

FARMASÖTİK ANALİZLERDE SONUÇLARIN İSTATİSTİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sıdıka SUNGUR*

FARMASÖTİK ANALİZLERDE İSTATİSTİKSEL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Bu makalede, farmasötik analizlerde sonuçların istatistik olarak değerlendirilmesinin önemi belirtilerek, muhtelif örneklerle izah edilmeye çalışılmıştır.

İstatistik incelemeler yardımıyla, arzu edilen kalite güvenirliğine bağlı olarak deneme sayısı ve uygulanacak analiz yöntemini saptamanın yararlılığından bahsedilmiştir.

THE STATISTICAL EVALUATION IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

SUMMARY

In this article, the importance of the statistical analysis of the results of the Pharmaceutical analysis have been emphasized by giving some examples as well.

By the help of the statistical analysis related to the desired quality insurance, deciding the number of trials and the method of analysis have been considered to be important.

Günümüzde gerek fiziksel ve kimyasal gerekse biyolojik ve klinik analizlerde istatistiğin kaçınılmaz olduğu bilinmektedir. İstatistik incelemeler analizin planlanması, verilerin toplanması ve değerlendirilmesi ve analizin yorumlanmasında yani analizin her aşamasında yararlı olmaktadır. İlaç Endüstrisinde özellikle kalite güvenirliğinin sağlanmasında da istatistik incelemelerin yeri büyüktür(1-3).

Fiziksel ölçmeler bir dereceye kadar belirsizliğe sahiptir. Bu belirsizlik en iyi

koşullarda ancak kabul edilebilir bir düzeye indirilebilir, tamamen yok edilemez. Bu yüzden pratikte bir seri tayin yapılır, bu serideki değerlerin ortalaması en olası değer olarak kabul edilir. Bu ortalama her zaman gerçek değer olmayabilir. Bu şekilde bir seri paralel tayin yapıldıktan sonra elde edilen sonuçlar istatistik olarak incelenerek hem nihai sonuç bulunur, hem de bu sonucun güvenirliği saptanır. Çünkü bir tayin sonunda elde edilen herhangi bir veri güvenirliği hakkında bilgi verilmedik-

(*) İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

çe fazla değer taşımaz.

Güvenirlik yalnız işlemin sonunda değil, işleme başlamadan önce de dikkate alınmalıdır. Güvenirliğin yüksek olması istendiğinde harcanması gereken zaman ve efor da o oranda artacaktır. İstatistik incelemeler yardımıyla, arzu edilen güvenilirliğe bağlı olarak deneme sayısı ve uygulanacak analiz yöntemi saptanabilir. Böylece yapılacak tayinden elde edilecek verinin kullanılacağı amaç, o verinin çok fazla güvenilir olmasını gerektirmiyorsa fazla zaman ve efor harcanması önlenmiş olur.

TERİMLER:

Ortalama (Mean): Aritmetik ortalama ya da averaj adı da verilen bu terim tayinlerde elde edilen bir seri sonucun toplanıp, toplamı serideki tayin sayısına bölerek bulunan sayısal değerdir.

Orta değer (Median): Bir serinin orta değeri, tek sayıda sonuçlardan oluşan serilerde büyüklük sırasında en ortada bulunan değer, çift sayıda değer içeren serilerde ise en ortadaki iki değer aritmetik ortalamasıdır.

Presizyon (Precision): Katılık derecesi olarak da adlandırılan bu terim aynı örneklerle aynı koşullarda yapılan tayinlerde (paralel tayinler) elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliğinin (reproducibility) yani birbirine yakınlığının ölçüsüdür. Presizyonun ifade edilmesinde aşağıdaki terimlerden yararlanır:

Ortalamadan sapma (Deviation from mean) ve orta değerden sapma (Deviation from median): Serideki herhangi bir değer ortalamadan ve orta değerden sapması, bu değer sırasıyla ortalamadan ve orta değerden olan farkının mutlak değeridir.

Alan (Spread, Range): Açıklık adı da verilen bu terim bir serideki en büyük değer ile en küçük değer arasındaki sayısal farktır.

Standard sapma ve Varyans terimleri ile ilgili ayrıntılı bilgi ilerki sayfalarda verilecektir.

Bağlı Katılık derecesi (Relative precision): Çoğu kez presizyonu ortalama ya da orta değere göre bağlı olarak binde ki-

sım ya da yüzde şeklinde ifade etmek uygun olur. Bu amaçla serideki herhangi bir sonuç için ortalamadan bağlı sapma (relative deviation from mean) ve orta değerden bağlı sapma (relative deviation from median) terimleri kullanılır. Aynı amaçla serinin ortalamadan bağlı averaj sapma (relative average deviation from mean) ve orta değerden bağlı averaj sapma (relative average deviation from median) ve bağlı alan (relative spread) değerleri de hesaplanabilir.

