TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FAKTÖRİYEL TASARIMLARDA UZUNLAMASINA VERİLER İÇİN PARAMETRİK OLMAYAN ANALİZ

Can ATEŞ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin GENÇ

2010 - ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FAKTÖRİYEL TASARIMLARDA UZUNLAMASINA VERİLER İÇİN PARAMETRİK OLMAYAN ANALİZ

Can ATEŞ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin GENÇ

2010 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyoistatistik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Programı **ç**erçevesinde yürütülmüş olan " Faktöriyel Tasarımlarda Uzunlamasına Veriler İçin Parametrik Olmayan Analiz" başlıklı Can ATEŞ'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28 / 09 / 2010

Doç. Dr. Yasemin GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı
Tez Danışmanı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Atilla Halil ELHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı
Üye

Doç. Dr. Erdem KARABULUT
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı
Üye

Yrd. Doç. Dr. S.Kenan KÖSE
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik AnabilimDalı
Üye

Doç. Dr. Mehtap AKÇİL
Başkent Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
İstatistik ve Bilgisayar Bilimler Bölümü
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay ii
İçindekiler iii
Önsöz v
Simgeler ve Kısaltmalar vi
Şekiller vii
Çizelgeler viii

1. GİRİŞ 1
1.1. Uzunlamasına Verilerin Analizinde Kullanılan Parametrik Olmayan Yöntemler 6
1.1.1.Temel Gösterimler 6
1.1.2. Modeller 9
1.1.3. Göreli Etkiler 17
1.1.3.1. Göreli Özet Etkiler 17
1.1.3.2. Göreli Marjinal Etkiler 21
1.1.4. Hipotez Testleri 22
1.1.4.1. Dağılım Fonksiyonlarına Dayalı Hipotez Testleri 22
1.1.4.2. Göreli Etkilere Dayalı Hipotez Kurulumu 23
1.1.5. Göreli Etkiler İçin Tahmin Ediciler 24
1.1.6. Sıra Sayıları 26
1.1.6.1. Sıra Sayıları Toplamı 29
1.1.6.2. Sıra Sayıları ve Deneysel Dağılım Fonksiyonları 29
1.1.7. Göreli Deneme Etkileri Tahmin Ediciler 31
1.1.8. Tahmin Edicilerin Asimptotik Dağılımları 33
1.1.8.1. Göreli Marjinal Etkiler 33
1.1.8.2. Göreli Özet Etkiler 36
1.1.9. Güven Aralıkları 37
1.2. Test İstatistikleri 40

1.2.1. Wald Tipi İstatistik (WTİ) 41
1.2.2. Hotelling T^2 İstatistiği 43
1.2.3. Anova Tipi İstatistik (ATİ) 44
1.3. Kovaryans Yapıları 46
2. GEREÇ ve YÖNTEM 49
2.1. LD_F1 Tasarımı 53
2.2. F1_LD_F1 Tasarımı 55
2.3. LD_F2 Tasarımı 56
2.4. F1_LD_F2 Tasarımı 57
2.5. F2_LD_F1 Tasarımı 60
3. BULGULAR 62
3.1. LD_F1 Tasarımı 62
3.2. F1_LD_F1 Tasarımı 66
3.3. LD_F2 Tasarımı 72
3.4. F2_LD_F1 Tasarımı 77
3.4. F1_LD_F2 Tasarımı 87
4. TARTIŞMA 97
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 100
ÖZET 102
SUMMARY 103
KAYNAKLAR 104
ÖZGEÇMİŞ 108

ÖNSÖZ

Çalışmada, uygulamalı bilim dallarının birçoğunda dolayısıyla da sağlık alanında, sık karşılaşılan ve klasik yöntemlerle analizinde problemlerin yaşandığı deney tasarımları ve veri tiplerine özel yeni bir yöntem tanıtılmış ve yine sağlık alanından elde edilen bir veri setinde uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışması süresince, desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Doç. Dr. Yasemin Genç'e, çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan A.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. Ersöz Tüccar'a,

İlgisi, sabrı ve yardımları için değerli arkadaşım Dr. Derya Öztuna'ya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyeleri değerli hocalarım; Doç. Dr. Atilla Halil Elhan, Yrd. Doç. Dr. S.Kenan Köse ve tüm bölüm çalışanlarına,

Tez için uygulama verilerini sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalından Dr. Meliha Hafız'a,

Her anlamda yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Şeyda'ya ve aileme en içten duygularımla teşekkür ederim…

SİMGELER ve KISALTMALAR

RT	: Rank Transformation (Sıra sayısı Dönüşümü)
LD	: Longitudinal Data (Uzunlamasına Veri)
ANOVA	: Tek Değişkenli Varyans Analizi
MANOVA	: Çok Değişkenli Varyans Analizi
ATİ	: ANOVA Tipi İstatistik
WTİ	: Wald Tipi İstatistik
Cov	: Covariance (Kovaryans)
CS	: Compund symmetry (Tam Simetri)
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
ENG	: Elektronistagmografi
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
US	: Ultrasonografi
GAS	: Görsel Analog Skala
DEİ	: Duruöz El İndeksi
DHI	: Dizziness Handicap Inventory (Baş dönmesi ve Dengesizliği olan Hastalarda Yaşam Kalitesi Ölçeği)
BSCÖ	: Boston Semptom Ciddiyet Ölçeği
BSŞS	: Boston Semptom Şiddeti Skalası
BFKS	: Boston Fonksiyonel Kapasite Skalası
BKTA	: Boston Karpal Tünel Anketi

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Boston Semptom Şiddeti Skalasına ait göreli etkilerin zamana bağlı değişimi 65
Şekil 3.2. İki grupta Duruöz El İndeksi skorlarına ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimi 71
Şekil 3.3. GAS ağrı şiddeti skalası verilerinden elde edilen zaman ve alt zaman etkileşimine ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimi 77
Şekil 3.4. Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen grup, alt grup ve zaman etkileşimine ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimi 85
Şekil 3.5. Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen aynı alt gruptaki (Yaş ≤ 53) , grup faktörlerinin (tedavi-kontrol) zamana bağlı değişimi 85
Şekil 3.6. Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen aynı alt gruptaki (Yaş > 53), grup faktörlerinin (tedavi - kontrol) zamana bağlı değişimi 86
Şekil 3.7. GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına ilişkin marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimleri 94
Şekil 3.8. GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına ilişkin sol ele ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimleri 95
Şekil 3.9. GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına ilişkin sağ ele ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimleri 95

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Temel gösterimler 7
Çizelge 1.2. LD-F1 gösterimi 10
Çizelge 1.3. LD-F2 gösterimi 11
Çizelge 1.4. F1-LD-F1 gösterimi 12
Çizelge 1.5. F2-LD-F1 gösterimi 13
Çizelge 1.6. F1-LD-F2 gösterimi 14
Çizelge 1.7. F2_LD_F2 gösterimi 16
Çizelge 1.8. F2_LD_F2 tasarımı marjinal dağılımlar gösterimi 17
Çizelge 1.9. Örnek 1 için sıra sayıları 27
Çizelge 1.10. Örnek 2 için sıra sayıları 28
Çizelge 1.11. Örnek 3 sıra ve kısmi sıra sayıları 31
Çizelge 2.1. LD_F1 tasarımına ilişkin SAS makrosu 54
Çizelge 2.2. F1_ LD_F1 tasarımına ilişkin SAS makrosu 55
Çizelge 2.3. LD_F2 tasarımına ilişkin SAS makrosu 56
Çizelge 2.4. F1_LD_F2 tasarımına ilişkin SAS makrosu 58
Çizelge 2.5. F2_ LD_F1 tasarımına ilişkin SAS makrosu 60
Çizelge 3.1. LD_F1 tasarımı verileri 62
Çizelge3.2. Boston Semptom skalası verisinden elde edilen istatistikler 63
Çizelge 3.3. Boston Semptom Skalası verisine ait göreli etkiler ve %95 güven aralıkları 64
Çizelge 3.4. İkili karşılaştırmalara ait test istatistikleri 66
Çizelge 3.5. F1_LD_F1 tasarımı verileri 67
Çizelge 3.6. Duruöz El İndeksi skorlarından elde edilen test istatistikleri 68
Çizelge 3.7. Duruöz El İndeksi verisinden elde edilen göreli deneme etkileri 69
Çizelge 3.8. DEİ skorları için farklı grup ve zaman noktalarına ait istatistikler 70
Çizelge 3.9. LD_F2 tasarımı verileri 72
Çizelge 3.10. GAS ağrı şiddeti skalası verisinden elde edilen istatistikler 73
Çizelge 3.11. GAS ağrı şiddeti skalası verisinden elde edilen göreli deneme etkileri 75

Çizelge 3.12. GAS ağrı şiddeti skalası verisinden elde edilen farklı grup ve zaman noktalarına ait istatistikler 76
Çizelge 3.13. F2_ LD_F1 tasarımı verileri 78
Çizelge 3.14. BFSS'den elde edilen istatistikler 80
Çizelge 3.15. BFSS'den elde edilen göreli deneme etkileri 82
Çizelge 3.16. BFSS'den elde edilen farklı grup, alt grup ve zaman noktalarına ait istatistikler 84
Çizelge 3.17. F1_LD_F2 tasarımı verileri 88
Çizelge 3.18. GAS uyuşukluk şiddeti skalasından elde edilen istatistikler 89
Çizelge 3.19. GAS uyuşukluk şiddeti skalası skorlarına ait göreli deneme etkileri 91
Çizelge 3.20. GAS uyuşukluk şiddeti skalası verisinden elde edilen farklı grup ve zaman noktalarına ait istatistikler 93

1. GİRİŞ

Uygulamalı bilim dallarında yapılan araştırmaların çoğunda, tekrarlı ölçüm içeren deney tasarımları kullanılır. Tekrarlı ölçümler, aynı denekten farklı zaman noktalarında ya da farklı koşullarda gözlemlerin alınması ile oluşur. İlk duruma örnek olarak, kan basıncını azaltmayı amaçlayan klinik bir denemede aynı denekten tedavi sonrası 3, 6, 12 ve 24. saatlerde kan basıncı ölçümlerinin alınması verilebilir. İkinci duruma örnek olarak ise bir batında doğan yavruların ağırlık ölçüleri verilebilir.

Tekrarlı ölçümlerin zamana bağlı olduğu durumda elde edilen veriler, literatürde yaygın olarak "uzunlamasına veriler" olarak da adlandırılır. Bu durumda, "uzunlamasına veriler", "tekrarlı ölçümler" in özel bir hali olarak değerlendirilebilir. Uzunlamasına verilerin kullanıldığı çalışmalarda, zamana bağlı ölçümlerin yanı sıra bağımsız grup faktörü/faktörleri de olabilir. Bağımsız grup faktörlerinin ve zamana bağlı ölçümlerin kendi içinde alt bölümlere ayrılması ile deney tasarımları, buna bağlı olarak da kullanılacak analiz yöntemleri değişir.

