



Kümelenme analizine genel bir bakış

Fevziye İpek Keskin^{1*}, Meltem Çöl²

¹ Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Ankara, Türkiye.

² Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 11.01.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 06.05.2022

Özet: Halk sağlığını etkileyen hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olan özelliklerin tanımlanması, hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır. Bir olayın gerçekleştiği yer, söz konusu olayın neden gerçekleştiğine dair bazı göstergeler sağlayabilmektedir. Hastalıkların yer ve zaman verilerini analiz etmek için özel istatistik testler bulunmaktadır. Son 20 yıldır yer ve yer-zaman tarama istatistikleri hastalık kümelenmelerinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve hastalık sürveyansı amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Yer ve yer-zaman analizleri bulaşıcı hastalıklarda özellikle de zoonozlarda, hastalık riski veya insidansındaki mekansal ve zamansal çeşitliliğin nedenlerini ve sonuçlarını incelemektedir. Bu derlemede yer ve/veya zamanda beklenenden daha fazla vakaya sahip hastalık kümelerinin tespitinde yaygın olarak kullanılan mekansal tarama istatistiği olan SaTScan™ yazılımı ve Yer-Zaman Permutasyon Model hakkında bilgiler bir araya getirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Halk sağlığı, kümelenme analizi, mekansal epidemiyoloji, SaTScan™, yer-zaman permutasyon model

An overview of cluster analysis

Abstract: Identification of the characteristics that are effective in the emergence of diseases that affect public health contributes to a better understanding and control of diseases. The space where an event occurred can provide some indication of why that event occurred. There are specific statistical tests to analyze the space and time of diseases. For the last 20 years, space and space-time screening statistics have been widely used for the identification and evaluation of disease clusters and disease surveillance. Space and space-time analysis examine the causes and consequences of spatial and temporal variation in disease risk or incidence in infectious diseases, particularly zoonoses. In this review, information about the Space-Time Permutation Model and the SaTScan™ software, which is a spatial scanning statistic that is widely used in the detection of disease clusters with more cases than expected in space and/or time, has been brought together.

Keywords: Cluster analysis, public health, spatial epidemiology, SaTScan™, space-time permutation model

Giriş

Halk sağlığı ve epidemiyolojik araştırmalarda önemli bir bileşen olan Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS) mekansal verileri toplamak, yönetmek, analiz etmek, görüntülemek ve saklamak için kullanılan bilgisayar tabanlı bir sistemdir. CBS hastalık sürveyansı ve izlenmesi, araştırma hipotezlerinin oluşturulması, hastalıkların dağılımı, yüksek riskli alanların ve risk altındaki popülasyonun belirlenmesi, kaynakların kullanılacağı hedeflerin önceliklendirilmesi, vakaların tespit edilmesi, vakalar ve çevresel özellikler arasındaki yer-zaman ilişkilerinin kurulması, coğrafi faktörlerin etkilerinin araştırılması ve yapılan hastalık müdahalelerinin etkinliğinin izlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. CBS'nin son yıllardaki gelişimi, incelenen olayların mekansal özelliklerini araştırma konusunda hız kazanılmasını sağlamış ve epidemiyolojik araştırmalar ve hastalık sürveyansı için CBS'lerin kullanılmasını teşvik etmiştir (Wieczorek ve Hanson

1997; Moore ve Carpenter 1999; Pfeiffer ve Hug-Jones, 2002; Ostfeld ve ark. 2005; Seng ve ark. 2005).

Mekansal Analiz

Mekansal tarama da dahil olmak üzere hastalıkların yer ve zaman verilerini analiz etmek için kullanılan istatistik testler 1950 ve 1960'lar boyunca geliştirilmiştir. Epidemiyolojide önemli bir rol oynayan yer, zaman ve yer-zaman tarama istatistikleri epidemiyologlar tarafından günümüzde sıklıkla kullanılan bir tekniktir (Onozuka ve Hagihara 2007; Ward ve Farnsworth 2009; Carpenter 2011).

