

Klinik Periodontoloji Araştırmalarında Bağımsız İki Grup Ortalamalarının Karşılaştırılmasında Örnek Genişliği, İstatistiksel Güç ve Anlamlılık

Sample Size, Statistical Power and Significance in Comparison of Two Independent Groups in Clinical Periodontal Research

Ali GÜRKAN

Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İZMİR

Özet

Klinik araştırmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirilir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandığında, bu sonuç incelenen parametre bakımından gözlenen farkın şansa bağlı olarak ortaya çıkma ihtimalinin az olduğunu gösterir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan gruplar arası farkın, klinikte de önemli bir etki sağlayabilmesi istenir. Bu nokta farklı tedavi seçeneklerinin karşılaştırılabilmesi açısından klinisyenler için kritik önem taşımaktadır. Diğer yandan, aslında kontrol grubuna göre daha büyük bir etki yaratabilen bir tedavi seçeneğinin, araştırmaya yeterli bireyin dâhil edilmemesine bağlı olarak istatistiksel karşılaştırmada kontrol grubu ile benzer olduğu bulunabilir. Bu derlemede örnek genişliği ve güç kavramları çerçevesinde istatistiksel ve klinik anlamlılıktan ve bunları saptamaya yönelik yapılan istatistiksel analizlerden bahsedilecektir.

Anahtar sözcükler: Örnek genişliği, istatistiksel güç, istatistiksel anlamlılık, klinik anlamlılık

Abstract

When determining the findings of a clinical study, whether a statistically significant difference exists between groups is evaluated. In case of statistical difference between groups this finding indicates that the possibility of observed difference regarding the selected parameter is due to chance is low. However, it is desired for an inter-group difference which is statistically significant to be also clinically important. This issue is of critical importance in order to allow clinicians to compare different treatment choices. On the other hand, a treatment choice's effect which has a pronounced impact in reality may be found statistically similar to that of the control group due to enrollment of inadequate number of subjects to the study. In this review, statistical and clinical significance, and statistical analyses performed to determine sample size and power will be discussed within the terms of these issues.

Keywords: *Sample size, power, statistical significance, clinical significance*

Giriş

Araştırmalarda elde edilen verilerin istatistiksel ve klinik anlamlılığı bilimsel çalışmaların yorumlanması açısından önemli noktalardır. Son yıllarda klinik periodontolojide cerrahi ve cerrahi olmayan yeni tedavi seçeneklerinin sunulması ile birlikte klinisyenler için "anlamlılık" kavramı daha da önemli hale gelmiştir.¹⁻⁹ Buna paralel olarak, bazı bilimsel dergilerin yayımlayacağı orijinal klinik makalelerin klinik araştırmaların

dizaynının, yürütülmesinin ve raporlanmasının belli standartlar çerçevesinde yapılmasını amaçlayan CONSORT (Consolidated standards of reporting clinical trials) kriterlerine uygun olma şartı araması, örnek genişliği (*sample size*), istatistiksel güç (*power*) ve anlamlılık (*significance*) kavramlarının güncel hale gelmesini sağlamıştır.¹⁰⁻¹¹ Periodontolojide yapılan randomize klinik araştırmaların kalitesinin örnek genişliği ve güç bakımından incelendiği makalelerde, bu araştırmaların kalitesinin istenen düzeyde olmadığı

bildirilmiş olması bahsedilen kavramların üzerinde durulması gerektiğini göstermektedir.^{6,12,13}

Klinik bir araştırmanın basamakları sırasıyla hipotezin oluşturulması, araştırma tasarımı, veri toplanması ve istatistiksel analizdir.⁸ Araştırmanın tamamlanmasından sonra veriler analiz edilerek, araştırmanın amacında ileri sürülen hipotezin geçerliliği istatistiksel olarak değerlendirilmiş olur. Bir başka deyişle istatistiksel analiz klasik olarak araştırmanın sonuçlarının sunulmasından önceki aşamadır. Bu noktada analiz sonuçlarının istatistiksel anlamlılığına göre test sonuçları yorumlanarak bir sonuca varılır. Ancak istatistiksel anlamlılık analiz edilen verilerin kliniğe yansması hakkında bilgi içermez. Diğer yandan, istatistiksel olarak anlamsız bulunan bir sonuç örnek genişliğinin az olmasına yani araştırmaya dâhil edilen birey, örnek, deney hayvanı sayısına bağlı olarak genel popülasyonun yansıtılmamasına bağlı olabilir. Dolayısıyla da sonuçlar yanlış olarak istatistiksel anlamsız bulunmuş olabilir.^{14,15} Bunun tersine, çok geniş bir örnekleme çalışmak zaman, emek ve para kaybına mal olacaktır. Bundan dolayı daha araştırmanın planlama aşamasındayken araştırmanın hipotezi ve hedefi çerçevesinde uygun örnek genişliğinin saptanması gereklidir. Bu noktalara değinmeden önce istatistiksel analizin temelinden, hipotez testlerinden bahsetmek yararlı olacaktır.

Hipotez testi

Hipotezlerin popülasyondan seçilen örnek ile istatistiksel olarak incelenmesine "hipotezlerin testi" denir. Kurulan birinci hipoteze H₀ hipotezi (yokluk hipotezi, sıfır hipotezi) denir ve bu hipotez örneklemenin yapıldığı popülasyondaki ortalamaların eşit olduğunu, başka bir deyişle incelenen değişkenler bakımından gruplar arasında fark olmadığını ifade eder. Buna zıt olarak H₁ hipotezi (alternatif hipotez, karşıt hipotez) olarak bilinen ikinci hipotez ise H₀ hipotezine karşıt bir durumu yani ortalamaların eşit olmadığını veya incelenen değişken bakımından gruplar arasında fark olduğunu ifade eder. Hipotez testlerinde genellikle t, Z, ki

kare ve F test dağılımları kullanılır. Tüm test dağılımlarının amacı H₀ hipotezini, H₁ hipotezine karşı en az yanılma payı olasılığını veren bir eşik değer (α) ile test etmektir. Hipotez testinde H₀ hipotezi test edilir ve H₀ hipotezinin reddedilmesine veya reddedilmesine göre elde edilen sonuç yorumlanır. Eğer örnekteki farkların şansa bağlı olma olasılığını belirten p değeri seçilen α değerinden küçükse H₀ hipotezini reddetmek için yeterli kanıt olduğuna inanılır ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılır. p değeri seçilen α değerinden daha büyükse H₀ hipotezi reddedilmez ve örnekler arasındaki farkın seçilen α seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenir. H₀ hipotezinin reddedilmesi durumunda H₀ hipotezinde belirtilen, reddedilmesi durumunda ise H₁ hipotezinde belirtilen durum geçerlidir. Bu şekilde her araştırma sonucunda aşağıdaki 4 durumdan biri ortaya çıkar (Tablo 1):^{15,16}

1. Durum: H₀ hipotezi doğrudur ve reddedilmez.
2. Durum: H₀ hipotezi doğrudur ancak reddedilir.
3. Durum: H₀ hipotezi yanlıştır fakat reddedilmez.
4. Durum: H₀ hipotezi yanlıştır ve reddedilir.