Grup faktörünün de bulunduğu uzunlamasına verilerin analizinde temel amaç, incelenen değişkenin denemeler arasındaki farklılığının (grup faktörü), zaman içerisindeki değişiminin (zaman faktörü) ve zaman içerisindeki değişiminin gruplarda benzer olup olmadığının (grup*zaman etkileşimi) incelenmesidir.

Uzunlamasına verilerin en doğru biçimde çözümlenmesi ve yorumlanması ile ilgili olarak yapılan çalışmalar son yıllarda büyük bir artış göstermiş ve bu verilerin analizinde kullanılmak üzere parametrik, yarı parametrik ve parametrik olmayan yöntemler geliştirilmiştir.

Zamana bağlı ikiden fazla ölçümün alındığı çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan parametrik yöntem, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA)'dir. Bu analizde, gruplar arasında benzer olan varyansların normal dağıldığı varsayılır. Bazı durumlarda normallik ve varyans homojenliği, verilere dönüşüm uygulanarak sağlanabilir. Varyans analizinde, incelenen değişkene ait varyans-kovaryans matrisinin tam simetrik (zaman içinde eşit varyans ve kovaryanslara sahip) olduğu varsayılır. Ancak bu yapı, deneklerden alınan gözlemler arası ilişki yapısını yeterli derecede açıklayamaz. Böyle bir yapıya göre aynı denekten alınan gözlemler birbirine ne kadar benzer ya da birbirinden ne kadar farklı olursa olsun ilişkinin hep aynı olacağı düşünülür. Bu nedenle tekrarlı ölçümlerde varyans analizi çözümlemesindeki tam simetrik kovaryans yapısı varsayımı uzunlamasına veri yapısı için çok sınırlayıcı olabilmektedir.

Bunların yanı sıra, grup faktörünün de olduğu uzunlamasına verilerin varyans analizi yöntemlerinde, zamana bağlı tekrarlı ölçümlere ait varyans-kovaryans matrisinin bütün gruplar için aynı olduğu varsayılır. Ancak bu varsayım pratikte pek sık sağlanamaz. Örneğin; yüksek sistolik kan basıncına sahip bireylerden zaman içinde alınan tekrarlı gözlemler, düşük sistolik kan basıncına sahip bireylerden alınan gözlemlere göre daha fazla değişim gösterme eğilimindedir. Yani, denek içi hata varyansı yüksek sistolik kan basıncına sahip grupta daha fazla olacaktır. Bu da, zamana bağlı tekrarlı gözlemlerin varyansına yansıyacaktır. İncelenen değişkene ait büyük değerler büyük varyansa, küçük değerler ise küçük varyansa sahip olacaklardır. Böyle bir durumda farklı gruplardaki gözlemlerin aynı varyans-kovaryans matrisine sahip olduğunu varsaymak yanlış olabilir. Klasik yöntemler üzerinde bu gibi bir sorunla başa çıkabilmek için değişiklik yapmak mümkün olabilir. Varyansların homojenliğinin sağlanması amacıyla veriler üzerinde dönüşüm yapılabilir. Ancak analiz sonucunda çıkarsamaların gerçek ölçek üzerinden yorumlanması beklenildiğinden, dönüşüm yapılmış veri ile yapılan analiz sonuçlarını yorumlamak güç olabilir. Başka bir yol da, her bir grup için farklı bir kovaryans matrisi bulunmasını göz önünde tutarak test istatistiği üzerinde düzeltme yapmak olabilir. Ancak, bu tür bir düzeltme istatistiksel gücün azalmasına neden olacaktır (Davidian, 2007).

Klasik varyans analizi tekniklerinin söz edilen kısıtlılıklarına "doğrusal karma etki modelleri" ile çözümler aranmıştır. Karma etki modelleri tıp, biyoloji, tarım, ekonomi ve jeofizik gibi birçok alanda karşılaşılan tekrarlı ölçümlerin analizinde çok kullanışlı bir araç olmuştur. Bu modellerin artan önemi, tekrarlı gözlemlerde ortaya çıkan denek-içi korelasyon yapısını modellemedeki esnekliği, hem dengeli hem de dengesiz veri yapılarında kullanılabilirliği ve artık günümüzde uygun yazılımların da bulunması ile kullanım rahatlığından kaynaklanmaktadır. Karma etki modelleri ayrıca, rastgele etki modelleri, hiyerarşik modeller, çok düzeyli modeller gibi isimlerle de bilinmektedir. Karma etki modellerinin özellikle uzunlamasına çalışmaların analizinde kullanışlı olmalarını sağlayan çeşitli özellikleri mevcuttur. İlk olarak, deneklerden aynı sayıda ölçüm alınması zorunluluğu yoktur. Bu anlamda, eksik ölçüm değeri olan denekler de analize dahil edilebilir. Bu durum karma etki modellerinin klasik yöntemlere göre istatistiksel güç anlamında daha başarılı olmasını sağlar. Özet olarak eldeki verinin tamamının analize katılması gücü olumlu şekilde artırırken, eksik gözlem değeri olan deneklerin veri setinden çıkartılmasıyla karşılaşılan örneklemin popülasyonu iyi temsil edememe dezavantajı da ortadan kalkar.

Bir başka yaklaşım da bu tür çalışma tasarımlarında kullanılmak için Conover ve Iman tarafından 1981 yılında önerilmiştir. Önerilen yöntem, "Sıra sayısı dönüşümü - rank transformation (RT)" olarak adlandırılan basit ve iki basamaklı bir işlemdir. Bu yöntemde, ilk olarak orjinal gözlem değerlerine sıra numarası verilir, ikinci aşamada ise elde edilen bu yeni değerler kullanılarak standart parametrik yöntemler uygulanır. Bu uygulamanın cazip olmasının nedeni sık kullanılan istatistik paket yazılımlarla kolaylıkla yapılabilmesidir. Ancak, Sawilowsky (1990), Toothaker ve Newman (1994), Lix ve ark., (1996) ve Fahoome ve Sawilowsky (2000) yaptıkları çalışmalarda, bu yöntemin pek çok koşulda güçlü olmadığını, klasik parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerden gücünün daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır.

Uzunlamasına verilerin analizinde parametrik yöntemler oldukça yaygın olarak kullanılsa da bu yöntemlerin kullanımı, belirli varsayımların (normallik varsayımı, varyansların homojenliği vb.) sağlanmasına bağlıdır. Ayrıca birden çok faktörün etkisinin incelendiği çalışmalarda, parametrik olmayan klasik yöntemler kullanılarak yapılan analizlerde, veri setinin tek seferde analiz edilmesi mümkün olmamaktadır. Örneğin bağımsız grupların ve zamana bağlı ölçümlerin olduğu bir çalışmada, grup*zaman etkileşiminin anlamlı bulunması durumunda zaman içindeki değişim her bir bağımsız grup için ayrı ayrı ele alınmalıdır. Yine zaman içindeki değişimin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesinde de benzer bir yol izlenmesi gerekir. Veri üzerinde bu tür bir çözümleme, çalışmanın başında planlanan Tip I hata miktarını (α) arttıracaktır. Hata miktarının düzeltilmesinde kullanılabilecek bazı yöntemler olsa da (Bonferroni düzeltmesi gibi), bu yöntemlerin istatistiksel olarak çok güçlü olmadığı bilinmektedir. Son yıllarda bu nedenle parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı verilerde birden çok faktörün etkisini incelemek üzere parametrik olmayan yöntemler geliştirilmiştir.

Bunun yanında sağlık alanında yapılan çalışmalarda sıralı kategorik (ordinal) veri yapısına da sıklıkla rastlanılmaktadır. Özellikle kategori sayısının az olduğu durumlarda parametrik test varsayımlarının sağlanması daha zordur. Uzunlamasına verilerin analizinde kullanılan parametrik olmayan yöntemlerin ilk kullanım alanı eşleştirilmiş (bağımlı) iki örneklem tasarımlarıdır. Bu tasarımda test edilen hipotez, her iki örneklemin marjinal dağılımları kullanılarak formülize edilmiştir. Marjinal dağılımlar, gözlenen değişkenlerin zamana bağlı değişim gösterip göstermediğinin araştırılmasında kullanılır. Bu durumda "zamana bağlı değişim yoktur" hipotezi aynı zamanda "marjinal dağılımlar eşittir" hipotezidir. Bu hipotezi test etmek amacıyla Hollander, Pledger ve Lin (1974), bağımsızlık varsayımına göre, Wilcoxon – Mann Whitney testinin sağlamlığını (robust) araştırmışlardır. Gözlemlerin sürekli dağılım gösterdiği varsayımı altında, Govindarajulu (1975), tüm eşleştirilmiş gözlemlere eşanlı olarak sıra numarasının verildiği bir sıra sayıları testi (rank test) önermiştir. Sıralı kategorik veriler için aynı problemin çözümüne yönelik olarak benzer bir test, Agresti (1983) tarafından geliştirilmiştir.

Brunner ve Neumann, 1982 yılında aynı denekten birden fazla zamanda ölçümün alındığı deney düzenleri için sıra sayısı (rank) metodlarını önermiştir. Bu yöntemde, tüm gözlemler üzerinden elde edilen sıra numaraları "iki-örneklem" durumunda kullanılan yaklaşıma benzerlik gösterir. Bu sıra numaralarını temel alan istatistiğin asimptotik dağılımı, kovaryans matrisi bilinmeyen ve sıra numaraları kullanılarak tutarlı olarak tahmin edilmesi gereken " çok değişkenli normal dağılım" gösterir.

Thompson (1990,1991), Brunner ve Neuman'nın (1982) sonuçlarını genelleştirmiş ve doğrusal sıra sayısı istatistiklerini basit deneme düzenlerinde kullanmıştır. Bu çalışmalarda, marjinal dağılımlarla ilgili tek varsayım süreklilik varsayımıdır.

Çok faktörlü parametrik olmayan modellerde, uzunlamasına verilerin analizi Akritas ve Arnold (1994) tarafından genel bir çatı altında ele alınmıştır. Söz konusu çalışmada, tekrarlı ölçümlerin marjinal dağılımlarını kullanan parametrik olmayan hipotezler tanıtılmış ve dağılım fonksiyonu üzerindeki tek varsayım süreklilik olarak kabul edilmiştir.