Mekansal Epidemiyoloji: Mekansal epidemiyoloji bulaşıcı risk faktörlerine ve demografik, çevresel, davranışsal, sosyoekonomik ve genetik faktörlere göre hastalık riski veya insidansındaki coğrafi varyasyonun incelenmesidir. Aynı zamanda bulaşıcı

Yazışma adresi / Correspondence: Fevziye İpek Keskin, Ahmet Şefik Kolaylı Cad. No: 21 Etlık, Ankara, Türkiye
e-posta: fevziyeipek.keskin@tarimorman.gov.tr

ORCID IDs of the authors: ¹0000-0002-4639-7897 • ²0000-0001-7089-1644

1. Kümelenme Analizi

Halk sağlığı sürveyansı ve hipotez kurmak için önemli olan kümelenme analizi, mekansal hastalık özelliklerini ortaya çıkarmak için kullanılan teknikler arasındadır (Paireau ve ark. 2012; Kamenetsky ve ark. 2021). Epidemiyolojide küme coğrafi olarak sınırlandırılmış, tesadüfen oluşması muhtemel olmayan, yer ve/veya zaman içinde birbirine yakın olmuş yeterli sayıdaki sağlık olayıdır. Bir başka ifade ile yer ve zamanda birlikte gruplanan ve sağlık kuruluşlarına bildirilmiş olan sağlık olaylarının, gerçek ya da gözle görülür şekilde sıra dışı yığılması ya da toplanmasıdır. Küme vakaların bir araya toplanmasını gösterirken, kümelenme vakaların birlikte kümelenme eğiliminde olduklarını göstermektedir (Olsen ve ark. 1996; Moore ve Carpenter 1999; Karabulut ve ark. 2006; Kim ve O'Kelly 2008).

Kümelenme analizi, her bir vaka için çeşitli değişkenlerin gözlenen değerlerine dayanarak benzer gözlemleri sınıflandıran ve birimlerin ortak özelliklerini ortaya koymayı sağlayan bir gruplandırma tekniğidir. Amaç benzer olanı farklı olandan ayırmak ve çalışma bölgesinin geri kalanından farklı olan bölgeleri belirlemektir (Nunes 2007; Sinharay 2010; Çelik 2013; Kamenetsky ve ark. 2021). Analiz sonucunda tespit edilen kümeler yüksek düzeyde küme içi homojenlik ve yüksek düzeyde kümeler arası heterojenlik göstermektedirler. Potansiyel halk sağlığı risklerini tespit etmek için yararlı olan kümelenme analizlerinde çalışma alanı boyunca vakaların rastgele dağıldığı kabul edilmektedir. Bu yaklaşım vakaların herhangi bir yerde oluşmasının eşit derecede muhtemel olduğu anlamına gelmektedir. Kümelenme tespit edilmesi durumunda kümelerdeki bu vakaların ortak bir nedene bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Kulldorff ve Nagarwalla 1995; Seng ve ark. 2005; Karabulut ve ark. 2006).

Kümelenme Analizi ile Neler Yapabiliriz?

Kümelenme analizi ile;

- küme tespit edilmesi durumunda hastalıkla ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutabilecek,
- risk değerlendirmesi ve hastalık kontrol önlemlerinin alınmasına katkı sağlayabilecek,
- kısıtlı kaynaklar daha etkin bir şekilde kullanılabilir,
- hastalığın nedenlerine yönelik epidemiyolojik hipotezler kurulabilecek,
- geniş bir bölge ya da uzun bir zaman aralığında hastalıkla ilgili inceleme yapmak yerine, kümelenmenin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu

yer-zaman aralığında gözlenen vaka sayılarının beklenen vaka sayısından daha fazla olduğu incelenilecek/belirlenebilecek,

- salgınlarının zamanında incelenmesi sağlanabilecek,
- hastalık önleme ve kontrol önlemlerinin zamanında uygulanarak, morbidite ve mortalite en aza indirilebilecektir (Karabulut ve ark. 2006; Kulldorff ve ark. 2006; Onozuka ve Hagihara 2007; Tonini ve ark. 2009).

Kümelenme Analizinin Türleri: Spesifik olmayan ve spesifik olmak üzere iki tür mekansal kümelenme analizi vardır. Spesifik olmayan testler kümelenmeyi tespit etmek için kullanılmakta; ancak kümelerin yerlerini göstermemektedir. Spesifik testler ise kümelenmenin yapısını ve yerini yer ve zamanda tespit etmeyi amaçlamaktadır. Kümelenme olan konum önceden biliniyorsa bu yöntemlere odaklanmış test, amaç kümenin yerini bulmak ise odaklanmamış test olarak tanımlanmaktadır (Tonini ve ark. 2009; Hassarangsee ve ark. 2015).