Tablo 1. H₀ hipotezini test ederken oluşan hatalar

	KARAR	
	H ₀ KABUL	H ₀ RED
H ₀ DOĞRU	Doğru karar Güven seviyesi=(1- α)	Yanlış karar Tip I hata= α
H ₀ YANLIŞ	Yanlış karar Tip II hata= β	Doğru karar Güç=(1- β)

H₀ hipotezinin gerçekte doğru olmasına rağmen yapılan hipotez testiyle reddedilmesi Tip I hatadır ve olasılığı "anlamlılık seviyesi" olarak bilinir ve " α " ile ifade edilir.^{5,9,16-18} H₀ hipotezinin yanlış olmasına rağmen reddedilmesi durumunda ortaya çıkan hata ise Tip II

hatadır ve " β " ile ifade edilir.^{5,16} Araştırmalarda tüm popülasyonun bilgisine ulaşamayacağı için bu hatalar tamamen elimine edilemezler.¹⁵ Yukarıda 2. durumda değinilen sonuç, yani gerçekte doğru olan H0 hipotezinin reddedilmesi olasılığı $(1-\alpha)$ 'dır ve "güven seviyesi" olarak adlandırılır. Gerçekte yanlış olan H0 hipotezinin reddedilme olasılığı veya Tip II hatadan kaçınma olasılığı ise " $1-\beta$ " ile gösterilir ve buna da "güç" denir.¹⁴⁻¹⁶ Basit olarak güç, araştırmada incelenen iki grup arasındaki farkın, örneklemenin yapıldığı popülasyonda gerçekten olduğunu doğru olarak saptama olasılığıdır. Araştırmalarda, sıklıkla $\alpha=0,05$, güç ise %80-%95 (0,80-0,95) alınır.^{16,17} Güç %80'in altında seçildiğinde yetersiz kalacak, gücü %95'in üzerinde seçmek ise mantıklı olmamanın yanı sıra zaman ve emek kaybına da yol açacaktır.¹⁶

Bir araştırmanın gücü α düzeyi, etki büyüklüğü ve örnek genişliği gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.¹⁴ Dolayısıyla da örnek genişliği etki büyüklüğü, alfa düzeyi ve güçle bağıntılıdır (Tablo 2). Burada etki büyüklüğü iki grubun ortalamaları arasındaki farkı, örnek genişliği ise araştırmaya dâhil edilen örnek/denek sayısını ifade etmektedir. Araştırmacılar için ideal olan bir araştırmanın gücünün yüksek olmasıdır. Eğer araştırmada gruplar arasında fark varsa yüksek güçle bunu saptama olasılığı yüksektir. Aynı zamanda eğer gruplar arasında fark çıkmazsa, araştırmacı gerçekte de fark olmadığını konusunda güvenilir bir sonuca ulaşmış olur.^{14,15,19} Fakat genellikle araştırmaların birçoğu örnek genişliği az olduğundan dolayı öne sürülen hipotezi test etmeye yetecek güce sahip değildir.²⁰ Dolayısıyla, yanlış olarak gruplar arasında fark olmadığı sonucuna varılır. Bu sonuç, daha büyük örnek genişliğine sahip araştırmalarla kıyaslandığında p değerinin daha yüksek ve güven seviyesinin daha geniş olmasına bağlıdır.¹⁴ Bundan dolayı, araştırmanın planlama aşamasında yeterli gücü sağlayabilecek örnek genişliğinin ne kadar olması gerektiği hesaplanmalıdır. Bu aşamada klinik olarak önemli olabilecek minimum etki büyüklüğüne karar verilmesi gereklidir.

Klinik anlamlılık - İstatistiksel anlamlılık

İstatistiksel anlamlılık" ve "klinik anlamlılık" terimleri birbiriyle ilişkili fakat farklı kavramlardır. "Anlamlılık" kelimesi çoğunlukla "önem" kelimesi ile eşdeğer olarak kullanılır. Fakat "istatistiksel anlamlılık" "saptanan farkın şansa bağlı olma ihtimalinin oldukça az olduğu" anlamına gelir.^{14,21,22} "Klinik anlamlılık" ise basitçe "istatistiksel olarak anlamlı bir farkın aynı zamanda klinikte de önemli olması" olarak tanımlanabilir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan bir etki küçük olabilir ve klinik anlamlılığı olmayabilir. Bunun tersine düşük örnek genişliğinden dolayı $\alpha=0,05$ seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir etki, toplumda önemli bir klinik etki yaratıyor olabilir.^{8,14,15} Bu noktada "anlamlılığın olmaması" toplumda etkinin olmadığını değil, etki olduğunu söylemeye yetecek kanıt olmadığını gösterir.¹⁵ Unutulmalıdır ki "Bir şeyin varlığının kanıtlanamaması onun yokluğunu kanıtlamaz".²³ İstatistiksel anlamlılığın klinik noktada yetersiz kalmasından dolayı araştırmacılar klinik olarak önemli olabilecek etkiyi araştırma öncesinde belirlemelidir.^{8,9,19} Daha sonra güç analizi yapılarak örnek genişliği saptanmalıdır. Böylece araştırmada önceden belirlenmiş klinik ölçüt bakımından istatistiksel anlamlılık saptanırsa bu hem istatistiksel hem de klinik anlamlılığı gösterecektir.