Aşağıdaki örnekte terimlerin hesaplanması ayrıntılı olarak gösterilmiştir:

Örnek (1) Bir analizde yapılan 3 paralel tayin sonunda bulunan değerler 243.9; 242.0 ve 242.8 mg'dır.

	mg	Ortalamadan sapma	Orta değerden sapma
1	243.9	1.0	1.1
2	242.0	0.9	0.8
3	242.8	0.1	0.0
		averaj 0.7	averaj 0.6

Ortalama : $(243.9 + 242.0 + 242.8)/3 = 242.9$ mg

Orta değer: 242.8 mg

Alan: $243.9 - 242.0 = 1.9$ mg

1. Nolu sonuç için:

Ortalamadan bağlı sapma:

$$\frac{1.0 \times 100}{242.9} = 0.41 \sim \% 0.4$$

Orta değerden bağlı sapma:

$$\frac{1.1 \times 100}{242.8} = 0.45 \sim \% 0.5$$

Bu üç sonucun oluşturduğu seri için:

Ortalamadan bağlı averaj sapma:

$$\frac{0.7 \times 1000}{242.9} = 2.9 \sim \text{Binde } 3$$

Orta değerden bağıl averaj sapma:

$$\frac{0.6 \times 1000}{242.8} = 2.5 \sim \text{Binde 3}$$

Bağıl alan:

$$\frac{1.9 \times 1000}{242.9} = 7.8 \sim \text{Binde 8}$$

Doğruluk Derecesi (Accuracy): Bulunan sonucun gerçek değere ne oranda yakın olduğunu ifade eden bu terimin katılık derecesinden ayırılması gerekir. Doğruluk derecesi gerçek değer ile bir kıyaslama ifade ederken, katılık derecesi sadece aynı koşullarda yapılan tayinlerin sonuçlarının birbirine yakınlığını göstermektedir. Buna göre bir seri tayin sonucunun katılık derecesi her koşulda hesaplanabilir, fakat doğruluk derecesi ancak gerçek değer biliniyorsa saptanabilir. Bazı durumlarda sonuçlar birbirine çok yakın olduğu halde bir sistematik hatanın bulunması nedeniyle bu sonuçların tümü gerçek değerden çok farklı olabilir.

Doğruluk derecesi mutlak hata ve bağıl hata ile ifade edilir:

Mutlak hata (Absolute error) bulunan sonucun gerçek değerden farkı, **bağıl hata (relative error)** ise mutlak hatanın gerçek değere oranının 100 ya da 1000 ile çarpılmasıyla elde edilen değerdir. Örnek 1'de gerçek değer 243.4 mg olduğu varsayılırsa bulunan ortalamanın mutlak hatası $242.9 - 243.4 = -0.5$ mg; bağıl hatası ise $-0.5 \times 100/243.4 = -0.21 \sim \% 0.2$ 'dir.

ANALİTİK SONUÇLARDAKİ HATALARIN TÜRLERİ:

Analizlerde görülen hatalar kaynaklarına göre iki büyük grup oluşturur:

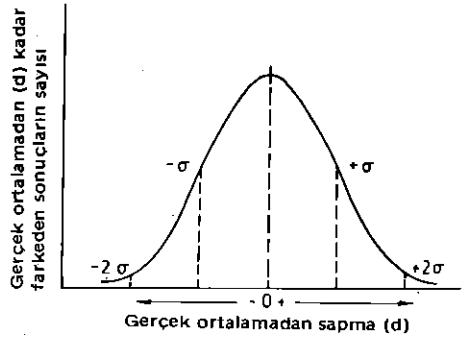
1. **Sistematik hata (Systematic error)** ya da belirli hata (determinate error) adı verilen hatalar hep aynı yönde olan, kullanılan alette bir bozukluk olması ya da saf olmayan belirteçlerin kullanılması gibi belirli bir sebepten kaynaklanan ve sebebi bulunarak düzeltilen hatalardır. Bun-

lar istatistik incelemelerin kapsamına girmez.

2. **Tesadüfi hata (random error)** ya da belirsiz hata (indeterminate error) olarak adlandırılan hatalar ise bütün ölçme ve tayinlerde buldukları halde belirli bir değeri olmayan ve bilinen bir sebebe bağlanamayan hatalardır. Fiziksel ölçmelerin belirsizliğinden kaynaklanan bu tür hatalar istatistik incelemelerle değerlendirilerek analiz sonuçlarının güvenilirliği saptanır.

BELİRSİZ HATALARIN DAĞILIŞI:

Bir örneğin aynı koşullarda çok fazla sayıda tayini yapıp, tayin sonuçlarının aritmetik ortalamadan sapmaları ile bu sapmaların tekrarlandığı sayı (frekans) arasında bir eğri çizilirse Şekil 1'de görülen ve belirsiz hataların normal dağılışı eğrisi ya da normal hata eğrisi olarak adlandırılan çan şeklindeki eğri elde edilir.