"Normalleştirilmiş versiyon" olarak adlandırılan dağılım fonksiyonu kullanıldığında, sürekli dağılım fonksiyonu varsayımına gerek duyulmayabilir (Kruskal, 1952, Ruymgaart, 1980). Bu basit yaklaşım, kesikli verilerin kısmen de sıralı kategorik verilerin analizine olanak sağlar. Munzel (1999), geliştirdiği yöntemle, Brunner ve Denker (1994)'in sonuçlarını, sürekli olmayan durumlar için genelleştirmiştir. Yine aynı yöntemle bağımlılık varsayımı altında, doğrusal sayı sıralı istatistiklerin asimptotik normalliği kanıtlanmıştır. Akritas ve Brunner (1997) bu yaklaşımları, genel bir çatı altında karma modellerde deneme düzenlerine uygulamışlardır. Son olarak Brunner, Munzel ve Puri (1999), " rastgele kayıp veri " olarak adlandırılan teknik problem konusunda çalışmışlardır. Daha sonra ise, Brunner ve Puri (2001), Brunner, Domhof & Langer (2002), Shah ve Madden

(2004), tüm bu problemlerin çözümüne yönelik "Anova Tipi İstatistik (ATİ)" kullanılmasını önermişlerdir.

Bu tez çalışması kapsamında, uzunlamasına verilerin analizinde Brunner ve arkadaşları tarafından geliştirilen parametrik olmayan yöntemler tanıtılacaktır. Bu amaçla ilk olarak, kullanılacak yöntemlerin temelini oluşturan parametrik olmayan marjinal model tanıtılacaktır. Uzunlamasına verilerin parametrik olmayan yöntemlerle analizinde, parametre tahminlerinin elde edilmesinde ve test edilmek istenen hipotezlerin oluşturulmasında marjinal dağılımlar kullanılır. Bu amaçla öncelikli olarak analizlerde kullanılacak temel gösterimler, dağılım fonksiyonları ve marjinal dağılım kavramlarından bahsedilecek, daha sonra parametrik olmayan marjinal model tanımı yapılacaktır. En son bölümde ise parametrik olmayan bu yöntemlerin kullanımı sağlık alanından elde edilmiş bir veri seti üzerinde gösterilecektir.

1.1. Uzunlamasına Verilerin Analizinde Kullanılan Parametrik Olmayan Yöntemler

1.1.1. Temel Gösterimler

Brunner ve arkadaşları tarafından geliştirilen parametrik olmayan yöntemlerde kullanılan temel gösterimler Çizelge 1.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 1.1: Temel Gösterimler

Faktör A	Denekler	Zaman $s=1$ ... $s=t$		
$i=1$	$k=1$	X_{111}	...	X_{11t}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	$k=n_1$	X_{1n_11}	...	X_{1n_1t}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
$i=a$	$k=1$	X_{a11}	...	X_{a1t}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	$k=n_a$	X_{an_a1}	...	X_{an_at}

Uzunlamasına verilerin olduğu bir deney tasarımında, *i=1,…,a* grupları, *k=1,….,n_i* her bir gruptaki bağımsız deney birimlerini ve *s=1,….,t* ölçüm alınan farklı noktaları ve son olarak, $X_{ik1}, \ldots., X_{ikt}$ gözlenen ölçüm değerlerini göstersin. Bu tasarımda faktör sayısının artması durumunda *i* indisi, zaman faktöründeki artışlarda ise *s* indisi alt indislere ayrılır. *i*. gruptaki *k.* birimin *t* sayıda uzunlamasına ölçümleri vektör formunda aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$X_{ik} = \begin{pmatrix} X_{ik1} \\ \vdots \\ X_{ikt} \end{pmatrix} \qquad \text{Denklem (1.1)}$$

Denklem 1.1'de sütun vektörü biçiminde ifade edilen vektör, $X_{ik} = (X_{ik1}, \ldots., X_{ikt})'$ olarak satır vektörü biçiminde de yazılabilir. X_{ik}, $i = 1, \ldots. a, \quad k = 1, \ldots., n_i$, vektörlerinin bağımsız olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte grubun her bir düzeyinde her bir denek için elde edilen zamana bağlı ölçümlerin oluşturduğu vektör ise birbirine bağımlıdır.

x değeri, *X* rastgele değişkeninin aldığı değerleri göstermek üzere, *i.* grupta *k.* tekrardan elde edilen ölçümü gösteren X_{ik}, $F_i(x)$ normalleştirilmiş dağılım fonksiyonuna sahip rastgele bir değişkendir. Normalleştirilmiş dağılım hem sürekli

hem de sürekli olmayan dağılımlarda kullanılabilme özelliğine sahip olduğu için, daha basit dağılım fonksiyonlarına (soldan sürekli ya da sağdan sürekli) tercih edilir. Bir gruptaki farklı deneklerden elde edilen gözlemler, bir denemenin tekrarları olarak düşünülebileceğinden, X_{ik} vektörlerinin $G_{ik}(x)$ ortak dağılım fonksiyonuna sahip olduğunu varsaymak mümkündür. Başka bir ifadeyle, dağılım fonksiyonları *k* indisine bağlı değildir.

Marjinal dağılımları, $X_{iks} \sim F_{is}$, $i = 1, \ldots . a, \quad k = 1, \ldots \ldots, n_i, \; s = 1, \ldots ., t$ olan $X_{ik} = (X_{ik1}, \ldots ., X_{ikt})' \quad i = 1, \ldots . a, \quad k = 1, \ldots \ldots, n_i,$ rastgele vektörlerin bağımsız olduğu kabul edilsin. Ayrıca X_{ik} vektörünün $k = 1, \ldots \ldots, n_i$, *t* tane marjinal dağılım fonksiyon vektörü $F_i = (F_{i1}, \ldots ., F_{it})'$ olarak ifade edilir. Genel olarak, *a.* grupta, *t.* zaman noktasındaki tüm marjinal dağılımlar vektörü $F = (F_1', \ldots ., F_a')' = (F_{11}, \ldots ., F_{1t}, \ldots ., F_{a1}, \ldots ., F_{at})'$ olarak gösterilir. Eğer, deneme etkilerini tanımlamak ve ilgili hipotezleri kurmak için sadece marjinal dağılımlar kullanılıyorsa, bu modele *'parametrik olmayan marjinal model'* adı verilir.

Parametrik olmayan marjinal modelin tersine *'parametrik olmayan birey (individual)model*', deneme etkilerini tanımlamak ve ilgili hipotezleri kurmak için $X_{ik}, \quad i = 1, \ldots, a$ vektörünün $G_i(x_1, \ldots, x_t)$ ortak dağılım fonksiyonlarını kullanır.

Parametrik olmayan marjinal modelin altında yatan temel düşünce, gözlemlerin bağımsızlık yapısının kullanılması ve tasarımlardan elde edilen gözlenmiş rastgele vektörlerin marjinal dağılımlarının aynı olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu durumda, bağımsızlık yapısının modellenmesinin en kolay yolu bağımsız rastgele değişkenleri bağımsız tekrarları ile ilişkilendirirken, bu bağımsız tekrarlarla ilişkili olmayan rastgele değişkenler için gelişigüzel bir bağımlılık yapısına izin vermektir.

Parametrik olmayan modeller, en genel biçimiyle "Fx - LD – Fx" şeklinde ifade edilir. LD kısaltması, "Uzunlamasına veri (Longitudinal Data)"yi tanımlamak için kullanılırken; LD'nin sol tarafında F'nin yanında yer alan rakam, grup (deneme)

faktörü sayısını, LD'nin sağ tarafında F'in yanındaki rakam, zaman faktörü sayısını gösterir.

Örneğin, homojen tek bir grubun ve tek bir zaman faktörünün olduğu bir çalışma tasarımında kullanılacak olan modele ilişkin gösterim LD - F1 iken; iki bağımsız grup ve tek bir zaman faktörü olduğunda elde edilen model F2 - LD - F1 ile gösterilir.

Parametrik olmayan yöntemlerde kullanılan modeller için A ve *B* bağımsız grup (deneme) faktörlerini göstermek üzere, bu faktörlerin düzey sayıları *a* ve *b* olup; *i* ve *j* indisleri ile ifade edilir. Zaman faktörü C, *c* sayıda düzeyi ise *r* indisi ile tanımlanır. Alt zaman faktörü *T* ile, *t* zaman noktaları *s* ile gösterilir. *k* indisi ise faktör sayısına bağlı olarak 1'den, *n*, n_i ya da n_{ij}' ye kadar denekleri numaralandırmak için kullanılır.

1.1.2. Modeller

(LD – F1) Tasarımı;

Bağımsız tek bir grubun ve bir tane zaman faktörünün olduğu durumlarda;

Bağımsız rastgele vektörler ; $X_k = (X_{k1},\ldots\ldots,X_{kt})'$, $k=1,\ldots\ldots,n$

Marjinal Dağılımlar ; $X_{ks} \sim F_s$, $s = 1,\ldots\ldots,t$, $F= (F_1,\ldots\ldots,F_t)$

Denek sayısı ; n

Gözlem sayısı ; $N = n \cdot t$

Bu tasarımda, homojen bir denek grubu, $t(s=1,...,t)$ kez ölçülmüştür. Bu tasarım, uzunlamasına veriler için en basit deneme düzenidir. LD - F1 tasarımında X_{ks}, gözlemleri ve *Fs* marjinal dağılımları Çizelge 1.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2. LD - F1 Gösterimi

	Veri	Marjinal Dağılımlar
	Zaman	Zaman
Denekler	$s = 1$ ... $s = t$	$s = 1$ ... $s = t$
$k = 1$	X_{11} ... X_{1t}	F_1 ... F_t
⋮	⋮	⋮
$k = n$	X_{n1} ... X_{nt}	F_1 ... F_t

(LD – F2) Tasarımı;

Bağımsız tek bir grubun ve iki zaman faktörünün bulunduğu durumlarda;

Bağımsız rastgele vektörler ; $X_k = (X'_{k1},\ldots\ldots,X'_{kc})'$, $k=1,\ldots\ldots,n$

Bağımlı rastgele vektörler ; $X_{kr} = (X'_{kr1},\ldots\ldots,X'_{krt})'$, $r=1,\ldots\ldots,c$

Marjinal Dağılımlar ; $X_{krs} \sim F_{rs}$, $r = 1,\ldots\ldots,c$, $s= 1,\ldots\ldots,t$

$F = (F_{11},\ldots.,F_{1t},\ldots.,F_{c1},\ldots.,F_{ct})'$

Denek sayısı ; n

Gözlem sayısı ; $N = n \cdot c \cdot t$

Bu tasarımda, homojen bir denek grubu ve bu deneklerin $r=1,\ldots,c$'ye kadar farklı durumda gözlendiği ve her durumda, $s = 1,\ldots.,t$'ye kadar tekrarlı ölçümü vardır. LD-F2 tasarımı için, X_{krs} gözlemleri ve F_{rs} marjinal dağılımları Çizelge 1.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.3. LD - F2 Gösterimi