Tablo 2. Örnek genişliğini etkileyen faktörler

	Büyükklüğü	İstatistiksel anlamlılık ihtimali	Gereken örnek genişliği
α değeri	Küçük	Düşük	Büyük
	Büyük	Yüksek	Küçük
Gruplar arası fark	Küçük	Düşük	Büyük
	Büyük	Yüksek	Küçük
Güç	Düşük	Düşük	Büyük
	Yüksek	Yüksek	Küçük
Standart sapma	Düşük	Yüksek	Küçük
	Yüksek	Düşük	Büyük

Hujoel ve ark.'ları²⁴ klinik anlamlılığı "bir klinik araştırmada klinik olarak önemli bir sonuçta

istatistiksel anlamlılık olarak tanımlamışlardır. Lindgren ve arkadaşları²⁵ ise klinik anlamlılık için *iki farklı tedavi yöntemi karşılaştırılırken tedavinin değişmesini sağlayacak önemli bir parametredeki en küçük fark* tanımını kullanmışlardır. Periodontolojide yeni tedavi yöntemlerinin anlamlılığı, üzerinde oldukça düşünülen ve tartışılan bir konu olmuştur. Newman ve ark.'ları²⁶ *"Klinik anlamlılık hekimin tecrübesi ve hasta isteği temelinde şekillenir"* görüşünü kabul ederken, Greenstein ve Lamster¹⁹ klinik anlamlılığı, *"periodontal durumun değerlendirilmesinde kullanılan bir parametrede önemli bir değişim"* olarak ifade etmişlerdir. Greenstein ve Lamster klinik anlamlı sayılabilecek etkilerin bir listesini oluşturmuşlardır (Tablo 3).¹⁹ Bu parametreler ana olarak sondalanan cep derinliğinde azalma, enflamasyonda/sondalamada kanamada azalma, klinik ataşman kazancı, kemik hacmi, yüksekliği ve yoğunluğunda artış, hastalığın insidansında ve ilerlemesinde azalma ve mikrobiyolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerde değişim olarak kabul edilmektedir.

Tablo 3. Periodontolojide klinik anlamlılığın belirlenmesinde kullanılabilecek parametreler*

Ortalama sondalanan cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) değişimi
Belirli bir değerde (2,3,4 mm) veya üzerinde SCD azalması ve klinik ataşman kazancı (KAK) elde edilmesi
Başlangıçta SCD belirli bir değer (5,6,7 mm) üzerinde olan bölgelerin SCD'nin 5mm'nin altına düşme yüzdesi
Hastalığın ilerlediği bölgelerin yüzdesi (klinik ataşman kaybı >2 mm)
Sondalamada kanamalı bölgelerin yüzdesi
Tedavi ile elde edilen klinik iyileşmelerin belli sürede korunması
Kemikiçi defektlerde defekt dolum miktarı/yüzdesi
Tedaviden sonra ilave tedaviye ihtiyaç duyan bölge/hasta yüzdesi
Tedavinin süresi
Hasta tatmini
Maliyet-fayda oranı

* Greenstein & Lamster'dan uyarlanmıştır.

Klinik anlamlılık tedavi ile ilgili sonuçlar yorumlanmadan önce belirlenmiş olmalıdır. Bundan dolayı *"Periodontolojide ne büyüklükteki bir fark klinik olarak anlamlıdır?"* sorusu akla gelmektedir. Bununla birlikte bugüne kadar periodontolojide belirli bir değişkende klinik anlamlılık belirten ve her duruma uyan kesin bir değer tanımlanamamıştır.^{8,24} Jeffcoat²⁷ anlamlılığı *"istatistiksel anlamlılık bilim, klinik anlamlılık ise anlamlı olma ve olmama arasında kesin sınırları olmayan bir sanattır"* şeklinde yorumlamıştır. Bu noktadan yola çıkarak Greenstein⁸ klinik anlamlılığı *"klinisyenin bir hastada uygulayacağı tedavi yöntemini değiştirmesini sağlayan ve değeri duruma göre değişiklik gösteren fark"* olarak tanımlar. Bunun yanı sıra, klinik anlamlılığın belirlenmesinde klinisyenin belirlediği ölçütler kadar hayat kalitesi, dişlerin ağızda kalması, dişlerin iyi fonksiyon görmesi, problemin gerilemesi ve yan etkilerin olmaması gibi hastanın tedaviden beklentileri de dikkate alınmalıdır.^{8,24}

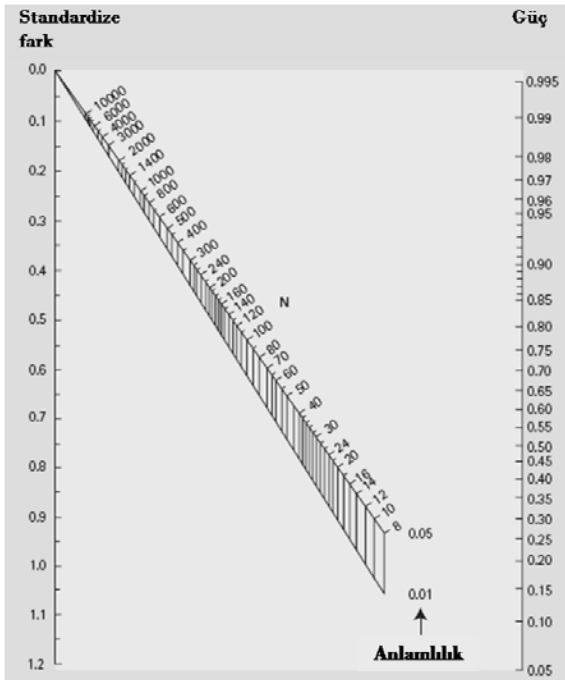
Örnek genişliğinin hesaplanması

En uygun örnek genişliğinin hesaplanmasında kullanılabilen çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan Resim 1'deki nomogram yardımıyla kullanılan Altman'ın yöntemi diğerlerine göre daha basit ve pratiktir.¹⁸ Bu nomogramda sağ dikey eksen 0,05 ile 0,995 arasında değişen güç değerlerini gösterir. Solda ise standardize fark (SF) değerleri görülür. SF (δ/σ_{ort}), test ve kontrol grupları arasında hedeflenen farkın yani klinik olarak anlamlı olacağı araştırmacı tarafından önceden belirlenen farkın (δ), gözlemlerin standart sapmasına (σ_{ort}) bölünmesi ile hesaplanan bir değerdir. σ_{ort} değeri test ve kontrol gruplarının standart sapma (σ) değerlerinin kareleri toplamının yarısının karekökünden hesaplanır

$$\sigma_{ort} = \sqrt{\frac{\sigma_{test}^2 + \sigma_{kontrol}^2}{2}}$$

Altman nomogramında biri 0,05 diğeri 0,01 anlamlılık değerlerini ifade eden ve üzerinde toplam örnek genişliği değerleri bulunan iki eksen bulunur. Standardize fark hesaplandıktan,

