karşılaştırılması, Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği Uluslararası Katılımlı Kongre Lab & Expo 2017 Bildiri Kitapçığı, 1-5 Ekim 2017, s 111. Antalya.
- Cameron, A., & Trivedi, P. K. (2005). *Microeconometrics: methods and applications*. Cambridge New York: Cambridge University Press.
- Carpenter, J., & Bithell, J. (2000). Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Statist. Med.*, 19:1141-64.
- Cetin, A., Sen, A., Cetin, I., Cimen, B., Cimen, L., Savas, G., vd. (2018). Comparison of ELISA and flow cytometry for measurement of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. *Turk J Biochem*, 43:540-8.
- Cornbleet, P. J. & Gochman, N. (1979). Incorrect least-squares regression coefficients in method-comparison analysis. *Clin Chem*, 25:432-8.
- Davison, A., & Hinkley, D. (1997). *Bootstrap Methods and Their Applications*. Cambridge University Press: New York.
- Dewe, W. (2009). Review of statistical methodologies used to compare (bio)assays. *J Chromatogr B*, 877(23):2209-13.
- DiCiccio, T. J., & Efron, B. (1992). More accurate confidence intervals in exponential families. *Biometrika*, 79:231-45.
- DiCiccio, T. J., & Efron, B. (1996). Bootstrap confidence intervals. *Statistical Science*, 11(2):189-228.
- Efron, B. (1979). Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics*. 7(1):1-26.
- Efron, B. (1982). *The Jackknife, the Bootstrap, and Other Resampling Plans*. Soc. Indust. and App. Math.: Philadelphia.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Efron, B., & Gong, G. (1983). A leisurely look at the bootstrap, the jackknife, and cross-validation. *Amer. Statistician*, 37:36-48.
- Efron, B. (1987). Better bootstrap confidence intervals. *JASA*, 82:171-200.
- Efron, B., & Tibshirani, R. (1993). *An Introduction to Bootstrap*. Chapman Hall: New York.
- Efron, B., & DiCiccio, T. (1996). Bootstrap confidence intervals. *Stat Sci.*, 11:189-228.
- Efron, B. (2003). Second Thoughts on the Bootstrap. *Stat Sci.*, 18(2):135-40.
- Haeckel, R., Wosniok, W., & Al Shareef, N. (2011). Permissible performance limits of regression analyses in method comparisons. *Clin Chem Lab Med*, 49(11):1805-16.
- Haeckel, R., Wosniok, W., & Klauke, R. (2013). Comparison of ordinary linear regression, orthogonal regression, standardized principal component analysis, Deming and Passing-Bablok approach for method validation in laboratory medicine. *J Lab Med*, 37(3):147-63.
- Hyslop, N. P. & White, W. H. (2009). Estimating precision using duplicate measurements. *J Air Waste Manag Assoc*, 59:1032-9.
- Jensen, A. L. & Kjølgaard-Hansen, M. (2008). Method comparison in the clinical laboratory. *Vet Clin Path*, 35(3):276-86.
- Jones, R. & Payne, B. (1997). *Clinical investigation and statistics in laboratory medicine*. London: ACB Venture Publications.
- Jung, K., Lee, J., Gupta, V. & Cho, G. (2019). Comparison of Bootstrap Confidence Interval Methods for GSCA Using a Monte Carlo Simulation. *Front Psychol*, 10(2215):1-11.
- Karahan, S. C. & Değer, O. (1999). Ölçüm Öncesi Safhanın Ölçüm Sonuçlarına Etkisi ve Standardizasyonu. *İbni Sina Tıp Dergisi*, 4:61-87.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Karakukcu, M., Karakukcu, C., Unal, E., Ozturk, A., Ciraci, Z., Patiroglu, T., vd. (2015). The Importance of Nucleated Red Blood Cells in Patients with Beta Thalassemia Major and Comparison of Two Automated Systems with Manual Microscopy and Flow Cytometry. *Clin Lab*, 61(9):1289-95.
- Kendall, M. G., Stuart, A. (1973). *The advanced theory of statistics*. London: Charles Griffin, 393-7.
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15:155–63. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Liljequist, D., Elfving, B. & Skavberg Roaldsen, K. (2019). Intraclass correlation – A discussion and demonstration of basic features. *Plos One*, 14(7): e0219854.
- Linnet, K. (1990). Estimation of the linear relationship between the measurements of two methods with proportional errors. *Stat Med.*, 9(12):1463-73.
- Linnet, K. (1993). Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clin Chem.*, 39(3):424-32.