Veri			
	C Faktörü (Zaman)		
	r = 1	...	*r = c*
	Alt Zaman		Alt Zaman
Denekler	$s = 1$ ... $s = t$		$s = 1$ ... $s = t$
k = 1	X_{111} ... X_{11t}	...	X_{1c1} ... X_{1ct}
⋮	⋮	⋮	⋮
k = n	X_{n11} ... X_{n1t}	...	X_{nc1} ... X_{nct}
Marjinal Dağılımlar			
k = 1	F_{11} ... F_{1t}	...	F_{c1} ... F_{ct}
⋮	⋮	⋮	⋮
k = n	F_{11} ... F_{1t}	...	F_{c1} ... F_{ct}

(F1 - LD – F1) Tasarımı;

Bağımsız iki grubun ve bir zaman faktörünün bulunduğu durumda;

Bağımsız Rastgele Vektörler ; $X_{ik} = (X_{ik1},\ldots\ldots,X_{ikt})'$, $k=1,\ldots\ldots,n_i$

Marjinal Dağılımlar ; $X_{iks} \sim F_{is}$, $i = 1,\ldots\ldots,a$, $s = 1,\ldots\ldots,t$

$F= (F_{11},\ldots\ldots,F_{1t}, \ldots., F_{a1}, \ldots., F_{at})'$

Denek sayısı ; $n = \sum_{i=1}^{a} n_i$

Gözlem sayısı ; $N= n\cdot t$

Bu modelde, her biri $k = 1, \ldots., n_i$ denekten oluşan $i = 1, \ldots., a$ gruptan (*A Faktörü*) $s = 1, \ldots t$ durumda ölçüm alınır. Bu model uzunlamasına verilerde en sık kullanılan tasarımdır. Bu modelde, LD'nin solundaki F1 sadece bir grup faktörü

olduğunu gösterirken, LD'nin sağındaki F1 ise, zamanı simgelemektedir. Yani, bir faktörün *i=1,..,a* düzeyinde, *s=1,...,t* zaman noktasında ölçüm alınmıştır. F1- LD - F1 tasarımı, Çizelge 1.4 'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.4. F1-LD-F1 Gösterimi

		Veri	Marjinal Dağılımlar
Faktör A	Denekler	Zaman $s = 1 \quad \dots \quad s = t$	Zaman $s = 1 \quad \dots \quad s = t$
i=1	*k=1*	$X_{111} \quad \dots \quad X_{11t}$	$F_{11} \quad \dots \quad F_{1t}$
	⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮
	$k=n_1$	$X_{1n_11} \quad \dots \quad X_{1n_1t}$	$F_{11} \quad \dots \quad F_{1t}$
⋮	⋮	⋮	⋮
i=a	*k=1*	$X_{a11} \quad \dots \quad X_{a1t}$	$F_{a1} \quad \dots \quad F_{at}$
	⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮
	$k=n_a$	$X_{an_a1} \quad \dots \quad X_{an_at}$	$F_{a1} \quad \dots \quad F_{at}$

(F2 - LD – F1) Tasarımı;

Bağımsız iki grup faktörünün ve bir zaman faktörünün olduğu durumda;

Bağımsız Rastgele Vektörler ; $X_{ijk} = (X_{ijk1},\dots\dots,X_{ijkt})'$, $i=1,\dots,a$, $j=1,\dots\dots,b$, $k=1,\dots\dots,n_{ij}$

Marjinal Dağılımlar ; $X_{ijks} \sim F_{ijs}$, $i = 1,\dots\dots,a$, $j=1,\dots\dots,b$, $s = 1,\dots\dots,t$

$F= (F_{111},\dots\dots,F_{11t}\ ,\ \dots,\ F_{1b1},\ \dots\dots,\ F_{1bt}\ ,\dots,$
$F_{a11},\dots\dots,F_{a1t}\ ,\ \dots,\ F_{ab1},\ \dots\dots,\ F_{abt}\ )'$,

Denek sayısı ; $n = \sum_{i=1}^{a} \sum_{j=1}^{b} n_{ij}$,

Gözlem sayısı ; $N = n \cdot t$

Bu tasarımda, *a* grupta (A faktörü) yer alan ve *b* alt grupta (B Faktörü) tabakalandırılmış deneklerin her birinden *t* zaman diliminde ölçüm alınır. F2-LD-F1 tasarımı, çizelge 1.5 ’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.5. F2-LD-F1 Gösterimi

			Veri	Marjinal Dağılımlar
Faktör A	Faktör B	Denekler	Zaman $s=1 \ \dots \ s=t$	Zaman $s=1 \ \dots \ s=t$
i=1	*j=1*	*k=1*	$X_{1111} \ \dots \ X_{111t}$	$F_{111} \ \dots \ F_{11t}$
		⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮
		$k=n_{11}$	$X_{11n_{11}1} \ \dots \ X_{11n_{11}t}$	$F_{111} \ \dots \ F_{11t}$
	⋮	⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮
	j=b	*k=1*	$X_{1b11} \ \dots \ X_{1b1t}$	$F_{1b1} \ \dots \ F_{1bt}$
		⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮
		$k=n_{1b}$	$X_{1bn_{1b}1} \ \dots \ X_{1bn_{1b}t}$	$F_{1b1} \ \dots \ F_{1bt}$
⋮	⋮	⋮ ⋮	⋮	⋮ ⋮ ⋮
i=a	*j=1*	*k=1*	$X_{a111} \ \dots \ X_{a11t}$	$F_{a11} \ \dots \ F_{a1t}$
		⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮
		$k=n_{a1}$	$X_{a1n_{a1}1} \ \dots \ X_{a1n_{a1}t}$	$F_{a11} \ \dots \ F_{a1t}$
	⋮	⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮
	j=b	*k=1*	$X_{ab11} \ \dots \ X_{ab1t}$	$F_{ab1} \ \dots \ F_{abt}$
		⋮	⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮
		$k=n_{ab}$	$X_{abn_{ab}1} \ \dots \ X_{abn_{ab}t}$	$F_{ab1} \ \dots \ F_{abt}$

(F1 - LD – F2) Tasarımı;

Bu tasarımda her biri n_i bireyden oluşan *i=1,….,a* grup (*A faktörü*), her birey *r=1,….,c* zamanda (*C faktörü*) ve her bir durum için *s=1,…..,t* (*T faktörü*) kez olacak şekilde gözlenir. F1-LD-F2 tasarımı, çizelge 1.6 ’da gösterilmiştir.

Bağımsız Rastgele Vektörler ; $X_{ik} = (X'_{ik1},\dots\dots,X'_{ikc})'$,

$$i=1,\dots,a,\ k=1,\dots\dots,n_i$$

Bağımlı Rastgele Vektörler ; $X_{ikr} = (X_{ikr1},\ldots\ldots,X_{ikrt})'$

$r=1,\ldots\ldots,c,$

Marjinal Dağılımlar ; $X_{ikrs} \sim F_{irs}$, $i = 1,\ldots\ldots,a$, $r=1,\ldots\ldots,c$, $s = 1,\ldots\ldots,t$,

$F= (F_{111},\ldots\ldots,F_{11t}$, …., F_{1c1}, ….., F_{1ct} ,….

$F_{a11},\ldots\ldots,F_{a1t}$, …., F_{ac1}, ….., F_{act}) ',

Denek sayısı ; $n = \sum_{i=1}^{a} n_i$

Gözlem sayısı ; $N = n \cdot c \cdot t$

Çizelge 1.6. F1-LD-F2 Gösterimi

		Veri		
		C Faktör (Zaman)		
		r = 1	…	r = c
A Faktörü	Denekler	Alt Zaman $s = 1$ ... $s = t$	…	Alt Zaman $s = 1$ ... $s = t$
i=1	$k = 1$	X_{1111} ... X_{111t}	…	X_{11c1} ... X_{11ct}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	$k = n_1$	X_{1n11} ... X_{1n1t}	…	X_{1nc1} ... X_{1nct}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
i=a	$k = 1$	X_{a111} ... X_{a11t}	…	X_{a1c1} ... X_{a1ct}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	$k = n_a$	X_{an_a11} ... X_{an_a1t}	…	X_{an_ac1} ... X_{an_act}
Marjinal Dağılımlar				
i=1	$k = 1$	F_{111} ... F_{11t}	...	F_{1c1} ... F_{1ct}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	$k = n_1$	F_{111} ... F_{11t}	...	F_{1c1} ... F_{1ct}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
i=a	$k = 1$	F_{a11} ... F_{a1t}	...	F_{ac1} ... F_{act}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	$k = n_a$	F_{a11} ... F_{a1t}	...	F_{ac1} ... F_{act}

(F2 - LD – F2) Tasarımı;

Farklı deneme gruplarında *(A faktörü)* yer alan denekler, *B* faktörü açısından tabakalara ayrılır. Zamana bağlı değişimleri gösteren değişken (*C* faktörü) yine zamana bağlı olarak alt tabakalara (*T* Faktörü) ayrılır. F2-LD-F2 tasarımı, çizelge 1.7' de, bu tasarıma ait dağılım fonksiyonları çizelge 1.8'de gösterilmiştir.