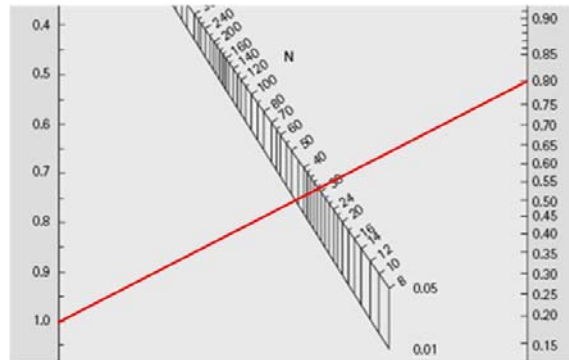
güç seviyesi belirlendikten ve anlamlılık derecesi seçildikten sonra bu nomogramı yardımıyla en uygun örnek genişliği hesaplanabilir. Alternatif olarak, bu prosedür tersine işletilerek belirli bir örnek genişliğine sahip bir araştırmanın gücü de bu nomogram ile hesaplanabilir. Pratik uygulamada standardize farkın hesaplanmasında kullanılacak olan standart sapma araştırma başlamadan bilinemez. Ancak planlanan araştırmaya benzer dizaynda olan daha önce yayınlanmış araştırmaların standart sapma değerlerinden faydalanılabilir.¹⁴ Eğer bu şekilde bir araştırma mevcut değilse bir ön çalışma yaparak elde edilecek değerlerden yararlanmak gerekir.¹⁴ Örnek genişliğinin, eşit büyüklükteki iki grubun ortalamalarındaki farklar kullanılarak Altman nomogramı ile hesaplanmasını örneklerle açıklayalım.



Resim 1. Altman nomogramı

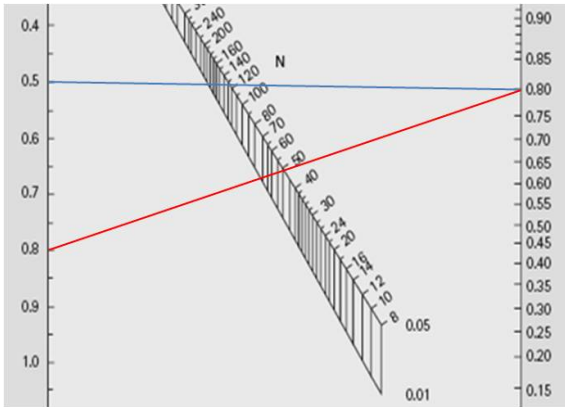
Örnek 1: Kemik içi defektlerin tedavisinde kemik grefti ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu kombinasyonunu (test) açık flep cerrahisi (kontrol) ile klinik iyileşme bakımından karşılaştıracağımız bir araştırma planladığımızı

varsayalım. Tedavinin hastalara ek bir mali külfet getireceğini göz önünde bulundurarak test grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama 1,5 mm daha fazla klinik ataşman kazancı sağlanması klinik olarak anlamlı kabul edilebilir. Bu noktada benzer dizaynda ve aynı amaca yönelik olarak gerçekleştirilen araştırmaların birinin değerlerinden, örneğin Sculean ve ark.'larının araştırmasından yararlanabiliriz.²⁹ Bu araştırmada 5. yılda başlangıca göre klinik ataşman kazancı değerlerinin ortalama değişim miktarının standart sapması, yani σ_{ort} değeri, yaklaşık 1,5 mm olarak bulunur. Buradan standardize farkın $1,5/1,5=1$ olduğu saptanır. Gücümüzü 0,80 olarak belirlediğimizde nomogramın sol tarafındaki 1 değeri ile nomogramın sağ tarafındaki 0,8 değerini birleştiren doğrunun anlamlılık eksenlerini kestiği noktalardaki örnek genişliği değeri saptanır (Resim 2). Bu da yaklaşık $\alpha=0,05$ düzeyi için 32, $\alpha=0,01$ düzeyi için ise 46'dır. Bu test ve kontrol gruplarının her birine $\alpha=0,05$ seçilirse yaklaşık 16, $\alpha=0,01$ seçildiği durumda ise 23 kişinin dâhil edilmesi gerektiğini gösterir. Araştırma protokolünde veya makalede bu sonuç örnek genişliği hesaplanması kısmında "Test ve kontrol gruplarının ortalama KAK değerlerinde 1,5 mm'lik farkı her iki grupta da standart sapmaların yaklaşık 1,5 olacağını tahmin ederek %80 güç ve 0,05 anlamlılık düzeyinde saptayabilmek amacıyla her iki grupta 16'şar olacak şekilde toplam 32 birey dâhil edilmesi planlandı." şeklinde ifade edilir.



Resim 2. Örnek 1'de standardize farkı ve gücü belirlenmiş araştırmanın Altman nomogramı ile en uygun örnek genişliğinin hesaplanması.

Örnek 2: Agresif periodontitisin cerrahisiz tedavisinde tüm ağız dezenfeksiyon yaklaşımına ek olarak sistemik azitromisin kullanımının (test) klinik etkinliğini, sadece cerrahisiz tedavi ve tüm ağız dezenfeksiyonu yapılan grupla (kontrol) karşılaştırmalı olarak değerlendiren bir araştırma planladığımızı varsayalım. Klinik anlamlılığımızı test ve kontrol grupları arasında tüm ağız sondalanan cep derinliği değeri azalma ortalamasında 0,5 mm fark olarak belirleyelim. σ_{ort} değerini benzer araştırma planlamasını kronik periodontitisli bireylerde değerlendiren Gomi ve arkadaşlarının çalışmasından alabiliriz.³⁰ Bu değer tedavi sonrası 25. haftadaki ortalama sondalanan cep derinliği standart sapma değerlerinden yaklaşık 1 olarak hesaplanır. Buradan standardize fark $0,5/1=0,5$ olarak hesaplanır. Nomogram yardımıyla %80 güç ve 0.05 anlamlılık seviyesinde gereken en uygun örnek genişliğinin yaklaşık 126 olması gerektiği bulunur (Resim 3). Eğer klinik anlamlılık seviyesi 0,5 mm yerine daha yüksek, örneğin 0,8 mm olarak belirlenseydi standardize fark $0,8/1=0,8$ olacaktı. Buradan da %80 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde gereken en uygun örnek genişliğinin yaklaşık 48 olması gerektiği bulunacaktı (Resim 3). Örnekte de görüldüğü gibi gruplar arasındaki küçük bir farkı saptamak büyük bir farkı saptamaktan daha büyük bir örnek genişliği gerektirir (Tablo 2). Bir başka deyişle en uygun örnek genişliği ile seçilmiş olan klinik



Resim 3. Örnek 2'de standardize farkı ve gücü belirlenmiş araştırmanın Altman nomogramı ile en uygun örnek genişliğinin hesaplanması.

olarak anlamlı tedavi farkı ters orantılıdır; biri küçüldükçe diğeri artmalıdır. Nomogramı ve Tablo 2 'yi inceleyecek olursak gücün %80 yerine %90 olarak belirlenmesinin en uygun örnek genişliğini artıracığı görülür. Bunun tersine standardize fark değerinin azalması en uygun örnek genişliğini artırmaktadır. Dolayısıyla standardize farkın hesaplandığı δ/σ_{ort} formülünde standart sapmasının büyümesi de standardize farkın küçülmesine ve sonuçta en uygun örnek genişliğinin artmasına sebep olacaktır.