Kümelenme analizleri veri kullanımlarına göre retrospektif olarak çalışma periyodu içinde herhangi bir zamanda başlayan ve belirlenen dönemden önce biten tüm kümeler değerlendirilmekte ya da prospektif olarak analiz günlük, haftalık, aylık gibi düzenli bir zaman aralığında tekrarlanarak salgınının tespiti amacıyla sürveyans sistemlerinde kullanılıp, yeni ortaya çıkan kümelenmeleri test etmektedir (Kim ve O'Kelly 2008; Cheng ve Adepeju 2013; Prates ve ark. 2014).

2. SaTScan™

Yer ve/veya zamanda hastalıkların coğrafi kümelerini tespit etmek için 1995 yılında Martin Kulldorff tarafından geliştirilen SaTScan™, kümeleri tespit edip çıkarım yapabilen en popüler mekansal tarama istatistiği yöntemleri arasındadır (Tiware ve ark. 2010; Tonini ve ark. 2009). SaTScan™ tanımlanmış bir coğrafi alanda muhtemel lokasyon ve büyüklük açısından değişken hastalık kümelerini tespit edebilen, bu kümelerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirleyebilen ve bir hastalığın yer, zaman ya da yer-zamanda rastgele oluşup oluşmadığını test eden ücretsiz bir yazılımdır (Kulldorff 2021; Lian ve ark. 2007; Mala ve Sengupta 2013).

SaTScan™ farklı lokasyon, büyüklük ve zaman dilimindeki çok sayıda verinin zamansal ve mekansal özelliklerini karıştırmakta, Olabilirlik Oranı'nın gerçek ve rastgele veri setlerinin karşılaştırılmasıyla Monte Carlo simülasyonuna dayanarak yeniden düzenlenmiş her bir veri seti için en muhtemel küme

hesaplanması ve istatistiksel anlamlılığı raporlamak-tadır (Seng ve ark. 2005; Block 2007; Onozuka ve Hagihara 2007; Mathes ve ark. 2017). Analiz süresi vaka sayısına, analiz türüne, seçilen analiz paramet-relerine ve Monte Carlo tekrar sayısına bağlı olarak saniyeler ile saatler arasında değişmektedir (Kull-dorff ve ark. 2005; Duffy 2010; Rao ve ark. 2017).

Avantaj ve Dezavantajları: SaTScan™ yazılımının farklı coğrafi bölgeler arasındaki heterojen popüla-syon yoğunluklarını ayarlayabilmek, kümelenmelerin yerini, şüpheli konumlarını veya boyutlarını önceden belirtmeden tespit edebilmek gibi birçok avantajı vardır. Ana dezavantajı ise küçük p olasılık değerleri-nin Monte Carlo analizinde yüksek tekrar sayısından elde edilebilmesi; herhangi bir istatistik, veri tabanı veya GIS programı ile ara yüze sahip olmaması; do-layısıyla da yazılım sonuçlarını sunmak için herhangi bir görselleştirme desteği sağlamamasıdır (Abrams ve ark. 2006; Block 2007; Mala ve Sengupta 2013).

Tarama Penceresi: Yer-zaman tarama istatistiklerin-de incelenecek coğrafi bölgede büyüklüğü önceden belirlenen ya da analiz esnasında değişikliğe uğrayabilen, genişleyebilen ve daralabilen elips, daire, kare, üçgen gibi şekillerdeki küçük geometrik alanlar ta-rama penceresini oluşturmaktadır. Tarama pencere-sinin en sık kullanılan şekli daireseldir. En muhtemel kümenin şekli ne olursa olsun analiz ile tespit edilen kümenin sadece gerçek kümenin genel alanını gös-terdiği ve tespit edilen kümelerin tam sınırlarının belirsiz olduğu akılda tutulmalıdır. Ancak bu yöntemin temel amacı salgının nerede görüldüğüne dair genel bir fikre sahip olmak olduğu için kümenin genel ala-nının tespit edilmesi yeterli olmaktadır. Salgının ne-deni, niteliği ve kapsamı hakkında daha ayrıntılı bilgi yalnızca en muhtemel kümelenme içindeki alanlara değil, aynı zamanda komşu bölgelere de odaklanarak yapılan ayrıntılı epidemiyolojik araştırmalar yo-luyla elde edilmektedir (Karabulut ve ark. 2006; Kull-dorff ve ark. 2006; Cheng ve Adepeju 2013).