Bağımsız Rastgele Vektörler ; $X_{ijk} = (X_{ijk1},\ldots\ldots,X_{ijkc})'$,

$i=1,\ldots,a,\ j=1,\ldots\ldots,b,\ k=1,\ldots\ldots,\ n_{ij},$

Bağımlı Rastgele Vektörler ; $X_{ijkr} = (X_{ijkr1},\ldots\ldots,X_{ijkrt})'$, $r=1,\ldots\ldots,c,$

Marjinal Dağılımlar ; $X_{ijkrs} \sim F_{ijrs}$, $i = 1,\ldots\ldots,a,\ j =1,\ldots..,b,$

$r=1,\ldots\ldots,c,\quad s = 1,\ldots\ldots,t,$

Dağılım Fonksiyonları $F= (F_{1111},\ldots\ldots..,F_{111t}\ ,\ \ldots.,\ F_{abc1},\ \ldots..,\ F_{abct}\ )'$

Denek sayısı ; $\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b} n_{ij}$

Gözlem sayısı ; $N = n{\cdot}c{\cdot}t$

Çizelge 1.7. F2-LD-F2 Gösterimi

			Veri		
			C Faktörü		
			$r = 1$ ... $r = c$		
A Faktörü	*B Faktörü*	*Denekler k*	*Zaman* $s = 1$ ... $s = t$	...	*Zaman* $s = 1$ ... $s = t$
i = 1	*j = 1*	*1*	X_{1111} ... X_{111t}	...	X_{11c1} ... X_{11ct}
		⋮	⋮	⋮	⋮
		n_{11}	$X_{11n_{11}1}$ ... $X_{11n_{11}t}$	...	$X_{1n_{11}c1}$ ... $X_{1n_{11}ct}$
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	j = b	*1*	X_{1b11} ... X_{1b1t}	...	X_{1b_1c1} ... X_{1b_1ct}
		⋮	⋮	⋮	⋮
		n_{1b}	$X_{1bn_{1b}1}$ ... $X_{1bn_{1b}t}$	...	$X_{1bn_{1b}c1}$ ... $X_{1bn_{1b}ct}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
i = a	*j=1*	*1*	X_{a111} ... X_{a11t}	...	X_{a1c1} ... X_{a1ct}
		⋮	⋮	⋮	⋮
		n_{a1}	$X_{a1n_{a1}1}$ ... $X_{a1n_{a1}t}$	...	$X_{a1n_{a1}c1}$ ... $X_{a1n_{a1}ct}$
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	j=b	*1*	X_{ab11} ... X_{ab1t}	...	X_{ab_1c1} ... X_{ab_1ct}
		⋮	⋮	⋮	⋮
		n_{ab}	$X_{abn_{ab}1}$ ... $X_{abn_{ab}t}$	...	$X_{abn_{ab}c1}$ ... $X_{abn_{ab}ct}$

Çizelge 1.8. F2-LD-F2 Tasarımı Marjinal Dağılımlar Gösterimi

		Marjinal Dağılımlar		
		C Faktörü		
		$r = 1$ ... $r = c$		
Faktör A	*Faktör B*	*Zaman* $s = 1$ ... $s = t$	...	*Zaman* $s = 1$ ... $s = t$
i=1	*j = 1*	F_{1111} ... F_{111t}	...	F_{11c1} ... F_{11ct}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	j =b	F_{1b11} ... F_{1b1t}	...	F_{1bc1} ... F_{1bct}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
i=a	*j=1*	F_{a111} ... F_{a11t}	...	F_{a1c1} ... F_{a1ct}
	⋮	⋮	⋮	⋮
	j=b	F_{ab11} ... F_{ab1t}	...	F_{abc1} ... F_{abct}

Klasik parametrik modellerde ya da yarı parametrik modellerde incelenen değişken açısından gruplar arası ve zamanlar arası farklılıklar, dağılım fonksiyonunun parametreleri cinsinden tanımlanır. Bu parametrelerin doğrusal bağıntıları, hipotezleri formülize etmek için kullanılır. Parametrik olmayan modellerde ise; deneme, zaman ve etkileşimlerin anlamlılıklarının değerlendirilmesinde "göreli özet etkiler" ve "göreli marjinal etkiler" kullanılır.

1.1.3. Göreli Etkiler

1.1.3.1. Göreli Özet Etkiler

Uzunlamasına verilerin analizinde ilgilenilen durum, her zaman noktasına ait farklılıktan çok, toplam farklılığın araştırılması olduğundan, her denekten ilerleyen zaman noktalarında alınan gözlemler için özet fonksiyon, $\varphi(X_{ik1}, \dots, X_{ikt})'$ ile tanımlanır.

Parametrik olmayan modelin, $X_{ik} = (X_{ik1}, \ldots., X_{ikt})'$, vektörlerinden elde edilen rastgele değişkenler,

$$Y_{ik} = \varphi(X_{ik1}, \ldots., X_{ikt}), \quad i = 1, \ldots, a, \quad k = 1, \ldots, n_i \qquad \text{Denklem (1.2)}$$

ile gösterilir. Burada $\varphi(\cdot)$ fonksiyonu zaman içinde elde edilen ölçümlerin özetini temsil eder. Bu durum için, eğri altında kalan alan veya doğrusal kombinasyonlar örnek olarak verilebilir. Y_{ik} değerleri üzerindeki tek varsayım, bağımsız ve aşağıda verilen dağılım fonksiyonu ile aynı dağılıma sahip olmalarıdır.

$$G_i(y) = \frac{1}{2}[G_i^+(y) + G_i^-(y)], i = 1, \ldots, a, \; k = 1, \ldots, n_i \qquad \text{Denklem (1.3)}$$

Diğer bir ifadeyle, bağımsız ve aynı dağılımlı gözlemler incelenirse, bağımsız rastgele değişkenler için deney tasarımından yola çıkılarak parametrik olmayan yöntemler uygulanabilir (Brunner ve ark., 2002). Bu noktada, *i.* deneme için "*göreli özet etki* (p_i)", deney tasarımındaki tüm $(i = 1, \ldots, a)$ dağılımlarına göre G_i dağılımı yardımıyla aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$p_i = \int H(y) dG_i(y) = \int H dG_i, \quad i = 1, \ldots, a \qquad \text{Denklem (1.4)}$$

Bu eşitlikte, $H(y) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{a} n_i G_i(y)$ olup her biri n_i büyüklüğünde *i=1,...,a* grup için özet değişkenlerin dağılım fonksiyonlarının ağırlıklı ortalamasıdır ve $N = \sum_{i=1}^{a} n_i$ çalışmada kullanılan toplam denek sayısıdır. Yukarıdaki eşitlikten de görülebileceği gibi, her bir grubun dağılım fonksiyonu o grupta yer alan gözlem sayısı (tekrar sayısı) ile çarpıldığından dolayı, daha fazla sayıda gözlem içeren gruba daha fazla ağırlık verilmiş olur. Her bir gruptaki gözlem sayısı eşit olduğunda, *H(y)* normalleştirilmiş dağılımın basit ortalaması olarak yorumlanır.

p_i göreli özet etkilerini açıklamak için ilk olarak iki grup olduğu durum göz önüne alınsın. G_2'nin G_1'e göre göreli etkisi $p = \int G_1 dG_2 = 1 - \int G_2 dG_1$ biçiminde tanımlanır. Buradan yola çıkılarak $p_1 = \int \frac{n_1}{N} G_1 dG_1 + \frac{n_2}{N} G_2 dG_1 = \frac{n_1}{2N} + \frac{n_2}{N} \int G_2 dG_1$ ve

$p_2 = \int \frac{n_1}{N} G_1 dG_2 + \frac{n_2}{N} G_2 dG_2 = \frac{n_1}{N} \int G_1 dG_2 + \frac{n_2}{2N}$ olmak üzere;

$p_2 - p_1 = p - \frac{1}{2}$'dir. Denklem (1.5)

$G_1 = G_2 = H$ ise, yani dağılımlar aynı ise, $p = \int H dH = \frac{1}{2}$ olacağından $p_2 - p_1 = 0$ olarak bulunur.

$G_1 (y)$ *ve* $G_2 (y)$ sürekli dağılım fonksiyonları ile $Y_1 \sim G_1$ ve $Y_2 \sim G_2$ bağımsız rastgele değişkenleri için;

$p = \int G_1 dG_2 = P(Y_1 \leq Y_2)$ Denklem (1.6)

ifadesi Y_1'in Y_2'den daha düşük olma olasılığıdır. $p < \frac{1}{2} \Rightarrow Y_2$ değişkeni Y_1 'den küçük olma eğilimindedir. $p > \frac{1}{2} \Rightarrow Y_2$ değişkeni Y_1'den büyük olma eğilimindedir. ve $p = \frac{1}{2} \Rightarrow Y_2$ ve Y_1 arasında bir eğilim yoktur.

Bağımsız rastgele değişkenler Y_1 ve Y_2 için, $P(Y_1 \leq Y_2)$ olasılığı, p_1 ve p_2 göreli etkilerinin doğrusal kombinasyonu biçiminde $p = p_2 - p_1 + \frac{1}{2}$ olarak ifade edilebilir. Bu durum, $P(Y_1 \leq Y_2)$ olasılığının ve p_1 ile p_2 göreli etkileri arasındaki farkın araştırılmasıyla aynı anlama gelmektedir. Dolayısıyla, iki örneklem için göreli etki *p*'nin tanımından yola çıkılarak, oranların yerine farklar ele alınmalıdır. Yaygın olarak kullanılan Wilcoxon, Mann - Whitney testlerinde, $H_0: G_1 = G_2$ hipotezi, göreli etki *p*'ye dayalı olarak oluşturulur. Bu durum, $H_1: p \neq \frac{1}{2}$ alternatif hipotezi ile de uyumludur.

Sürekli olmayan dağılımlar için p değeri aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$p = \int G_1 dG_2 = P(Y_1 \leq Y_2)$$

$$= \int \left[P(Y_1 < y) + \frac{1}{2}P(Y_1 = y)\right] dG_2(y) \qquad \text{Denklem (1.7)}$$

$$= P(Y_1 < Y_2) + \frac{1}{2}P(Y_1 = Y_2) \qquad \text{Denklem (1.8)}$$

İkiden fazla dağılım olduğu durumda, göreli deneme etkileri p_i iki grup olduğu durumda p'nin kullanımıyla benzer yoruma sahiptir. H dağılım fonksiyonu ile Z rastgele değişkeni, G_i dağılım fonksiyonu ile Y_i rastgele değişkeninden bağımsız ise p_i göreli etkisi aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$p_i = P(Z < Y_i) + \frac{1}{2}P(Z = Y_i) \qquad \text{Denklem (1.9)}$$

Bu durumda, göreli etkinin ½'den küçük olması, Y_i gözlemlerinin, H dağılımına sahip bağımsız Z rastgele değişkeninkiyle kıyaslandığında daha küçük değerlere sahip olma eğilimi göstereceğini ifade eder. Göreli etkinin ½'den büyük olması ise, bu durumun tam tersi biçimde yorumlanabilir. Bu durum, bir gruptaki gözlemlerin, H ortalama fonksiyonuna göre dağılım gösteren deneysel bağımsız gözlemlerle nasıl ilişkili olduğunu tanımlayan göreli etki tanımındaki, "göreli" sıfatını daha net açıklar. Göreli etkiler, Kruskal-Wallis testinin tutarlılığı için koşulu yorumlamak amacıyla Kruskal (1952) tarafından öne sürülmüştür.

Sonuç olarak, $G = (G_1, \ldots, G_a)'$ dağılım fonksiyonları vektöründen yararlanılarak, göreli özet etkiler vektörü aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$p = \int H\, dG = (p_1, \ldots, p_a)' \qquad \text{Denklem (1.10)}$$

Deneme grupları, $p_1,\ldots,p_a$ göreli deneme etkilerinin doğrusal kombinasyonları incelenerek karşılaştırılır. İki bağımsız grup olması durumunda, bu doğrusal kombinasyon $p_2 - p_1$'e dönüşür.