Örnek genişliği eşit büyüklükteki iki grubun ortalamaları yardımıyla Altman nomogramı ile hesaplanabileceği gibi aşağıdaki gibi spesifik bir formül de kullanılabilir.¹⁴

$$n = \frac{2}{SF^2} \times c_{\alpha, \text{güç}}$$

Bu formülde n her grupta gereken örnek genişliğini, SF standardize farkı ve $c_{\alpha, \text{güç}}$ de seçilen anlamlılık ve güç değerine göre değişen bir sabiti ifade eder. Tablo 4'te araştırmalarda sıklıkla kullanılan güç değerlerine karşılık gelen sabitler gösterilmiştir. Bu formül yardımıyla standardize farkı 0,5 olan bir durum için %80 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde gereken örnek genişliğini hesapladığımızda:

Tablo 4. Sıklıkla kullanılan $c_{p, \text{güç}}$ değerleri

α	Güç			
	%50	%80	%90	%95
0.05	3.8	7.9	10.5	13
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8

$$n = \frac{2}{0,5^2} \times c_{0,05, \%80}$$

$$n = \frac{2}{0,25} \times 7,9$$

$$n = 8 \times 7,9$$

$$n = 63$$

her gruba 63 birey dahil edilmesi gerektiği sonucu çıkar ki bu sonuç Altman nomogramı ile örnek 2'de hesaplanan sonuçla uyumludur.

Örnek genişliği, ortalamaların yanı sıra benzer şekilde oranlar veya yüzdeler kullanılarak da hesaplanabilir.^{14,15} Eşit büyüklükteki iki grubun yüzdeleri kullanılarak örnek genişliği

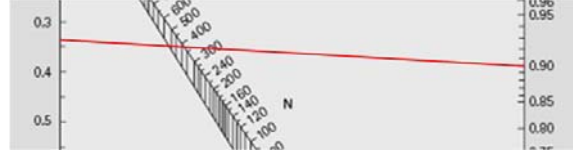
$$\text{Standardize fark} = \frac{p_{\text{test}} - p_{\text{kontrol}}}{\sqrt{p_{\text{ort}} (1 - p_{\text{ort}})}}$$

formülünden hesaplanır. Burada p_{test} ve p_{kontrol} test ve kontrol gruplarının oranları veya yüzleri, p_{ort} ise test ve kontrol gruplarının aritmetik ortalamasıdır ($(p_{\text{test}} + p_{\text{kontrol}})/2$). Standardize fark hesaplandıktan sonra Altman nomogramı kullanılarak en uygun örnek genişliği hesaplanabilir. Nomogramın işaret ettiği sayı araştırmaya dâhil edilmesi gereken toplam sayıyı ifade eder ($N=2n$). Bunu bir örnekle açıklayalım:

Örnek 3: Dişeti çekilmelerinde bağ dokusu grefti uygulayarak kök yüzeyi örtülmesinde mikrocerrahi ve makrocerrahi yöntemlerini kıyaslayan Burkhardt ve Lang'ın araştırmasını örnek alalım.³¹ Bahsedilen araştırmada ortalama dişeti çekilmesi örtülme yüzdesi mikrocerrahi grubunda (test) %98, makrocerrahi grubunda (kontrol) %90'dır. Gruplar arasındaki %8'lik örtülme yüzdesi farkının klinik olarak anlamlı olacağını farz ederek formülü hesapladığımızda:

$$\begin{aligned} \text{Standardize fark} &= \frac{0,98 - 0,90}{\sqrt{0,94 (1 - 0,94)}} = \\ &= \frac{0,08}{0,24} = 0,33 \end{aligned}$$

bulunur. Nomogram yardımıyla %90 güç ve 0,05 anlamlılık düzeyi için her gruba 180, toplamda 360 birey dahil edilmesi gerekeceği bulunur (Resim 4). Bu hesaplama alternatif olarak



Resim 4. Örnek 3'de standardize farkı ve gücü belirlenmiş araştırmanın Altman nomogramı ile en uygun örnek genişliğinin hesaplanması.

$$n = \frac{[p_{\text{test}}(1 - p_{\text{test}}) + p_{\text{kontrol}}(1 - p_{\text{kontrol}})]}{(p_{\text{test}} - p_{\text{kontrol}})^2} \times C_{\alpha, \text{güç}}$$

formülü yardımı ile de yapılabilir.

$$n = \frac{(0,98 \times 0,02) + (0,90 \times 0,10)}{(0,98 - 0,90)^2} \times C_{0,05, \%90}$$

$$n = \frac{(0,0196) + (0,09)}{(0,08)^2} \times 10,5$$

$$n = 17,125 \times 10,5 = 180$$

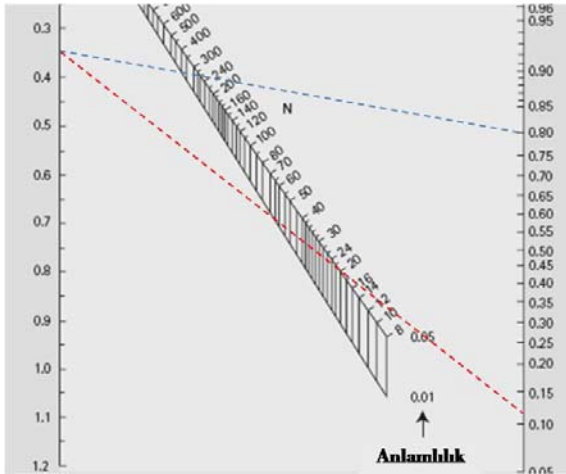
Bu değer yukarıda nomogram yardımıyla bulunan sonuçla uyumludur.