SaTScan™ yazılımında tarama penceresi zaman-da bir aralık ve yerde bir daire ya da eliptir. Yer-zaman tarama istatistiği dairesel bir coğrafi taban ve zamana bağlı yüksekliğe sahip silindirik bir pencere ile tanımlanmıştır. Silindirik pencerenin merkezi her bir lokasyonda ortalanmakta, harita üzerinde yerde ve zamanda kademeli olarak hareket etmekte, her bir noktaya sırasıyla odaklanmakta, böylece çalışılan bölgeyi kapsayan her bir potansiyel coğrafi konum ve büyüklük için olası zaman periyodunu taramak-tadır. Bu şekilde tüm çalışma alanını kapsayan farklı boyut ve şekilde, sonsuz sayıda, üst üste binen silindirler elde edilmektedir. Her bir silindir muhtemel bir kümeyi yansıtmaktadır. Silindirler hem mekansal

boyutta hem de zamansal uzunluklarda değişkendir. Bu durum coğrafi olarak büyük ve zamansal olarak kısa olan ile coğrafi olarak küçük ve zamansal olarak uzun olan ve bunların arasındaki her bir kombinasyondaki silindirleri değerlendireceği anlamına gelmektedir. Şekil 2'de farklı boyut ve yerleşimdeki tarama penceresinin prensibi gösterilmiştir (Kull-dorff ve ark. 1998; Kulldorff ve ark. 2005; Seng ve ark. 2005; Suzuki ve ark. 2007; Tonini ve ark. 2009; Jones ve Kulldorff 2012; Kulldorff 2021).



Şekil 2. Farklı Boyut (Orta) ve Yerleşimdeki (Sağ) Tarama Penceresinin Prensibi (Sol) (Tonini ve ark. 2009).

Tarama penceresinin yarıçapı sürekli olarak değişmekte, sıfırdan araştırmacı tarafından belirlenen maksimum bir değere kadar herhangi bir değeri alabilmektedir. Tarama penceresinin alabileceği en büyük değer büyük seçildiğinde yöntem büyük kümelere, küçük seçildiğinde ise küçük kümelere du-yarlı olmaktadır. Her bir silindir için her bir dairenin içindeki ve dışındaki hastalık vakalarının gözlenen sayısı ve risk altındaki nüfusu yansıtan beklenen sayısı belirlenmekte, bu sayılar temel alınarak her bir daire için olasılık hesaplanmaktadır. En yüksek olasılığı olan pencere beklenen değere kıyasla en çok olağandışı gözlenen vakanın bulunduğu ve tesadü-fen oluşma ihtimali en az olan en muhtemel küme olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir ifadeyle gerçek bir küme yalnızca gözlenen vaka sayısının beklenen-den daha fazla olduğu silindir değil, aynı zamanda Monte Carlo simülasyonu ile olasılık oranı da oldukça büyük olan penceredir. Analiz sonucunda her kü-meye bir p-değeri atanmakta, kümelerin istatistiksel önemi çok sayıda rastgele veri seti üretilerek ve her bir rastgele veri kümesi için maksimum olasılığı ger-çek verilerle aynı şekilde hesaplanarak belirlenmek-tedir. Tarama testi ayrıca en muhtemel kümenin yanı sıra ikincil kümeleri Olabilirlik Oranı'na göre tanımlamakta ve benzerlik oranlarına göre sıralamaktadır (Kulldorff ve ark. 1998; Moore ve Carpenter 1999; Seng ve ark. 2005; Karabulut ve ark. 2006; Suzuki ve ark. 2007; Houlihan ve ark. 2010; Jones ve Kulldorff 2012; Cheng ve Adepeju 2013).

3. Yer-Zaman Permutasyon Model (Space-Time Permutation Model-STPM)

SaTScan™ için analiz türüne göre farklılık gösteren birden fazla veri dosyasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Küme tespiti için Bernoulli, Kesikli Poisson, Yer-Zaman Permutasyon, Multinomial, Ordinal, Exponential, Normal ve Sürekli Poisson olmak üzere farklı modeller kullanılmaktadır. Poisson modeli vakalar ve risk altındaki popülasyonun varlığını gerektirirken, Bernoulli modeli hem vaka hem de kontrol verilerine ihtiyaç duymaktadır. Hayatta kalma analizi için Exponential model, sürekli veriler için Normal model kullanılmaktadır. Yer-zaman permutasyon model (STPM) ise sadece vaka verisine ihtiyaç duymaktadır (Block 2007; Kulldorff 2021).