1.1.3.2. Göreli Marjinal Etkiler

Parametrik ya da yarı parametrik marjinal modellerde etkiler, μ_{is} beklenen değerleri ya da $F_{is},\ i = 1,\ldots,a,\ s = 1,\ldots,t$ marjinal dağılımlarının δ_{is} kaymaları ile tanımlanır. Parametrik olmayan marjinal modellerde, deneme etkilerini tanımlamak için, δ_{is} konum parametreleri yerine toplam marjinal dağılımlar kullanılır. Bağımlı örneklemlerde, deneme etkisini tanımlamak için uygun bir ölçü, bir rastgele değişkenin diğerinden büyük olma olasılığıdır. Sıralanabilir kategorik verilerin kullanıldığı eşleştirilmiş örneklem denemelerinde, parametrik olmayan bu etki Agresti (1983) tarafından kullanılmıştır. Bu etkinin, ikiden fazla dağılımın olduğu tasarımlara genelleştirilmiş biçimi de mevcuttur. F1_LD_F1 tasarımı için toplam marjinal dağılım Denklem 1.11'de gösterilmiştir.

$$H = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{a}\sum_{s=1}^{t} n_i F_{is} \quad i = 1,\ldots,a, \quad s = 1,\ldots,t \qquad \text{Denklem (1.11)}$$

Denklem 1.11'deki ifade, N= n x t, toplam gözlem sayısı ve $n = \sum_{i=1}^{a} n_i$ çalışmadaki toplam denek sayısı olmak üzere, tüm "axt" tane marjinal dağılımın ($F_{is}, i = 1,\ldots,a, s = 1,\ldots,t$) ağırlıklandırılmış ortalamasıdır. Bu tanımdan yola çıkarak, *i.*grubun *s.* zaman noktasında axt dağılım fonksiyonlarının ortalamasına göre göreli marjinal etkisi $p_{is} = \int H dF_{is}$ olarak tanımlanır.

p_{is}, F_{is} marjinal dağılımının ortalama marjinal dağılım fonksiyonu *H*'a göre eğilimini gösterir. F_{is}, *H*'nin solunda kalan alanda değerler almaya eğilimli ise $p_{is} < \frac{1}{2}$ ' dir. F_{is}, *H*'nin sağında kalan alanda değerler almaya eğilimli ise $p_{is} > \frac{1}{2}$'dir. F_{is}, için

herhangi bir eğilim olmadığı durumda ise $p_{is} = \frac{1}{2}$' dir. Ayrıca p_{is}<$p_{i's'}$ ilişkisi H'ye göre karşılaştırıldığında, F_{is}'*nin* $F_{i's'}$ 'den daha küçük değerler alma eğiliminde olduğu anlamına gelir. Faktöriyel tasarımlarda, göreli marjinal etkiler (p_{is}) yardımıyla ana etkiler ve etkileşimler tanımlanabilir.

Yine F1_LD_F1 tasarımından elde edilen, tüm a·t göreli marjinal etkiler, vektör formunda aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$p = (p_{11}, \dots, p_{1t}, \dots, p_{a1}, \dots, p_{at})' \qquad \text{Denklem (1.12)}$$
$$= (\int HdF_{11}, \dots, \int HdF_{1t}, \dots, \int HdF_{a1}, \dots, \int HdF_{at})'$$
$$= \int HdF$$

Denklem 1.12'de $F=(F_{11}, \dots, F_{1t},\dots,F_{a1},\dots,F_{at})'$, $a \cdot t$ marjinal dağılım vektörüdür.

1.1.4. Hipotez Testleri

Parametrik ya da yarı parametrik hipotez testlerinde, hipotezler verileri özetlemede kullanılan tanımlayıcı ölçüler kullanılarak oluşturulur. Parametrik olmayan yöntemlerde ise, hipotezler dağılım fonksiyonları ya da göreli etkiler yardımıyla kurulabilir. Özet değişkenler kullanıldığında hipotezler, Y_{ik} rastgele değişkenlerinin dağılım fonksiyonları (G_{ik}) ya da göreli özet etkileri (p_i) kullanılarak; marjinal modellerde ise marjinal dağılımlar (modele bağlı olarak; $[F_{is}(x)]$, $[F_s(x)]$, $[F_{rs}(x)]$ gibi) ya da göreli marjinal etkiler ($p_{is} = \int HdF_{is}$) kullanılarak formülize edilir.

1.1.4.1. Dağılım Fonksiyonlarına Dayalı Hipotez Testleri

LD_F1 tasarımında homojen bir denek grubundan t zaman noktasında ölçümler alınmıştır. Bu tasarımda dağılım fonksiyonlarına ilişkin hipotez $H_0^F: F_1 = \cdots = F_t$

şeklinde kurulur. Bir diğer örnek F1_LD_F1 tasarımı için verilebilir. Bu tasarım için ise hipotez; $H_0^F: F_{11} = \cdots = F_{at}$ şeklinde kurulur.

1.1.4.2. Göreli Etkilere Dayalı Hipotez Kurulumu

$p_i = \int HdF_i$, *i.* deneme grubunda, *H(x)* ortalama dağılım fonksiyonuna göre göreli etkiyi, $p=(p_1,\ldots,p_a)'$ ise göreli etkilere ait vektörü gösterdiğinde, hipotezler göreli etkilerin doğrusal bağıntıları cinsinden, $H_0^p: Cp = 0$ biçiminde oluşturulabilir.

Burada yapılan genel olarak, $\mu_i = E(X_{i1}) = \int xdF_i(x)$ tahmininin, $\mu = \int xdF(x) = (\mu_1, \ldots., \mu_a)'$ vektörü, X_{i1}'in F_i dağılımlarının $F = (F_1, \ldots., F_a)'$ vektörü ve $H = N^{-1}\sum_{i=1}^{a} n_i F_i$ olduğunda, göreli etkiler $p_i = \int HdF_i$ vektörü üzerindeki doğrusal hipotezler arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

$C_\mu = C\int xdF(x) = \int xd\big(CF(x)\big)$ ve $C_\mu = C\int HdF = \int Hd(CF)$ durumlarında, $H_0^F: CF = 0$ hipotezi, hem $H_0^\mu: C\mu = 0$ hem de $H_0^p: Cp = 0$ hipotezleri anlamına gelir.

Simetrik dağılım fonksiyonuna $(F_i^S(x), i = 1, \ldots., a)$ sahip tüm rastgele X_i değişkenleri için, aynı simetri merkezi (μ) fakat farklı varyanslar (σ_i^2) mevcut ise, X_i rastgele değişkeninin beklenen değeri için $E(X_i) = \mu_i \equiv \mu$ eşitliği söz konusudur ve H_0^μ hipotezi kullanılabilir. Benzer olarak, yapılan basit bir hesaplama ile $p_i = \int HdF_i^S = \frac{1}{2}$ olur ve bu durumda da, H_0^p hipotezi kurulur. Ancak varyanslar eşit değil ise, H_0^F hipotezi kullanılamaz.

Örneklem büyüklüklerinin (n_i) eşit olmadığı durumlarda, $p_i = \int HdF_i$ göreli etkileri sadece dağılıma değil aynı zamanda, F_i dağılımının ağırlıklı ortalaması olarak tanımlanan H 'nin tanımına göre örneklem büyüklüklerine de bağlıdır. Bu nedenle, $H_0^p: Cp = 0$ hipotezinin test edilmesindeki işlemler, sadece $H_0^p: p_1 - p_2 = 0 \leftrightarrow p = \frac{1}{2}$ (örneklem büyüklüklerinden bağımsız) hipotezinin kullanıldığı bağımsız iki

örneklem durumlarında geçerlidir. Genel olarak, H_0^p hipotezinin kullanımı, örneklem büyüklüğünün eşit olduğu ($n_i \equiv n$) durumlarda kullanılmalıdır. Bu durumda, $H(x) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{a} n_i F_i(x) = \frac{1}{a}\sum_{i=1}^{a} F_i(x)$, örneklem büyüklüğüne bağımlı değildir.
Daha açık bir ifade ile, $Cp = 0$ ve ya $CF = 0$ hipotezlerinin kullanıldığı dağılımlar, veriye yapılan monoton dönüşümler altında kesinlikle değişmezdir. Bu durum parametrik $H_0^{\mu}: C\mu = 0$ hipotezi için geçerli değildir, çünkü μ_i genel olarak doğrusal olmayan monoton dönüşümlerde sabit değildir. Bu yüzden, μ_1, …., μ_a beklenen değerleri kullanılarak oluşturulan doğrusal bağıntıların anlamı ve yorumu, $p_1,\ldots,p_a$ göreli etkileri kullanılarak elde edilen doğrusal bağıntılarınkinden farklıdır. Bununla beraber, $H_0^F: CF = 0$ hipotezinin geçerli olduğu dağılımlar için yorumlar benzerlik gösterir.

Göreli etkilerin ve H_0^F ile H_0^p hipotezlerinin kullanılması, verilerin monoton dönüşümleri altında sabit sonuçların elde edildiği durumların yanında, sıralı kategorik verilerin kullanıldığı uygulamalar için de uygundur.

1.1.5. GÖRELİ ETKİLER İÇİN TAHMİN EDİCİLER

($p_i = \int H dF_i$) göreli etkileri, *H(x)* ve *F(x)* dağılım fonksiyonlarının, karşılık gelen deneysel dağılım fonksiyonları ile yer değiştirmesi ile tahmin edilir. Bu dağılımlar, sayım (counting) fonksiyonları kullanılarak belirlenir.