Güç hesaplaması

Araştırmacılar için yayınlanan bir araştırmanın gücü hakkında bilgi sahibi olmak araştırmanın sonuçlarının güvenilirliğini değerlendirmek açısından önemlidir. Altman nomogramı, geriye dönük olarak yayınlanmış bir araştırmanın gücünü hesaplamak için de kullanılabilir.

Örnek 4: Agresif periodontitisin cerrahisiz tedavisinde periodontal el aletleri ile yapılan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (kontrol) işlemleri ile fotodinamik tedaviyi (test) karşılaştıran bir araştırmayı ele alalım.³² Bu araştırmaya 10 agresif periodontitisli hasta dahil

edilmiş ve test ve kontrol uygulamaları yarım ağız dizaynında uygulanmıştır. Araştırmacılar klinik parametreler bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Başlangıç sondalanan cep derinliği ortalamaları aynı olan iki grupta tedaviden sonraki 3. ayda sondalanan cep derinliği (ort±SS) test grubunda $3,49 \pm 0,98$ mm, kontrol grubunda ise $3,98 \pm 1,76$ mm olarak bulunmuştur. Sondalanan cep derinliği ortalamaları bakımından gruplar arasında 0,49 mm fark vardır. Bununla birlikte her iki gruptaki standart sapmalar bu farktan oldukça büyüktür. Bu araştırmada standardize fark daha önce bahsedilen formülden (δ/σ_{ort} ; $0,49/1,42$) yaklaşık 0,35 olarak bulunur. Araştırmaya simetrik bölgelerine uygulama yapılan 10 agresif periodontitisli hasta dahil edilmiştir. Dolayısıyla örnek genişliği sayısı 20'dir. Nomogramda sol taraftaki 0,35 değerinden başlayarak 0,05 anlamlılık seviyesinden geçen çizgiyi nomogramın sağ eksenine uzatırsak gücün 0,12 olduğu görülecektir (Resim 5). Bu oldukça düşük bir değerdir. Bir başka deyişle gerçekte fotodinamik tedavi dış yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile karşılaştırıldığında 0,49 mm daha fazla sondalanan cep derinliği azalmasına sebep oluyorsa pratikte bunu saptamak toplam 20



Resim 5. Örnek 4'de belirtilen araştırmanın Altman nomogramı ile gücünün hesaplanması ve %80 güç için gereken en uygun örnek genişliğinin hesaplanması.

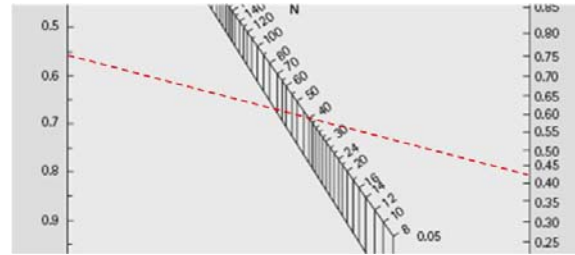
bölge ile pek mümkün olmayacaktır. Sondalanan cep derinliği bakımından gruplar arasında 0,49 mm'lik farkı %80 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde saptayabilecek bir araştırma için her grupta 130 toplam 260 hasta dahil edilmesi gerekli olduğu hesaplanmıştır.

Örnek 5: Kemikiçi defektlerin tedavisinde kullanılan bir ksenogrefti (test; n=20) açık flep (kontrol; n=20) ile karşılaştıran bir araştırmada 6.ayda defekt dolun yüzdesi (ort±SS) test grubunda $56,5 \pm 16,4$, kontrol grubunda ise $28,6 \pm 8,84$ olarak bulunmuştur.³⁵ Oranları ele alarak hesapladığımız formülden hareketle

$$\text{Standardize fark} = \frac{0,565-0,286}{\sqrt{0,425 \times 0,575}}$$

standardize fark 0,56 olarak bulunur. Nomogram yardımıyla araştırmanın gücünün 0,43 olduğu saptanır (Resim 6).

Örnek genişliği ve güç yukarıda belirtildiği şekilde hesaplanabileceği gibi çeşitli web sitelerindeki uygulamalar yardımıyla da pratik olarak hesaplanabilir.³⁵⁻³⁷ Resim 7'de bir web sitesindeki hesaplayıcı ile örnek 4'te belirtilen araştırmanın gücünün iki grup ortalamaları kullanılarak hesaplanması gösterilmektedir. Belirtilen araştırmanın gücü, nomogram ile hesaplanan değerle benzer olarak 0,12 bulunmuştur. Örnek 5'te belirtilen araştırmadaki iki grubun defekt dolun yüzdelere hareketle nomogramdan 0,43 olarak bulunan araştırmanın gücü de bu web hesaplayıcısı kullanılarak aynı bulunmuştur (Resim 8).



Resim 6. Örnek 5'de belirtilen araştırmanın Altman nomogramı ile gücünün hesaplanması.

Two Sample Tests Using Average Values

One-Tail Test (Hypothesis that the Average for Sample 1 is greater than the Average for Sample 2 or Average 1 is less than Average 2, but not both)

Two-Tail Test (Hypothesis that the Average for Sample 1 is not equal to the Average for Sample 2)

Enter the average value for Sample 1 and the average value for Sample 2. Also enter the sample sizes and standard deviations for each sample or rough estimates of them. For reference, a 5-gt scale may typically have a standard deviation of 0.5 to 1.2 and a 10-gt scale may have a standard deviation between 3.0 and 4.0 for most items. The larger the standard deviation, the larger the sampling error.

Average Value for Sample 1: 3.96 (Value measured from Sample 1 or expected from it)

Average Value for Sample 2: 3.49 (Value measured from Sample 2 or expected from it)

Size of Sample 1: 10 (Size of Sample 1 or desired number of respondents)

Size of Sample 2: 10 (Size of Sample 2 or desired number of respondents)

Standard Deviation for Sample 1: 1.76

Standard Deviation for Sample 2: 0.96

Alpha Error Level or Confidence Level: 5% (Probability of incorrectly rejecting the null hypothesis that there is no difference in the average values). An Alpha of 5% corresponds to a 95% Confidence Interval.

Calculate Sample Size

Statistical Power: 12%

Resim 7. Örnek 4'de belirtilen araştırmanın bir web hesaplayıcısı ile gücünün hesaplanması.