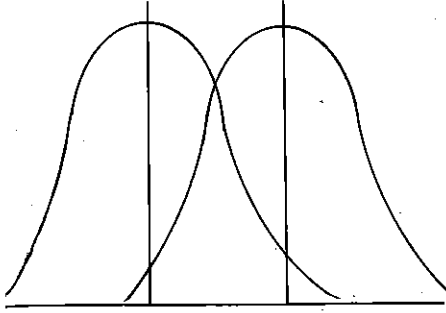
Şekil 1. Normal Hata Eğrisi

Burada çok fazla sayıda tayin yapıldığı için bulunan aritmetik ortalama gerçek ortalama yani gerçek değer olacaktır.

Normal hata eğrisi incelendiğinde iki durum görülür: 1) Küçük sapmalara rastlama olasılığı, büyük sapmalarınkine oranla daha fazladır. 2) Eğri simetrik. Yani pozitif ve negatif sapmalara aynı olasılıkla rastlanmaktadır.

Sistematik hatanın normal dağılıma etkisi ise Şekil 2'de görülmektedir. Şeklin incelenmesinden anlaşılacağı gibi eğrinin

İkili değişmemekte, sadece aritmetik ortalamaya eşit olmayacak şekilde yer değiştirmektedir. Gerçek ortalamaya eşit aritmetik ortalamaya eşitlikteki (s - μ) sapma değeri ile y arasında çözülmüştür.



Şekil 2. Sistematik Hatanın Normal Dağılıma Etkisi

Normal hata eğrisi aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir:

$$y = e^{-(x - \mu)^2 / 2\sigma^2} / \sigma\sqrt{2\pi}$$

Burada x herhangi bir sonuç, μ çok fazla sayıda sonuçların aritmetik ortalaması, herhangi bir sapmaya rastlama olasılığı yani frekanstır. Normal hata eğrisi bu eşitlikteki (x - μ) sapma değeri ile y arasında çözülmüştür.

STANDART SAPMA (Standart deviation):

Normal hata eğrisinin denklemindeki standart sapma'yı ifade eder. Bu terimin çok fazla sayıda değer içeren bir seri için tek değeri vardır. Standart sapma normal eğrisinin genişliğini tayin eder. Eğrinin lönüm noktasının sıfır noktasına olan uzaklığı standart sapmanın değerini verir. Standart sapmanın değeri büyüdükçe eğri genişler.

Normal hata eğrisinin denkleminden aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir:

Sapmaların % 68.3'ü σ'dan, % 95.5'u 2 σ'dan, % 99.7'si 3 σ'dan küçüktür. Diğer bir deyişle sonuçların % 68.3'ü μ ± σ, % 95.5'u μ ± 2 σ, % 99.7'si μ ± 3 σ sınırları içindedir.

Teorik olarak σ çok fazla sayıda denemeden elde edilen sonuçlardan yararlanarak aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \mu)^2}{n}}$$

Burada x_i herbir sonucu, μ gerçek ortalamayı, n deney sayısını göstermektedir.

Pratikte ise sınırlı sayıdan sonuçtan oluşan seriler bahis konusudur. Bu yüzden gerçek standart sapma (σ) nun yerini deneysel olarak hesaplanan standart sapma (s) alır:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Bu eşitlikteki \bar{x} serideki x_i değerlerinin aritmetik ortalaması yani deneysel ortalamadır. (n - 1) ise serbestlik derecesi adı verilen istatistik terimi ifade etmektedir.

Serideki sonuçların sayısı arttıkça \bar{x} μ'e, s ise σ'ya yaklaşacak, teorik olarak deneme sayısı sonsuz olduğunda $\bar{x} = \mu$ ve s = σ olacaktır.

Bağıl standart sapma (Relative standard deviation) Değişme katsayısı (Coefficient of variation) da denilen bu terim standart sapmayı aritmetik ortalamaya göre bağıl olarak ifade eder.

$$s_{rel} = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$$

Ortalamanın standart hatası (standard error of average) s_x olarak gösterilen bu terim standart sapma ve deneme sayısından hesaplanır:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{n}$$

Deneme sayısının 10'dan küçük olduğu hallerde s_x alan üzerinden de yaklaşık olarak hesaplanır:

$$s_{\bar{x}} = \frac{\text{alan}}{n}$$

Örnek(2). Bir analiz örneğinden yapılan 6 paralel tayin sonunda aşağıdaki so-

nuçlar bulunmuştur:

Sonuçlar (mg)	d = $x_i - \bar{x}$	d ²
4.28	0.01	0.0001
4.21	0.08	0.0064
4.30	0.01	0.0001
4.36	0.07	0.0049
4.26	0.03	0.0009
4.33	0.04	0.0016

$$\bar{x} = 4.29 \quad 0.0140 = \sum (x_i - \bar{x})^2$$

n = 6 ; serbestlik derecesi : n - 1 = 5

$$\text{Standart sapma: } s = \sqrt{\frac{0.0140}{5}}$$

$$= 0.053 \quad s = 0.053$$

Bağlı standart sapma:

$$s_{\text{rel}} = \frac{0.053 \times 100}{4.29} = 1.23$$

$$s_{\text{rel}} = \% 1.23$$

Ortalama standart hatası:

$$s_{\bar{x}} = \frac{4.36 - 4.21}{6} = 0.025$$

VARYANS (Variance):

Çok kademeli işlemlerde toplam standart sapmanın hesaplanmasında ve iki serinin presizyonlarının karşılaştırılmasında önemli olan bu terim standart sapmanın karesidir (s^2).