Denklem 1.13'de verilen fonksiyonlar, sırasıyla sayım fonksiyonlarının soldan sürekli, sağdan sürekli ve normalleştirilmiş versiyonları olarak adlandırılır:

$$c^-(x) = \begin{cases} 0, x \leq 0 \\ 1, x > 0 \end{cases}, c^+(x) = \left\{ \begin{cases} 0, x < 0 \\ 1, x \geq 0 \end{cases} ve\ c(x) = \frac{1}{2}[c^+(x) + c^-(x)] \right\} \quad \text{Denklem (1.13)}$$

Sayım fonksiyonlarının üç versiyonuna karşılık gelen deneysel dağılım fonksiyonunun da üç versiyonu mevcuttur. $X_{i1}, \ldots, X_{in_i}$, $X_{ik} \sim F_i(x)$, $k = 1, \ldots, n_i$, $i = 1, \ldots, a$ 'dan alınan bir örneklem olduğu durumda, $X_{i1}, \ldots, X_{in_i}$'nın deneysel dağılım fonksiyonunun sırasıyla soldan sürekli, sağdan sürekli ve normalleştirilmiş versiyonu Denklem 1.14, 1.15 ve 1.16'da verilmiştir:

$$\hat{F}_i^{-}(x) = \frac{1}{n_i}\sum_{k=1}^{ni} c^{-}(x - X_{ik}) \qquad \text{(Denklem 1.14)}$$

$$\hat{F}_i^{+}(x) = \frac{1}{n_i}\sum_{k=1}^{ni} c^{+}(x - X_{ik}) \qquad \text{(Denklem 1.15)}$$

$$\hat{F}_i(x) = \frac{1}{2}\left[\hat{F}_i^{+}(x) + \hat{F}_i^{-}(x)\right] \qquad \text{(Denklem1.16)}$$

Parametrik olmayan modeller kapsamında, istatistikleri elde etmek için populasyon ve deneysel dağılım fonksiyonlarının normalleştirilmiş versiyonu ilk olarak Kruskal (1952) tarafından kullanılmıştır. Daha sonra, Ruymgaart (1980) bağımsız gözlemlerde doğrusal sıra sayısı istatistikleri için asimtotik sonuçlar elde etmek için bu versiyonları kullanmıştır. Daha sonraki yıllarda, Munzel (1999) bu uygulamayı, tekrarlı ölçümler için doğrusal sıra sayısı istatistiklerine genellemişler, bu sonuçlar Akritas ve Brunner (1997) ile Brunner, Munzel ve Puri (1999) tarafından faktöriyel denemelerde karma modellere uygulanmıştır.

$i = 1, \ldots, a$ 'ya kadar $X_{i1}, \ldots, X_{in_i}$ örneklemleri için ve karşılık gelen $\widehat{F_1}(x), \ldots, \widehat{F_a}(x)$ deneysel dağılım fonksiyonları için ağırlıklandırılmış ortalama aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\widehat{H}(x) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{a} n_i \widehat{F_i}(x) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{a}\sum_{k=1}^{ni} c\,(x - X_{ik}) \qquad \text{Denklem (1.17)}$$

Yukarıdaki ifadede, $N = \sum_{i=1}^{a} n_i$, bağımlı ve bağımsız tüm gözlemlerin sayısıdır. $\widehat{F_i}(x)$ ve $\widehat{H}(x)$ fonksiyonlarının hesaplanması için, X_{ik} $(i = 1, \ldots, a\,; k = 1, \ldots, n_i)$ gözlemlerinin bağımsız olup olmamasının bir önemi yoktur. Benzer durum, rastgele bir X_{ik} noktasında $\widehat{H}(X_{ik})$ ya da sabit bir x noktasında $\widehat{H}(x)$'in belirlenmesinde de geçerlidir.

1.1.6. SIRA SAYILARI

$p_i = \int H dF_i$ göreli etkisi, $F_i(x)$ ve $H(x)$ dağılım fonksiyonlarının, $\widehat{F}_i(x)$ $(i = 1, \dots, a)$ ve $\widehat{H}(x)$ deneysel dağılım fonksiyonları ile yer değiştirmesi ile tahmin edilir. Böylece,

$$\widehat{p_i} = \int \widehat{H} d\,\widehat{F_i} = \frac{1}{n_i}\sum_{k=1}^{n_i} \widehat{H}(X_{ik}) \qquad \text{Denklem (1.18)}$$

biçiminde tanımlanır.

İlk bakışta, $\widehat{H}(X_{ik})$'in elde edilmesi zor gibi görünse de, $\widehat{H}(X_{ik})$ ile X_{ik}'nın sıra sayısı arasındaki basit ilişki, $\widehat{p_i}$'nin hesaplanması için, oldukça etkili sıralama algoritmalarının kullanılmasına imkan verir. Küçük veri setleri için, bu hesaplamalar elde kolaylıkla yapılabilirken; pek çok istatistiksel yazılım paketi de sıra sayılarının hesaplanması konusunda kullanılabilir.

$c^-(x), c^+(x)$ ve c(x) sayım fonksiyonların üç versiyonuna karşılık gelen üç farklı versiyon sıra numarası mevcuttur. $x_1, \dots\dots, x_N$ keyfi reel sayılar olmak üzere; $\mathrm{r_i^-} = 1 + \sum_{\mathrm{j}=1}^{\mathrm{N}} \mathrm{c^-(x_i - x_j)}$; x_i'nin minimum; $\mathrm{r_i^+} = \sum_{\mathrm{j}=1}^{\mathrm{N}} \mathrm{c^+\left(x_i - x_j\right)}$; x_i'nin maksimum ve $\mathrm{r_i} = \frac{1}{2} + \sum_{\mathrm{j}=1}^{\mathrm{N}} \mathrm{c\left(x_i - x_j\right)} = \frac{1}{2}[\mathrm{r_i^-} + \mathrm{r_i^+}]$ ise x_i'nin orta sıradaki sıra sayısını gösterir. $x_1, \dots\dots, x_N$ değerlerinin tümünün birbirinden farklı olduğu durumda (birbirine eşit değer olmadığı durumda), bu üç versiyon birbiriyle tutarlıdır, yani $r_i^- = r_i^+ = r_i$ olur. Bu durum bir örnekle açıklanabilir:

Örnek 1: 5, 15, 2, 10 ve 19 sayılarına ilişkin sıra sayılarının hesaplandığı durumda, x_1= 5 için minimum, maksimum ve orta sıradaki sıra sayısı aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\begin{aligned} r_1^- &= 1 + c^-(5-5) + c^-(5-15) + c^-(5-2) + c^-(5-10) + c^-(5-19) \\ &= 1 + 0 + 0 + 1 + 0 + 0 = 2 \\ r_1^+ &= c^+(5-5) + c^+(5-15) + c^+(5-2) + c^+(5-10) + c^+(5-19) \\ &= 1 + 0 + 1 + 0 + 0 = 2 \end{aligned}$$

$r_1 = \frac{1}{2}[2+2] = 2$

Diğer sayılar için hesaplanan sıra sayıları çizelge 1.9'da verilmiştir. Veri setindeki tüm değerler birbirinden farklı olduğu için, sayım fonksiyonun üç versiyonunda da aynı sıra sayıları elde edilir.

Çizelge 1.9: Örnek 1 için sıra sayıları

i	x_i	Sıra Sayıları		
		r_i^-(Minimum)	r_i^+ (Maksimum)	r_i (Orta sıra)
1	5	2	2	2
2	15	4	4	4
3	2	1	1	1
4	10	3	3	3
5	19	5	5	5

Örnek 2: 49, 51, 32, 32, 21, 51, 21, 21, 51 değerlerinden oluşan yinelenen gözlemlerin olduğu bir veri setinde, x_3 = 32 için minimum, maksimum ve orta sıradaki sıra sayısı aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$r_3^- = 1 + c^-(32-49) + c^-(32-51) + c^-(32-32) + c^-(32-32) + c^-(32-21) + c^-(32-51) + c^-(32-21) + c^-(32-21) + c^-(32-51)$$

$= 1+0+0+0+0+1+0+1+1+0 = 4$

$r_3^+ = c^+(32-49) + c^+(32-51) + \cdots + c^+(32-51)$

$= 0+0+1+1+1+0+1+1+0 = 5$

$r_3 = \frac{1}{2}[4+5] = 4.5$

Diğer sayılar için hesaplanan sıra sayıları Çizelge 1.10'da verilmiştir. Görüleceği gibi, veri setinde aynı gözlemler olduğu için, her versiyondan elde edilen minimum, maksimum ve orta sıradaki sıra sayıları da farklılık göstermektedir.

Çizelge 1.10: Örnek 2 için sıra sayıları

İ	x_i	Sıra Sayıları		
		r_i^-(Minimum)	r_i^+ (Maksimum)	r_i (Orta sıra)
1	49	6	7	6.5
2	51	7	9	8
3	32	4	5	4.5
4	32	4	5	4.5
5	21	1	3	2
6	51	7	9	8
7	21	1	3	2
8	21	1	3	2
9	51	7	9	8

İstatistiksel paket programların çoğu, sıra sayılarının hesaplanmasında benzer yolu kullanır. Örneğin, SAS paket programında, "PROC RANK" işlemi, TIES=LOW, TIES=HIGH, ve TIES=MEAN opsiyonları ile minimum, maksimum ve orta sıradaki sıra sayılarının hesaplanmasına olanak sağlar.

Orta sıradaki sıra sayılarının önemi, sıra sayılarının bu üç farklı versiyonunun toplamının ya da ortalamasının alınması durumunda daha belirgin olmaktadır. Toplam ya da ortalamaların, birbirine eşit değerlerin sayısına ya da büyüklüğüne değil; sıra sayısı verilen gözlemlerin sayısına (N) bağlı olması avantajı, sadece orta sıradaki sıra sayıları için geçerlidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, orta sıradaki sıra sayılarının önemi büyüktür.

1.1.6.1. Sıra Sayıları Toplamı

$x_1, \ldots., x_N$, her birinde g_k eşit değerleri (tie) içeren $k = 1, \ldots., G$ gruba bölünebilen rastgele gerçek sayılar olsun. Örneğin $g_k = 1$ için, eğer değer gerçek veri setinde sadece bir kere bulunuyorsa;

$$\sum_{i=1}^{N} r_i^- = N + \frac{1}{2}\left[N^2 - \sum_{k=1}^{G} g_k^2\right], \qquad \text{Denklem (1.19)}$$

$$\sum_{i=1}^{N} r_i^+ = N + \frac{1}{2}\left[N^2 + \sum_{k=1}^{G} g_k^2\right] \qquad \text{Denklem (1.20)}$$

$$\sum_{i=1}^{N} r_i = \frac{N(N+1)}{2} \qquad \text{Denklem (1.21)}$$

ile bulunur.

Bu üç rank versiyonu, yapay dağılım fonksiyonunun üç versiyonuna çok benzerdir. $H_0^F: F_1 = \cdots = F_a = H$ hipotezi altında, dağılımlar sürekli değil ise ve göreli deneme etkiler ½'ye eşit ise, $H(x)$ normalleştirilmiş versiyon olmalıdır.

Hem sıra numaraları hem de deneysel dağılım fonksiyonları, c(x) sayım fonksiyonları kullanılarak belirlendiğinden, X_{ik} rastgele değişkenin sıra numarası ile rastgele bir X_{ik} noktasında deneysel dağılım fonksiyonunun aldığı değer arasında basit bir bağıntı ortaya çıkar. Bu bağıntı da, $\hat{p}_i$ değerinin hesaplanmasını kolaylaştırır.