- Linnet, K. (1998). Performance of Deming regression analysis in case of misspecified analytical error ratio in method comparison studies. *Clin Chem.*, 44(5):1024-31.
- Linnet, K. (1999). Necessary Sample Size for Method Comparison Studies Based on Regression Analysis. *Clin Chem.*, 45(6):882-94.
- Lippi, G., Guidi, G. C., Mattiuzzi, C. & Plebani, M. (2006). Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *ClinChem Lab Med*; 44(4):358-65.
- Magari, R. T. (2000). Evaluating Agreement between Two Analytical Methods in Clinical Chemistry. *Clin Chem Lab Med.*, 38(10):1021-5.
- Magari, R. T. (2002). Statistics for laboratory method comparison studies. *BioPharm* 5:28–32.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Magari, R. T. (2004). Bias estimation in method comparison studies. *J Biopharm Stat.*, 14(4):881-92.
- Manuilova, E., & Schuetzenmeister, A. (2014). mcr: Method Comparison Regression. R package version 1.2.1. <https://CRAN.R-project.org/package=mcr>
- Mayer, B., Gaus, W., & Braisch, U. (2016). The fallacy of the Passing-Bablok-regression. *Jökull Journal*, 66(6):95-106.
- Minkah, R., & de Wet, T. (2017). Comparison of Confidence Interval Estimators: An Index Approach. *arXiv*, 1702.08572.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (1995). Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. NCCLS Document EP9-A. Villanova, PA: NCCLS, 15(17):1-36.
- Nikolac, N. (2015). Comparability of Methods and Analysers. 15th EFLM Continuing Postgraduate Course in Clinical Chemistry and Laboratory, 24-25 Ekim 2015, Zagreb.
- Özdamar, K. (2013). Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi Cilt 2. Eskişehir: Nisan Kitabevi.
- Rubin, D. (1981). The Bayesian bootstrap. *Ann Statist*, 9:130-4
- Passing, H., & Bablok, W. (1983). A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods - Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I . *J. Clin. Chem. Clin. Biochem*, 21:709-20.
- Passing, H., & Bablok, W. (1984). Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes- Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part II. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem*, 22:431-45.
- Payne, R. B. (1997). Method comparison: evaluation of least squares, Deming and Passing/Bablok regression procedures using computer simulation. *Ann Clin Biochem*, 34:319-20.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Quenouille, M. (1949). Approximate tests of correlation in time-series. *J Roy Statist Soc Ser B*, 11:68–84
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Sagiroglu, A., Acer, N., Okuducu, H., Ertekin, T., Erkan, M., Durmaz, E., vd. (2017). Palatine tonsil volume estimation using different methods after tonsillectomy. *Anat Sci Int*, 92(4):500-8.
- Shao, J., & Tu, D. (1995). *The Jackknife and the Bootstrap*. Springer: New York.
- Sikaris, K. (2010). Biochemistry on the Human Scale. *Clin Biochem Rev*, 31(4):121-8.
- Stöckl, D., Dewitte, K., & Thienpont, L. M. (1998). Validity of linear regression in method comparison studies: Is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clin Chem.*, 44(11):2340-6.
- Synek, V. (2008). Evaluation of the standard deviation from duplicate results. *Accredit Qual Assur*, 13:335-7.
- Tukey, J. W. (1958). Bias and confidence in not quite large samples. *The Annals of Mathematical Statistics*. 29(2):614. doi:10.1214/aoms/1177706647.
- Warton, D. I., & Weber N. C. (2002). Common slope tests for bivariate structural relationships. *Biometrical Journal*, 44:161-174.
- Willemse, E. A. J., De Vos, A., Herries, E. M., Andreasson, U., Engelborghs, S., van der Flier, W. M., vd. (2018). Neurogranin as Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease: An Assay Comparison Study. *Clin Chem*, 64(6):927-37.
- Xu, J. (2014). A Comparison of Three Approaches to Confidence Interval Estimation for Coefficient Omega. Retrieved from http://purl.flvc.org/fsu/fd/FSU_migr_etd-9269

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Yılmaz Işıkhhan, S., Kılıçkap, M., & Alpar, R. (2013). İki Ölçüm Tekniğinin Uyumunu İncelemede Kullanılan Grafıksel ve Regresyon Yöntemleri: Uygulamalı ve Senaryolara Dayalı Bir Çalışma. *Turkiye Klinikleri J Biostat*, 5(1):8-18.

Zou, G. Y. (2013). Confidence interval estimation for the Bland–Altman limits of agreement with multiple observations per individual. *Stat Methods Med Res*, 22(6):630-42.