GÜVEN SINIRLARI (Confidence limits):

Standart sapmanın hesaplanması presizyon hakkında bilgi sağlar. Fakat sınırlı sayıdaki sonuçlardan hesaplanan deneysel ortalama ile gerçek ortalama ne ölçüde yaklaştığını saptamaya olanak sağlamaz. Bununla birlikte istatistik hesaplamalarla belirli bir olasılıkla, diğer bir deyişle belirli bir yanılma rizikosuna bağlı olarak ortalama

mayı bulmayı ümit edebileceğimiz bir aralık saptanabilir. Deneysel ortalamanın etrafındaki bu aralığa güven aralığı (confidence interval), bu aralığın sınırlarına güven sınırları denir. Bu aralığın genişliği kabul edilen olasılık düzeyine yani göze alınan yanılma rizikosuna bağlıdır. Riziko azaldıkça aralık genişler.

Güven sınırları aşağıdaki formülden yararlanarak hesaplanır:

$$\text{Güven sınırı} = \bar{x} \pm \frac{t \cdot s}{\sqrt{n}}$$

Burada \bar{x} deneysel olarak bulunan ortalama, s deneysel olarak bulunan standart sapma, n deneme sayısıdır. t ise sayısal değeri serbestlik derecesine ve istenen olasılık düzeyine bağlı olarak t tablosundan (Cetvel 1) bulunan bir faktördür.

Örnek (3). Bir preparattaki etken maddede içeriğinin saptanması için yapılan üç tavin sonunda aşağıdaki değerler bulunduğu göre % 95 ve % 99 olasılık düzeyinde güven aralığı nedir?

$$49.6 \text{ mg}; \quad 50.1 \text{ mg}; \quad 49.8 \text{ mg}$$

$$\bar{x} = 49.8 \text{ mg.} \quad n = 3 \quad n - 1 = 2$$

standart sapma: s

$$s = \sqrt{\frac{0.013}{2}} = 0.25 \text{ mg}$$

% 95 olasılık düzeyinde* güven sınırları: n - 1 = 2 ve % 95 olasılık düzeyi için Cetvel 1'den t = 4.30

güven sınırları:

$$49.8 \pm \frac{4.30 \times 0.25}{\sqrt{3}} = 49.3 \pm 0.6$$

alt güven sınırı:

$$49.8 - 0.6 = 49.2 \text{ mg}$$

üst güven sınırı:

$$49.8 + 0.6 = 50.4 \text{ mg}$$

* % 95 olasılık düzeyi % 5 riziko düzeyine eşdeğerdir ve p = 0.05 olarak da gösterilir. Benzer şekilde % 99 olasılık düzeyi p = 0.01 şeklinde gösterilir.

aralığı : 49.2 — 50.4 mg
 99 olasılık düzeyinde güven sınırları:
 = 2 ve % 99 olasılık düzeyi için Cet-
 len t = 9.92

sınırları:

$$8 \pm \frac{9.92 \times 0.25}{\sqrt{3}} = 49.8 \pm 1.4$$

üsten sınırı:

$$49.8 + 1.4 = 51.2 \text{ mg}$$

altın sınırı:

$$49.8 - 1.4 = 48.4 \text{ mg}$$

aralığı :

$$51.2 - 48.4 = 2.8 \text{ mg}$$

Gerçek ortalama % 95 olasılıkla 49.2
 4 mg aralığında, % 99 olasılıkla 48.4
 2 mg aralığındadır.

Gerçek bir deyişle gerçek ortalamaya
 ma olasılığı 49.2—50.4 mg aralığın-
 95, 48.4—51.2 mg aralığında % 99'
 Görüldüğü gibi olasılık düzeyi % 95'
 % 99'a çıktığında güven aralığı geniş-
 tedir.

Örnek (4) Önceki örnekte konu olan
 elde altı tayin yapıldığı ve aşağıdaki
 değerlerin bulunduğu durumda % 95 ola-
 lülüzeyinde güven aralığı ne olur?

49.9 mg; 49.9 mg; 49.6 mg; 50.2 mg;
 49.6 mg

$$n = 6 \quad n - 1 = 5$$

$$s = \sqrt{\frac{0.3125}{5}} = 0.25 \text{ mg}$$

95 olasılık düzeyinde güven sınırları:

$$49.9 \pm 0.3 = 49.6 \text{ ve } 50.2 \text{ mg}$$

üst sınırları:

$$49.9 \pm \frac{2.57 \times 0.25}{\sqrt{6}} = 49.9 \pm 0.3 \text{ mg}$$

altın sınırı:

$$49.9 - 0.3 = 49.6 \text{ mg}$$

üst güven sınırı:

$$49.9 + 0.3 = 50.2 \text{ mg}$$

güven aralığı:

$$50.2 - 49.6 = 0.6 \text{ mg}$$

% 95 olasılık düzeyinde $n = 3$ ve $n = 6$
 için hesaplanan güven aralıkları karşılaştı-
 rıldığında, standart sapma değişmediği
 halde deneme sayısı arttığında güven aralı-
 ının daraldığı görülmektedir. Bu ise, de-
 neme sayısı arttıkça aynı presizyonla doğ-
 ru değeri bulma olasılığının artması de-
 mektir.