Two Sample Tests Using Percentage Values

One-Tail Test (Hypothesis that Sample 1's Percentage is greater than Sample 2's value or Sample 1's Percentage is less than Sample 2's value, but not both)

Two-Tail Test (Hypothesis that Sample 1's Percentage is not equal to Sample 2's Percentage value)

To calculate the minimum possible statistical power, set one percentage value to 50% which produces the largest possible variance (also known as the "Total Poissonic Variance Assumption")

Sample 1 Percentage (%): 56.5 (Value measured from Sample 1 or expected from this sample)

Sample 2 Percentage (%): 28.6 (Value measured from Sample 2 or expected from this sample)

Size of Sample 1: 20 (Size of Sample 1 or desired number of respondents)

Size of Sample 2: 20 (Size of Sample 2 or desired number of respondents)

Alpha Error Level or Confidence Level: 5% (Probability of incorrectly rejecting the null hypothesis that there is no difference in the percentage values). An Alpha of 5% corresponds to a 95% Confidence Interval.

Calculate Sample Size

Statistical Power: 42.7%

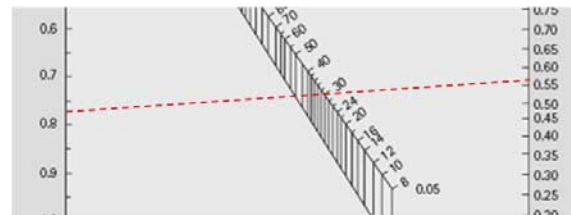
Resim 8. Örnek 5'de belirtilen araştırmanın bir web hesaplayıcısı ile gücünün hesaplanması.

Eşit olmayan gruplarda örnek büyüklüğü ve güç hesaplaması

Belirli bir örnek genişliğinde güç iki eşit grubun olduğu durumda en yüksektir. Fakat randomize kontrollü araştırmalarda veya gözlemsel araştırmalarda olabileceği gibi pratikte bu her zaman mümkün olmayabilir ve bir grup diğerinden farklı sayıda örnek içerebilir.¹⁸ Dolayısıyla bu

eşitsizlikten dolayı hesaplanan örnek büyüklüğünün düzeltilmesi gerekebilir. Bu noktada ilk yapılması gereken iki eşit grup alınacakmış gibi toplam örnek genişliğinin saptanmasıdır (N). Daha sonra toplam örnek genişliği $(1+k)^2/4k$ ile çarpılarak düzeltilmiş örnek genişliği bulunur (N'). Burada "k" iki gruptaki örnek sayılarının oranıdır. Gruplarda örnek sayıları eşit olduğunda $k=1$ olacak, dolayısıyla çarpan 1 olacaktır. Bundan dolayı k bire ne kadar yakınsa toplam örnek genişliği eşit iki grup için hesaplandıktan o kadar sapma gösterecektir. Böylece bir grupta $N/(1+k)$, diğer grupta ise bunun toplam örnek genişliğinden farkı kadar örnek olacaktır.¹⁴

Örnek 6: Periimplantitisin cerrahisiz tedavisinde klorheksidin jel (kontrol; $n=14$) ve minosiklin mikrokürenin (test; $n=16$) klinik etkinliğini değerlendiren araştırmayı örnek alalım.³⁴ Gruptaki örnek sayılarının oranı (k) $16:14= 1,143$ 'dür. $(1+k)^2/4k$ formülünden çarpanın 1,004 olduğu bulunur. Bu sonuç bire çok yakın olduğu için örnek büyüklüğü değeri gruplar eşitmişçesine $14+16=30$ olarak alınabilir. Bu araştırmada, tedaviden 12 ay sonra başlangıç değerleri benzer olan kontrol ve test gruplarında SCD değerleri sırasıyla $4,9\pm 0,6$ ve $4,4\pm 0,7$ mm'dir. Bu değerlerden standardize fark 0,77 olarak saptanır. Nomogram yardımıyla gücün 30 örnek için 0.57 olduğu saptanır (Resim 9).



Resim 9. Örnek 6'da belirtilen araştırmanın Altman nomogramı ile gücünün hesaplanması

Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı

Klinik anlamlılığın belirlenmesinde kullanılacak başka bir hesaplama da tedavi edilmesi gereken hasta sayısıdır (number needed to treat) (TEGHS). TEGHS belli bir zaman aralığında nor-

malden 1 fazla olumlu tedavi yanıtı alabilmek için incelenen yeni ilaçla veya yöntemle ek olarak tedavi edilmesi gereken hasta (periodontolojide bölge) sayısını ifade etmektedir.³⁸⁻⁴⁰ TEGHS tedavi etkinliği, yan etki ve belirli eşik değeri geçen klinik parametreler gibi tedavi sonuçları için hesaplanabilir. TEGHS belirlenen klinik olayın test grubu (p_{test}) ve kontrol grubunda ($p_{kontrol}$) ortaya çıkma oranı farkının matematiksel olarak tersidir.

$$TEGHS = \frac{1}{p_{test}-p_{kontrol}}$$

Örnek 7: Kronik periodontitisin cerrahisiz tedavisinin (kontrol) klinik etkinliğinin cerrahisiz tedaviye ek olarak 3 ay süre ile düşük doz doksisiklin kullanılması ile test karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği 12 aylık bir takip araştırmasını ele alalım.⁴¹ Başlangıçtaki derin periodontal ceplerin (SCD ≥ 7 mm) SCD'de ≥ 3 mm azalma oranları 12. ay sonunda kontrol grubunda %62 test grubunda ise %79,2 olarak saptanmıştır.

$$TEGHS = \frac{1}{0,792-0,62}$$

$$TEGHS = \frac{1}{0,172}$$

$$TEGHS=5,8$$

Bu sonuç başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bir bölgede daha 12 ay boyunca ≥ 3 mm azalma görülmesi için 6 bölgeye test grubuna uygulanan tedavi uygulanması gerektiğini ifade eder. TEGHS değerinin 6 olması 6 bölgeden 5'inin aynı tedavi yanıtını vermediğini ifade eder. Bu 6 bölgenin hangisinin tedaviye aynı şekilde yanıt vereceği önceden bilinmeyeceği için 6 bölgenin tümüne ≥ 3 mm SCD azalması görülmesi için tedavi uygulanması gereklidir.

TEGHS değerinin 1 olması tedavi edilen tüm hastalarda aynı klinik sonucun görüleceğini belirtir. TEGHS değerinin 2 veya 3 olması ise, 2 veya 3 kişiden birinde aynı tedavi sonucunun görüleceğini ve bu tedavinin oldukça etkili olduğunu gösterir.

TEGHS değeri yukarıda belirtildiği şekilde hesaplanabileceği gibi çeşitli web sitelerindeki uygulamalar yardımıyla da pratik olarak hesaplanabilir.^{42,43} Resim 10'da örnek 7'de belirtilen araştırmanın TEGHS değerinin bir web hesaplayıcısı ile saptanması gösterilmiştir.