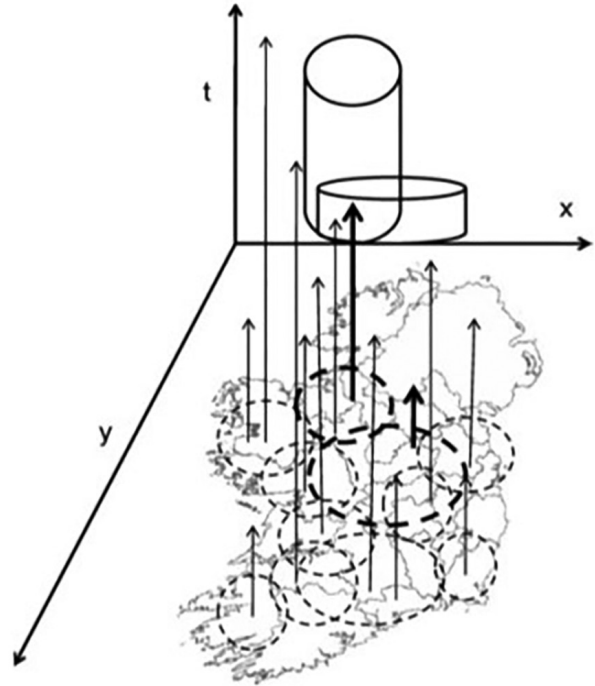
STPM risk altındaki popülasyon hakkında bilgi sahibi olunmadığı; ancak her bir vaka için mekansal konum ve zaman hakkında bilgi edinildiği durumlarda kullanılmaktadır. Bu model coğrafi koordinatları sahip vaka verilerini ve her bir veri için zaman bilgisini gerektirmekte, dolayısıyla her bir zaman periyodu için sadece her alandaki vaka sayısına ihtiyaç duymaktadır. Beklenen vakalar yer ve zamanda gözlenen vakalar kullanılarak tahmin edilmektedir (Seng ve ark. 2005; Block 2007; Tonini ve ark. 2009; Zharko 2018).

Poisson ve Bernoulli modele dayalı yer-zaman tarama istatistiklerinde olduğu gibi STPM'de kümeleri belirlemek için tarama penceresini tanımlama amacıyla her biri bir salgın için aday olan binlerce veya milyonlarca üst üste binen, değişen yarıçap ve yüksekliğe sahip silindirlere kullanılmakta, bu silindirler iki boyutlu dairesel tabanla birlikte üçüncü bir boyut olarak zamanı kapsamaktadır (Kulldorff ve ark. 2005; Costa ve ark. 2007).

Şekil 3'de yer alan STPM'in şematik gösterimine göre üst üste binen, farklı genişlik ve yükseklikteki silindirler tüm coğrafi alanı taramaktadır. Farklı yükseklikteki silindirler vaka sayılarında görülen farklılığı, farklı genişlikteki silindirler ise vakaların görüldüğü coğrafi alanların farklılığını temsil etmektedir. Şekilde görülen "t" vakaların görülme sayısı, "x" ve "y" silindirin iki boyutlu alanını; koyu renkli silindirler farklı büyüklükteki silindirleri, oklar ise farklı yükseklikteki silindirleri göstermektedir.

Bu derlemede mekansal epidemiyoloji, kümelenme analizi ve SaTScan™ yazılımı hakkındaki bilgiler bir araya getirilmiştir. SaTScan™ yazılımında kullanılan modellerden biri olan STPM, vakaların mekansal konumu ve zamanı hakkında bilgimiz varsa salgınları bir coğrafi bölgede düzenli olarak taramak ve erken tespit etmek için prospektif olarak kullanılabilir. Dolayısıyla salgınların yer-zaman özelliklerinin analiz edilmesi hastalığın altında yatan nedenlerin ve salgınların potansiyel yayılma ihtimali olan alanların anlaşılmasına yol açtığı için

önem arz etmektedir. Vakaların zaman ve mekansal değerlendirilmesinde STPM dışındaki modellerin tercih edilmemesinin nedenlerinden biri iyi kayıt tutulmamasıdır. Hastalıkla ilgili yer, zaman ve vaka sayılarına ilişkin yeterli kayıt tutulmasına önem verilerek hastalık ile ilgili çok daha detaylı bilgilere ve projeksiyonlara ulaşılabilmektedir.