DENEYSEL OLARAK BULUNAN ORTALAMANIN GERÇEK DEĞER İLE KIYASLANMASI:

Sınırlı sayıda tayin sonunda bir \bar{x} orta-
 laması elde ediliyor. Acaba bu deneysel
 ortalama ile gerçek ortalama (gerçek de-
 ğer) arasındaki fark rastlantı sonucu orta-
 ya çıkan bir değişkenlik midir yani belir-
 siz hatanın bir dağılımı mıdır yoksa bu
 fark gerçek bir fark mıdır? Bunun saptan-
 ması için aşağıdaki formülden yararlanıla-
 rak t değeri hesaplanır:

$$t = \frac{|\bar{x} - \mu|}{s / \sqrt{n}}$$

Burada \bar{x} deneysel ortalama, μ gerçek
 ortalama (gerçek değer), s standart sap-
 ma, n ise deneme sayısıdır.

Hesaplanan bu t değeri t tablosunda
 (Cetvel 1) ilgili serbestlik derecesi ve iste-
 nen olasılık düzeyi için verilen kritik t de-
 ğeri ile kıyaslanır. Hesaplanan t değeri
 kritik t değerine eşit ya da daha büyük ise
 deneysel ortalama ile gerçek değer arasın-
 daki fark anlamlıdır (significant) yani ger-
 çek bir farktır, daha küçük ise fark anlamlı
 değildir, rastlantı sonucudur.

Örnek (5) Tablet ağırlığı 200 mg'a
 ayarlanmış bir tablet basma makinasından
 alınan 40 adet tablet ayrı ayrı tartılmış,
 ortalama tartım 198 mg, standart sapma
 7 mg bulunmuştur. Bu 2 mg'lık fark anlamlı
 mıdır, yani makinanın ayarı hatalı
 mıdır?

$$\bar{x} = 198.0 \text{ mg}$$

$$\mu = 200.0 \text{ mg}$$

$$s = 7 \text{ mg}$$

$$n = 40$$

$$t = \frac{|198.0 - 200.0|}{7/\sqrt{40}} = 1.81$$

t tablosunda $n - 1 = 39$ için % 95 olasılık düzeyinde $t = 1.96$ 'dır. $1.81 < 1.96$ olduğuna göre % 95 olasılıkla (% 5 riziko ile) bu fark anlamsızdır. O halde % 5 riziko ile makinanın ayarının hatalı olmadığı söylenebilir.

Örnek (6) Bir önceki örnekte ortalama tablet ağırlığı 197 mg, standart sapma yine 7 mg bulunmuş ise makinanın ayarının doğruluğu hakkında ne düşünülebilir?

$$\begin{aligned} \bar{x} &= 197.0 \text{ mg.} & \mu &= 200.0 \text{ mg.} \\ s &= 7 \text{ mg} & n &= 40 \\ t &= \frac{|197.0 - 200.0|}{7/\sqrt{40}} = 2.71 \end{aligned}$$

$2.71 > 1.96$ olduğuna göre % 95 olasılıkla fark anlamlıdır, yani makinanın ayarı hatalıdır.

5 ve 6 no.lu örnekler kıyaslandığında 1 mg'lık bir farkın sonucu değiştirdiği görülmektedir ki bu durum bu kıyaslama testinin önemini ortaya koymaktadır.

Örnek (7) 100 mg etken madde içerdiği bildirilen bir tablet şarjından 10 tavin yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur. Bu şarjda üretilen tabletlerin etken madde içeriği için ne düşünülebilir?

101.0; 98.5; 100.4; 97.9; 97.5; 100.8; 97.0; 98.1; 99.3; 99.5 mg

$$t = \frac{99.0 - 100.0}{1.42/\sqrt{10}} = 2.23$$

t tablosunda $n - 1 = 9$ ve % 95 olasılık düzeyi için $t = 2.26$ 'dır. $2.23 < 2.26$ olduğuna göre bu fark anlamsızdır. O halde % 5 riziko ile bu şarjdaki tabletlerin 100'er mg etken madde içerdiği söylenebilir.

İKİ SERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA UYGULANAN TESTLER:

Çoğu kez iki ayrı sonuçlar serisini ortalamalar ya da presizyonlar yönünden karşılaştırmak gereği ortaya çıkar. Karşılaştırma sonunda iki serinin standart sapmaları ya da ortalamaları arasındaki farkın gerçek bir fark (anlamlı) mı yoksa belirsiz hatanın dağılımından ileri gelen bir rastlantı sonucu mu olduğuna karar verilir.