		Outcome		
		Present	Absent	Total
Treatment	given	79.2	20.8	100
	not given	62	38	100
	Total	141.2	58.8	200

Risk of Outcome in Treated Group:	0.792
Risk of Outcome in Control Group:	0.62
Absolute Risk Reduction:	-0.17200000000000004
Relative Risk:	1.2774193548387098
Relative Risk Reduction	-0.27741935483870983
Number Needed To Treat	-5.813953488372092

Resim 10. Örnek 7'de belirtilen araştırmanın TEGHS değerinin bir web hesaplayıcısı ile hesaplanması

Sonuçlar

Klinik araştırmaların amaçları doğrultusunda yeterli güce sahip olması için uygun örnek genişliğinin belirlenmesi araştırmanın bir

parçası olmalıdır. Bu şekilde araştırmaların sonuçları daha güvenilir olarak değerlendirilebilecektir. Değerlendirilecek gruplarda belli bir klinik parametredeki farkın büyüklüğünün önceden tahmin edilmesi araştırmının dizaynına, incelenecek bölge ve tedavi seçenekleri gibi birçok faktöre bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bununla birlikte, gruplar arasında beklenen farkın klinik olarak anlamlı olması gerekmektedir.

Klinik araştırmalar, klinik sorunları klinik parametreler yardımıyla değerlendirerek daha iyi tedaviye ulaşmaya çalışır; dolayısıyla sonuçlar da klinik verilerin anlamlılığı temeline dayanmalıdır. Periodontal hastalıklar bölgeye özgü olduğundan, klinik durumlar ve tedavi seçenekleri farklılık gösterdiğinden dolayı periodontolojide bugüne kadar her duruma uyan bir klinik anlamlılık kriteri bulunmamaktadır. Buna yönelik olarak periodontal tedavilerde klinik anlamlılık belirten klinik parametreler ve belirli parametrelerde eşik değerlerin ne olması gerektiği üzerinde görüş birliğinin sağlanması klinik araştırma sonuçlarının daha iyi yorumlanarak en iyi tedavi seçeneğinin seçilmesini sağlayabilir.

Teşekkür

Bu derlemenin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Timur Köse'ye teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Jeffcoat M. What is clinical significance? *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl 2: 30-32.
2. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl 2: 6-16.
3. Killoy WJ. The clinical significance of local chemotherapies. *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl 2: 22-29.
4. Ciancio SG. Systemic medications: clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl 2: 17-21.
5. Duke SP, Garrett S. Equivalence in periodontal trials: a description for the clinician. *J Periodontol* 1998; 69: 650-654.
6. Gunsolley JC, Elswick RK, Davenport JM. Equivalence and superiority testing in regeneration clinical trials. *J Periodontol* 1998; 69: 521-527.
7. Addy M, Newcombe RG. Statistical versus clinical significance in periodontal research and practice. *Periodontol* 2000 2005; 39: 132-144.
8. Greenstein G. Clinical versus statistical significance as they relate to the efficacy of periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 583-591.
9. van Dyke TE. The clinical significance of new therapies for the management of periodontal disease. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(4 Suppl): 191-196.
10. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
11. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-1194.
12. Montenegro R, Needleman I, Moles D, Tonetti M. Quality of RCTs in periodontology--a systematic review. *J Dent Res* 2002; 81: 866-870.
13. Hujoel PP, Baab DA, DeRouen TA. The power of tests to detect differences between periodontal treatments in published studies. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 779-784.
14. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care* 2002; 6: 335-341.
15. Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry. Part 4: Clinical trials 2. *Br Dent J* 2002; 193:557-561.
16. Newcombe RG. Statistical applications in orthodontics. Part III. How large a study is needed? *J Orthod* 2001; 28: 169-72.
17. Wittes J. Sample size calculations for randomized controlled trials. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 39-53.
18. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *BMJ* 1995; 311: 1145-1148.
19. Greenstein G, Lamster I. Efficacy of periodontal therapy: statistical versus clinical significance. *J Periodontol* 2000; 71: 657-662.
20. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272: 122-124.

21. Rethman MP, Nunn ME. Clinical versus statistical significance. *J Periodontol* 1999; 70(6): 700-702.
22. Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry: Part 1: Research designs 1. *Br Dent J* 2002; 193: 377-380.
23. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311: 485.
24. Hujoel PP, Armitage GC, García RI. A perspective on clinical significance. *J Periodontol* 2000; 71: 1515-1518.
25. Lindgren BR, Wielinski CL, Finkelstein SM, Warwick WJ. Contrasting clinical and statistical significance within the research setting. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 336-340.
26. Newman MG, Caton JG, Gunsolley JC. The use of the evidence-based approach in a periodontal therapy contemporary science workshop. *Ann Periodontol* 2003; 8: 1-11.
27. Jeffcoat MK. Principles and pitfalls of clinical trials design. *J Periodontol* 1992; 63(12 Suppl): 1045-1051.
28. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? *BMJ* 1980; 281: 1336-1338.
29. Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Donos N, Arweiler NB, Brex M, Becker J. Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 72-77.
30. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2007; 78: 422-429.
31. Burkhardt R, Lang NP. Coverage of localized gingival recessions: comparison of micro- and macrosurgical techniques. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 287-293.
32. de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB Jr, Taba M Jr. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol* 2007; 78: 965-973.
33. Gupta R, Pandit N, Malik R, Sood S. Clinical and radiological evaluation of an osseous xenograft for the treatment of infrabony defects. *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 513.
34. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 362-369.
35. <http://www.dssresearch.com/toolkit/default.asp>
36. <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>
37. <http://stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>
38. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319: 1492-1495.
39. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-454.
40. Greenstein G, Nunn ME. A method to enhance determining the clinical relevance of periodontal research data: number needed to treat (NNT). *J Periodontol* 2004; 75: 620-624.
41. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Berdeli A, Cinarcik S. Adjunctive low-dose doxycycline therapy effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid tissue plasminogen activator levels in chronic periodontitis. *Inflamm Res* 2006; 55: 550-558.
42. <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl>
43. <http://www.ebem.org/nntcalculator.html>

Yazışma Adresi:

Dr. Ali GÜRKAN
Ege Üniversitesi,
Dişhekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD,
Bornova, İZMİR
Tel : (232) 388 11 05
Faks : (232) 388 11 05
E-posta : ali.gurkan@ege.edu.tr