Şekil 3. Yer-Zaman Permutasyon Model'in Şematik Gösterimi (Duffy 2010).

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Abrams AM, Kulldorff M, Kleinman K. (2006) Empirical/asymptomatic p-values for monte carlo-based hypothesis testing: an application to cluster detection using the scan statistic. *Advances in Disease Surveillance*. 1: 1.
- Alton GD, Pearl DL, Bateman KG, Mcnab B, Berke O. (2013) Comparison of covariate adjustment methods using space-time scan statistics for food animal syndromic surveillance. *BMC Veterinary Research*. 9: 231.
- Block R. (2007) Scanning for clusters in space and time, A tutorial review of SaTScan. *Social Science Computer Review*. 25: 272-278.
- Carpenter TE. (2011) The spatial epidemiologic (r)evolution: A look back in time and forward to the future. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*. 2: 119-124.
- Cheng T, Adepeju M. (2013) Detecting emerging space-time crime patterns by prospective STSS. Erişim Adresi: [https://pdfs.semanticscholar.org/3304/bd580504688ec06265c1f4_cdc-7b94c9c475d.pdf?_ga=1309437.717547166.1563568558-1765960572.1561041528]. Erişim Tarihi: 01/01/2021.

- Costa MA, Kulldorff M, Assunçao RM. (2007) A space time permutation scan statistic with irregular shape for disease outbreak detection. *Advances in Disease Surveillance*. 4: 86.
- Çelik Ş. (2013) Kümeleme analizi ile sağlık göstergelerine göre Türkiye'deki illerin sınıflandırılması. *Doğuş Üniversitesi Dergisi*. 14: 175-194.
- Duffy KJ. (2010) Identifying sighting clusters of endangered taxa with historical records. *Conservation Biology*. 25: 392-399.
- Elliott P, Wartenberg D. (2004) Spatial epidemiology: Current approaches and future challenges. *Environmental Health Perspectives*. 112: 998-1006.
- Gomez-Barroso D, Valin ER, Ramis R, Cano R. (2013) Spatio-temporal analysis of tuberculosis in Spain, 2008-2010. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 17:745-751.
- Gurjav U, Jelfs P, Cawthorne GAH, Marais BJ, Sintchenko V. (2015) Genotype heterogeneity of Mycobacterium tuberculosis within geospatial hot-spots suggests foci of imported infection in Sydney, Australia. *Infection, Genetics and Evolution*. 40: 346-351.
- Hassarangsee S, Tripathi NK, Souris M. (2015) Spatial pattern detection of tuberculosis: A case study of Si Sa Ket Province, Thailand. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 12: 16005-16018.
- Houlihan CF, Mutevedzi PC, Lessells RJ, Cooke GS, Tanser FC, Newell ML. (2010) The tuberculosis challenge in a rural South African HIV programme. *BMC Infectious Diseases*. 10: 23.
- Jones SG, Kulldorff M. (2012) Influence of spatial resolution on space-time disease cluster detection. *PLoS One* [Electronic Journal]. 7: e48036. Erişim Adresi: [https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048036].
- Kamenetsky ME, Lee J, Zhu J, Gangon RE. (2021) Regularized spatial and spatio-temporal cluster detection. *Spatial and Statio-temporal Epidemiology*. Basımda.
- Karabulut E, Alpar R, Özayar E. (2006) Hastalıkların yere göre kümelemesinde kullanılan yöntemler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 13: 37-43.
- Kim Y, O'Kelly M. (2008) A bootstrap based space-time surveillance model with an application to crime occurrences. *Journal of Geographical Systems*. 10: 141-165.
- Kulldorff M. (2021) SaTScan User Guide for version 10.0. Erişim Adresi: [https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaT-Scan_Users_Guide.pdf?todo= process_userguide_download]. Erişim Tarihi: 01/01/2021.
- Kulldorff M, Nagarwalla N. (1995) Spatial disease clusters: Detection and inference. *Statistics in Medicine*. 14: 799-810.
- Kulldorff M, Athas WF, Feuer EJ, Key CR. (1998) Evaluating cluster alarms: A space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. *Public Health Brief*. 88: 1377-1380.
- Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assuncao R, Mostashari F. (2005) A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. *Plos Medicine* [Electronic Journal]. 2: e59. Erişim Adresi: [https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020059].
- Kulldorff M, Huang L, Pickle L, Duczmal L. (2006) An elliptical spatial scan statistic. *Statistics in Medicine*. 25: 3929-3943.