Standart sapmaların karşılaştırılmasında F testi, ortalamaların karşılaştırılmasında t testinden yararlanır. Bu iki testin uygulanmasında karşılaştırılan standart sapmaların ya da ortalamaların arasındaki farkın rastlantı sonucu olduğu kabul edilir. Buna farkın önemsizliği hipotezi ya da sıfır hipotezi (null hypothesis) denir. İstatistik olarak bu farkın rastlantı sonucu olarak hangi sınırlara kadar oynayabileceği saptanır. Karşılaştırılan iki serinin standart sapmaları ya da ortalamaları arasındaki farkın bu sınırları aşıp aşmadığı araştırılır. Eğer aşmıyorsa sıfır hipotezi reddedilemez, fark anlamsızdır; aşmıyorsa hipotezin şüpheli olduğu yani farkın anlamlı olduğu düşünülür.

F (FISHER) TESTİ:

İki serinin presizyonlar yönünden karşılaştırıldığı bu testte iki serinin varyanslarının oranı olan F değeri hesaplanır:

$$F = S_1^2 / S_2^2$$

Burada S_1 varyansı büyük olan serinin, S_2 diğer serinin standart sapmasıdır.

Hesaplanan bu F değeri F tablosundan (Cetvel 2) ilgili serbestlik derecelerine karşın bulunan kritik F değeri ile kıyaslanır. Hesaplanan F değeri kritik F değerinden daha küçükse sıfır hipotezi reddedilemez, yani presizyonlar arasındaki fark anlamsızdır, eşit ya da daha büyük ise sıfır hipotezi şüphelidir yani fark anlamlıdır. F tablosundaki değerler % 5 riziko düzeyindedir ($P = 0.05$), 20 kezde 1 kez yanlış olabilir.

F tablosunda F değeri bulunurken varyansı büyük olan serinin serbestlik derecesi yatay sıradan, varyansı küçük olan serinin serbestlik derecesi düşey sütundan olmak üzere kesim noktasındaki değer alınır.

Örnek (8) Homojen bir maddeden alınan iki ayrı örnek iki ayrı laboratuvarında aynı yöntemle analiz edilmiştir. A laboratuvarında 5 tayin yapılmış % 70.5; 69.2; 66.8; 68.0; 63.9; B laboratuvarında 6 tayin yapılmış % 72.5; 60.5; 65.2; 71.0; 62.9; 61.7 bulunmuştur. Bu iki laboratuvarın bu analizi yapmadaki presizyonları arasındaki fark anlamlı mıdır?

$$A: n = 5 \quad n - 1 = 4 \quad s_A = 2.52$$

$$B: n = 6 \quad n - 1 = 5 \quad s_B = 5.01$$

$$F = \frac{(5.01)^2}{(2.52)^2} = 3.95$$

F tablosunda (Cetvel 2) yatay sıradan 5. düşey sütundan 4 serbestlik derecesi için F'nin değeri 6.26'dır. $3.95 < 6.26$ olduğuna göre sıfır hipotezi reddedilemez, standart sapmalar arasındaki fark anlamsızdır.

Örnek (9) Bir maddenin miktar tayini için aynı analizi tarafından iki ayrı analiz yöntemi ile 10'ar tayin yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur. Buna göre bu maddenin bu iki analiz yöntemi ile miktar tayinlerine ait presizyonlar arasındaki fark anlamlı mıdır yoksa bu presizyonlar eşit kabul edilebilir mi?

Yöntem	Sonuçlar (mg)									
A	170	176	162	169	155	171	152	150	158	154
B	163	166	152	160	158	153	162	155	169	164

$$A: n = 10 \quad n - 1 = 9 \quad S_A = 9.20 \text{ mg}$$

$$B: n = 10 \quad n - 1 = 9 \quad S_B = 5.65 \text{ mg}$$

$$F = \frac{(9.20)^2}{(5.65)^2} = 2.65$$

F tablosunda her iki serbestlik derecesinin 9 olduğu durum için kritik F değeri 3.18'dir. $2.65 < 3.18$ olduğuna göre bu maddenin bu iki analiz yöntemi ile miktar tayininde presizyonların eşit olduğu kabul edilebilir.

t (STUDENT) TESTİ:

Bu test ile iki seri birbirleriyle ortalamalar yönünden karşılaştırılır. Bu amaçla aşağıdaki formülden yararlanarak t değeri hesaplanır:

$$t = \frac{|\bar{x} - \bar{y}|}{s} \times \sqrt{\frac{m \times n}{m + n}}$$

Burada x m sayıda, y ise n sayıda sonuç içeren serinin aritmetik ortalaması, s bütün tayinlere ait toplam standart sapmadır ve aşağıdaki formülden hesaplanır:

$$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2/m + \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2/n}{m + n - 2}}$$

Bu formüde x_i m sayıda sonucun bulunduğu serideki sonuçlar, y_i ise diğer serideki sonuçlardır.

Bu şekilde hesaplanan t değeri, t tablosunda (Cetvel 1) istenen olasılık düzeyi ve toplam serbestlik derecesine ($m + n - 2$) karşın bulunan kritik t değeri ile kıyaslanır. Hesaplanan t değeri tablodan bulunan kritik t değerinden küçük ise sıfır hipotezi reddedilmez, ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır, eşit ya da daha büyük ise hipotezin şüpheli olduğu yani ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğu düşünülür.

t testinden iki örneğin bileşim bakımından aynı olup olmadığına karar vermekte ve iki analiz yönteminin kıyaslanmasında yararlanır.

Örnek (10) İki şişe şurubun etken madde içeriklerinin aynı olup olmadığının saptanması için aynı analiz yöntemi ile aynı koşullarda A şişesinden 4 tayin

yapılarak $\bar{x} = 12.61$ mg/10 ml, B şişesinden 6 tayin yapılarak $\bar{y} = 12.39$ mg/ 10 ml bulunmuştur. Toplam standart sapma 0.07 mg'dır. Bu iki şurubun etken madde içeriklerinin aynı olduğu söylenebilir mi?

$$t = \frac{|12.61 - 12.39|}{0.07} \times \sqrt{\frac{6 \times 9}{6 + 4}}$$

$$= 7.54$$

Toplam serbestlik derecesi: $6 + 4 - 2 = 8$

t tablosunda bu serbestlik derecesi için % 95, % 99 ve % 99.9 olasılık düzeylerinde t'nin kritik değerleri sırasıyla 2.31, 3.36 ve 5.04'tür.

Hesaplanan d değeri bu değerlerin hepsinden büyüktür. O halde % 99.9'dan daha büyük bir olasılıkla bu iki şişe şurubun etken madde içerikleri farklıdır.

Örnek (11) Örnek 9'da A ve B yöntemleriyle yapılan tayinlerin sonuçlarına t testi uygulanarak bu iki analiz yöntemiyle elde edilen ortalamalar hakkında ne söylenebilir?

$$\bar{x} = 161.7 \text{ mg} \quad \bar{y} = 160.2 \text{ mg}$$

$$s = 7.6 \text{ mg} \quad m = n = 10$$

$$t = \frac{|161.7 - 160.2|}{7.6} \times \sqrt{\frac{10 \times 10}{10 + 10}}$$

$$= 0.439$$

$$m + n - 2 = 18$$

t tablosunda serbestlik derecesi 18 için % 95 olasılık düzeyinde kritik t değeri 1.96'dır. $0.439 < 1.96$ olduğuna göre ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır.

BAZI ÖLÇME DEĞERLERİNİN HESABA KATILMAMASI:

Analizlerde veya ölçmelerde genellikle 3 paralel tayin yapmak ve bu 3 sonuçtan en yakın ikisinin ortalamasını alarak farklı olan üçüncü değeri hesaba katmamak alışılmıştır. Acaba bu durum istatistik bakımından doğru mudur? Hesaba alın-

mayan üçüncü değerin gösterdiği farklılık bir rastlantı mıdır yoksa gerçekten bir sistematik hata var mıdır?

Bu gibi durumlarda şüpheli görünen bir değerin hesaba alınıp alınmayacağına karar vermek için istatistik testlerden yararlanır. Aşağıda bu testlerden birinin uygulaması görülmektedir:

Şüpheli değer y_1 olmak üzere sonuçlar büyüklük sırasına konur.

$$y_1, y_2, y_3 \dots \dots y_n$$

a) Deneme sayısı $n = 3 - 7$ ise

$$G_1 = \frac{y_2 - y_1}{y_n - y_1} \text{ değeri}$$

b) Deneme sayısı $n = 8 - 13$ ise

$$G_2 = \frac{y_3 - y_1}{y_{n-1} - y_1} \text{ değeri}$$

c) Deneme sayısı $n \geq 14$ ise

$$G_3 = \frac{y_3 - y_1}{y_{n-2} - y_1} \text{ değeri}$$

hesaplanır. Bu değer Cetvel 3'de görülen tabloda deneme sayısına karşın % 1 riziko düzeyine verilen G değeri ile kıyaslanır. Hesaplanan G değeri tablodaki kritik değerden daha küçük ise y_1 şüpheli değeri hesaplamalara katılır, eşit ya da daha büyük ise bu değerin tayininde bir sistematik hata bulunduğu anlaşılır ve hesaplara katılmaz.

Örnek (12) Bir analize bir seri paralel tayinde aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

56.23; 56.08; 56.04; 56.00; 55.95 mg

Burada 56.23 değeri diğerlerinden farklı görünmektedir. Bu değer hesaplara katılmamalı mıdır?

$$y_1 = 56.23 \quad y_2 = 56.08 \quad y_n = 55.95$$

$$n = 5$$

$$G_1 = \frac{56.08 - 56.23}{55.95 - 56.23} = 0.534$$

Tabloda $n = 5$ için $G_1 = 0.729$ 'dur. $0.534 < 0.729$ olduğuna göre 56.23 değeri hesaplara katılmadığıdır.

KALİTE KONTROL GRAFİĞİ (Quality control chart):

Deneylerde ya da işlemlerde kısa zaman periyodu içinde görülen değişkenliğin uzun zaman periyodu içinde gözlenen değişkenlik ile aynı olup olmadığının istatistik olarak incelenmesini sağlayan bu grafik ilaç üretiminde kalite güvenliğinin sağlanması bakımından önemlidir.