- Lian M, Warner RD, Alexander JL, Dixon KR. (2007) Using geographic information systems and spatial and space-time scan statistics for a population-based risk analysis of the 2002 equine West Nile epidemic in six contiguous regions of Texas. *International Journal of Health Geographics*. 6: 42.
- Mala S, Sengupta R. (2013) Geo-visual approach for spatial scan statistics: An analysis of dengue fever outbreaks in Delhi. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*. 4:127-137.
- Mathes RW, Lall R, Levin-rector A, Sell J, Paladini M, Konty KJ, Olson D, Weiss D. (2017) Evaluating and implementing temporal, spatial, and spatio-temporal methods for outbreak detection in a local syndromic surveillance system. *PLoS One* [Electronic Journal]. 12: e0184419. Erişim Adresi: [https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184419].
- Melnick AL. (2002) Introduction. In: Introduction to Geographic Information Systems in Public Health, 5th Ed., Aspen Publishers Inc, p.: 1-8.
- Moore DA, Carpenter TE. (1999) Spatial analytical methods and geographic information systems: Use in health research and epidemiology. *Epidemiologic Reviews*. 21: 143-161.
- Nunes C. (2007) Tuberculosis incidence in Portugal: Spatiotemporal clustering. *International Journal of Health Geographics*. 6: 30.
- Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P. (1996) Cluster analysis and disease mapping-why, when, and how? A step by step guide. *British Medical Journal*. 313: 863-866.
- Onozuka D, Hagihara A. (2007) Geographic prediction of tuberculosis clusters in Fukuoka, Japan, using the space-time scan statistic. *BMC Infectious Diseases*. 7: 26.
- Ostfeld RS, Glass GE, Keesing F. (2005) Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends in Ecology and Evolution*. 20: 328-336.
- Paureau J, Girind F, Collard JM, Mainassara HB, Jusot JF. (2012) Analysing spatio-temporal clustering of meningococcal meningitis outbreaks in Niger reveals opportunities for improved disease control. *PLoS Neglected Tropical Disease* [Electronic Journal]. 6: e1577. Erişim Adresi: [https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001577].
- Pfeiffer DU, Hugh Jones M. (2002) Geographical information systems as a tool in epidemiological assessment and wildlife disease management. *Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties*. 21: 91-102.
- Prates MO, Kulldorff M, Assuncao RM. (2014) Relative risk estimates from spatio-temporal scan statistics: Are they biased?. *Statistics in Medicine*. 33: 2634-2644.
- Rao H, Shi X, Zhang X. (2017) Using the Kulldorff's scan statistical analysis to detect spatio-temporal clusters of tuberculosis in Qinghai Province, China, 2009-2016. *BMC Infectious Diseases*. 17: 578.
- Seng B, Chong AK, Moore A. (2005) Geostatistical modelling, analysis and mapping of epidemiology of dengue fever in Johor State, Malaysia. 17th Annual Colloquium of the Spatial Information Research Centre (SIRC 2005: A Spatio-temporal Workshop), Dunedin, New Zealand.
- Sinharay S. (2010) An overview of statistics in education. In: *International Encyclopedia of Education*. Ed.: Peterson P, Baker E., McGaw B., 3rd Ed., Elsevier Inc. p.: 1-11.
- Suzuki K, Pereira JAC, Lo Pez R, Morales G, Rojas L, Mutinelli LE, Pons ER. (2007) Descriptive spatial and spatio-temporal analysis of the 2000-2005 canine rabies endemic in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. *Acta Tropica*. 103: 157-162.
- Tonini M, Tuia D, Ratle F. (2009) Detection of clusters using space-time scan statistics. *International Journal of Wildland Fire*. 18: 830-836.
- Walford NS. (2020) Demographic and social context of deaths during the 1854 cholera outbreak in Soho, London: a reappraisal of Dr John Snow's investigation. *Health and Place*, 65: 102402.
- Ward MP, Farnsworth ML. (2009) An evaluation of the space-time permutation test for detecting disease clusters. International Symposia on Veterinary Epidemiology and Economics Proceedings, ISVEE 12, Durban-South Africa, p.: 75.
- Wieczorek WF, Hanson CE. (1997) Geographic information systems and spatial analysis. *Alcohol Health & Research World*. 21: 331-340.