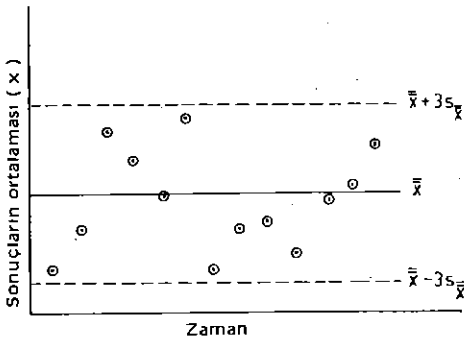
Kalite kontrol grafiklerinde ordinatta ölçülen değişken, absiste saat, gün gibi zaman birimleri bulunur. Her örnekten aynı sayıda tayin yapılarak bulunan sonuçların ortalaması (\bar{x}) ve ortalamasının standart hatası ($s_{\bar{x}}$) hesaplanır.

Bu şekilde çeşitli zamanlarda hesaplanan \bar{x} ve $s_{\bar{x}}$ değerlerinin aritmetik ortalamaları hesaplanır. Bunlar büyük ortalama ($\bar{\bar{x}}$) ve ortalamasının standart hatasının averaj değeri ($s_{\bar{\bar{x}}}$) olarak adlandırılır. Bu $\bar{\bar{x}}$ ve $s_{\bar{\bar{x}}}$ değerleri ile 3 sigma kontrol sınırları hesaplanır.

$$\text{üst sınır} : \bar{\bar{x}} + 3 s_{\bar{\bar{x}}}$$

$$\text{alt sınır} : \bar{\bar{x}} - 3 s_{\bar{\bar{x}}}$$

Hesaplanan bu sınırlar ve büyük ortalama, şekildeki gibi kalite kontrol grafiğinin paralel çizgiler şeklinde gösterilir.



Şekil 3. Kalite Kontrol Grafiği

Çeşitli zamanlarda analizi yapılan örneklerle ait ortalamalar (\bar{x}) grafiğe işaretlenir. İşaretlenen noktalarının tümü 3 sigma kontrol sınırları içinde kahrırsa sonuçlar istatistik olarak kontrolludur denir.

Herhangi bir noktada bu sınırların dışında kahrırsa o örnekte bir sistematik hata yani bir bozukluk olduğu anlaşılır.

Cetvel 1. t Tablosu

Serbestlik Derecesi	Olasılık Düzeyleri %			
	90	95	99	99.9
1	6.31	12.7	63.7	63.7
2	2.92	4.30	9.92	31.6
3	2.35	3.18	5.84	12.9
4	2.13	2.78	4.60	8.60
5	2.02	2.57	4.03	6.86
6	1.94	2.45	3.71	5.96
7	1.90	2.36	3.50	5.40
8	1.86	2.31	3.36	5.04
9	1.83	2.26	3.25	4.78
10	1.81	2.23	3.17	4.59
11	1.80	2.20	3.11	4.44
12	1.78	2.18	3.06	4.32
13	1.77	2.16	3.01	4.22
14	1.76	2.14	2.98	4.14
∞	1.64	1.96	2.58	3.29

KAYNAKLAR:

1. Velicangil, S., "Biyoloji, tıp ve eczacılık bilimleri istatistik metodları" Filiz Kitabevi, İstanbul (1979)
2. Philippe, J., "Les methodes statistiques en pharmacie et en chimie" Masson et cie editeurs, Paris (1967)
3. Eckschlager, K., "Errors, measurement and results in chemical analysis" Van Nostrand Reinhold Company 2 Ltd. London (1972)

Cetvel 2. F Tablosu

Serbestlik Derecesi	Serbestlik Derecesi						
	3	4	5	6	9	20	∞
3	9.28	9.12	9.01	8.94	8.81	8.64	8.53
4	6.59	6.39	6.26	6.16	6.00	5.80	5.63
5	5.41	5.19	5.05	4.95	4.78	4.56	4.36
6	4.76	4.53	4.39	4.28	4.10	3.87	3.67
9	3.86	3.63	3.48	3.37	3.18	2.93	2.71
20	3.10	2.87	2.71	2.60	2.40	2.12	1.84
∞	2.60	2.37	2.21	2.10	1.88	1.57	1.00

Cetvel 3. G Oranının Kritik Değerleri

	Deneme Sayısı	Kritik Değerler
$G_1 = \frac{y_2 - y_1}{y_n - y_1}$	3	0.976
	4	0.846
	5	0.729
	6	0.644
	7	0.586
	8	0.780
	9	0.725
$G_2 = \frac{y_3 - y_1}{y_{n-1} - y_1}$	10	0.678
	11	0.638
	12	0.605
	13	0.578
	14	0.602
$G_3 = \frac{y_3 - y_1}{y_{n-2} - y_1}$	15	0.579
	16	0.559
	17	0.542
	18	0.527
	19	0.514
	20	0.502