1.1.6.2. Sıra Sayıları ve Deneysel Dağılım Fonksiyonları

$X_{i1}, \ldots\ldots, X_{in_i}$ $(i = 1, \ldots., a)$ rastgele değişkenler ve $\widehat{H}^{+}(x)$, $\widehat{H}^{-}(x) ve\ \widehat{H}(x)$, sırasıyla $\widehat{F}_i^{+}(x)$, $\widehat{F}_i^{-}(x)\ ve\ \widehat{F}_i(x)$ deneysel dağılım fonksiyonlarının ortalamalarının üç versiyonunu göstersin. Bu durumda tüm $(N = \sum_{i=1}^{a} n_i)$ $X_{11}, \ldots\ldots, X_{an_a}$ rastgele değişkenleri arasında X_{ik}'nın minimum, maksimum ve orta sıradaki sıra numaraları sırasıyla aşağıdaki gibidir;

$$R_{ik}^{-} = 1 + N.\widehat{H}^{-}(X_{ik}) \qquad \text{Denklem (1.22)}$$

$$R_{ik}^{+} = N.\widehat{H}^{+}(X_{ik}) \qquad \text{Denklem (1.23)}$$

$$R_{ik} = \frac{1}{2} + N.\widehat{H}(X_{ik}) \qquad \text{Denklem (1.24)}$$

Elde edilen bu sıra numaraları, göreli deneme etkisi p_i'nin tahmin edicisi olan $\widehat{p_i}$'yi hesaplamak için kullanılır. p_i'nin asimptotik güven aralıklarını elde etmek için, $\widehat{p_i}$ tahmin edicisinin varyansının belirlenmesi gerekir. Bu varyansın teknik olarak basit bir işlemle hesaplanması için, R_{ik} toplam sıra numaralarının yanı sıra iki farklı sıra numarası türüne daha gereksinim vardır. Bunlardan ilki, $R_{ik}^{(i)}$, iç (internal) sıra numaraları olarak adlandırılır ve *i.* gruptaki tüm gözlemlerden hesaplanan sıra numaralarına karşılık gelir. İkincisi ise, $R_{ik}^{(-r)}$, kısmi ranklar olarak adlandırılır ve r. grup haricindeki tüm gözlemlerden elde edilen sıra numaralarını gösterir.

c(x), sayım fonksiyonlarının normalleştirilmiş versiyonunu göstermek üzere, $R_{ik} = \frac{1}{2} + \sum_{j=1}^{a}\sum_{l=1}^{n_j} c(X_{ik} - X_{jl})$, tüm $N = \sum_{i=1}^{a} n_i$ tane $X_{11}, \ldots\ldots, X_{an_a}$ rastgele değişkenlerinin arasında X_{ik}'nın sıra numarasını gösterir. $R_{ik}^{(i)} = \frac{1}{2} + \sum_{l=1}^{n_i} c\,(X_{ik} - X_{il})$, i. grupta n_i tane $X_{11}, \ldots\ldots, X_{in_i}$ rastgele değişkeni arasında X_{ik}'nın iç (internal) sıra numarasıdır. $R_{ik}^{(-r)} = \frac{1}{2} + \sum_{j\neq r}^{a}\sum_{l=1}^{n_j} c\left(X_{ik} - X_{jl}\right),\ r \neq i$, *r.* grup haricindeki tüm $N - n_r$ rastgele değişkenleri arasında X_{ik}'nın kısmi sıra numarasıdır.

Örnek 3: Üç grupta elde edilen gözlemlere ilişkin veri seti üzerinden sıra numaraları, iç sıra numaraları ve kısmi sıra numaralarının hesaplanması çizelge 1.11'de özetlenmiştir.

Çizelge 1.11: Örnek 3 sıra ve kısmi sıra sayıları

Veri seti			Sıra Numaraları				
i	k	Xik	R_{ik}	$R_{ik}^{(i)}$	$R_{ik}^{(-1)}$	$R_{ik}^{(-2)}$	$R_{ik}^{(-3)}$
1	1	12	0.5	1	-	1	1
	2	22	4	3	-	3	4
	3	19	2.5	2	-	2	2.5
2	1	19	2.5	1	1	-	2.5
	2	35	8	3	5	-	6
	3	23	5	2	2	-	5
	4	40	9	4	6	-	7
3	1	25	6	1	3	4	-
	2	29	7	2	4	5	-

1.1.7. GÖRELİ DENEME ETKİLERİ İÇİN TAHMİN EDİCİLER

Göreli özet etki için bahsedilenler aynı zamanda göreli marjinal etki için de geçerlidir. İfadenin daha kısa olması için, göreli etki ya da göreli deneme etkisi terimleri kullanılır. $i.$ grup için göreli deneme etkisi $p_i = \int HdF_i$, Denklem 1.18'de verilen $\widehat{p_i}$ ile tahmin edilir. Yukarıda bahsedilen ifadeler kullanılarak $\widehat{p_i}$ aşağıdaki gibi elde edilir:

$$\widehat{p_i} = \int \widehat{H} d\widehat{F_i} = \frac{1}{n_i}\sum_{k=1}^{n_i} \widehat{H}(X_{ik}) \qquad \text{Denklem (1.25)}$$

$$= \frac{1}{N}\left(\overline{R_{i.}} - \frac{1}{2}\right)$$

Bu eşitlikte $\overline{R_{i.}} = n_i^{-1} \sum_{k=1}^{ni} R_{ik}$, i. deneme grubundaki sıra numaralarının aritmetik ortalaması iken; R_{ik} tüm $N = \sum_{i=1}^{a} n_i$ tane $X_{11}, \ldots\ldots, X_{an_a}$ rastgele değişkeninin arasında X_{ik}'nın sıra numarasıdır. Bu durumda, X_{ik}'nın gerçek gözlem değerleri bu değerlere karşılık gelen sıra numaraları R_{ik} ($i=1,\ldots,a;\ k=1,\ldots,n_i$) ile yer değiştirmez, sıra numaraları işlem gereği ortaya çıkar ve göreli deneme etkilerinin tahmin edilmesinde uygun bir yoldur.

$1, \ldots\ldots, a$'ya kadar tüm gruplar için $\hat{p_i}$'nın tahmin edicileri, vektör formunda aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\hat{p} = (\hat{p}_1, \ldots, \hat{p}_a)' = \int \hat{H} d\hat{F} = \frac{1}{N} \begin{pmatrix} \bar{R}_{1.} - \frac{1}{2} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \bar{R}_{a.} - \frac{1}{2} \end{pmatrix} \qquad \text{Denklem (1.26)}$$

Büyük örneklem genişlikleri ($n_i \to \infty$) için, $\hat{p_i}$ tahmin edicisi, p_i göreli deneme etkilerinin tahmin edilmesinde daha iyi performansa sahiptir, diğer bir ifade ile $\hat{p_i}$, p_i'nin tutarlı bir tahmin edicisidir. Benzer yaklaşımlar s zaman noktasında i. grup için ($i=1,\ldots,a;\ s=1,\ldots,t$) göreli marjinal etkiler (p_{is}) için de geçerlidir. Parametrik olmayan marjinal modelde, $X_{iks} \sim F_{is} = \frac{1}{2}[F_{is}^{+} + F_{is}^{-}]$ marjinal dağılımına sahip $X_{ik} = (X_{ik1}, \ldots\ldots, X_{ikt})'$ ($i=1,\ldots,a,\ s=1,\ldots,t,\ k=1,\ldots,n_i$) vektörleri mevcuttur. Bu durumda, $N = t.\sum_{i=1}^{a} n_i$ toplam gözlem sayısı olmak üzere, ortalama dağılım fonksiyonu, $H = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{a} \sum_{s=1}^{t} n_i F_{is}$ ile ifade edilir. Bu durumda, p_{is}'nin tahmin edicisi;

$$\hat{p}_{is} = \frac{1}{N} (\bar{R}_{i.s} - \frac{1}{2}) \qquad \text{Denklem (1.27)}$$

şeklinde gösterilir. Benzer şekilde, R_{iks} N sayıda $X_{111}, \ldots, X_{an_at}$ gözlemleri arasında X_{iks}'nin sıra numarasını ve $\bar{R}_{i.s} = n_i^{-1} \sum_{k=1}^{ni} R_{iks}$, $R_{i1s}, \ldots, R_{in_is}$ değerlerinin ortalamasını gösterir.

Tüm gruplar üzerinden en küçük örneklem büyüklüğü yeterli ise, yani $(\min n_i \to \infty)$ ise, $\hat{p}_{is}, p_{is}$ için tutarlı bir tahmin edici olmaktadır.

Göreli etkiler için $p_{is} < \frac{1}{2}$ durumu, *s* zaman noktasında *i.* gruptaki deneysel sonuçların, tüm zaman noktalarında tüm grupların sonuçları ile karşılaştırıldığında daha küçük değerler alma eğiliminde olduğu anlamına gelir. p_{is} değerinin küçülmesi, daha küçük değerler alma eğiliminin de artması demektir. Benzer şekilde, $p_{is} > \frac{1}{2}$ durumu, s zaman noktasında *i.* gruptaki deneysel sonuçların, tüm zaman noktalarında tüm grupların sonuçları ile karşılaştırıldığında daha büyük değerler alma eğiliminde olduğu biçiminde yorumlanır.

1.1.8. TAHMİN EDİCİLERİN ASİMPTOTİK DAĞILIMLARI

1.1.8.1. Göreli Marjinal Etkiler

Küçük örneklem büyüklükleri ve genel model varsayımları için, tahmin edicilerin dağılımlarının, marjinal dağılımlardan veya tekrarlı ölçümlerin ortak dağılım fonksiyonlarından bağımsız olması beklenemez. Yüksek örneklem büyüklükleri için ve oldukça zayıf ek varsayımlar altında, karşılık gelen dağılımların asimptotik olarak normal dağılıma sahip olduğu gösterilebilir. Ek olarak, benzetim çalışmaları, denek sayısının göreli olarak az olduğu durumlarda dahi, normal dağılım yaklaşımının uygun olduğunu göstermiştir (Brunner ve ark., (2002)).

A ve B matrislerinin Kronecker toplamı aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$A \oplus B = \begin{pmatrix} A & 0 \\ 0 & B \end{pmatrix} \qquad \text{Denklem (1.28)}$$

a sayıda A_i $(i = 1, \ldots, a)$ matrisinin Kronecker toplamı, köşegen elemanları $A_1, \ldots, A_a$ matrisleri olan blok-köşegen matrisidir:

$$\oplus_{i=1}^{a} A_i = \begin{pmatrix} A_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & A_a \end{pmatrix} \qquad \text{Denklem (1.29)}$$

R_{iks}, $N = n*t$ ($n = \sum_{i=1}^{a} n_i$; toplam denek sayısıdır) gözlemi arasında X_{iks}'nin sıra numarasını, $\bar{R}_{i.s} = n_i^{-1} \sum_{i=1}^{a} R_{iks}$ s zaman noktasında i.gruptaki n_i sayıda denek arasındaki sıra numaralarının ortalamasını gösterir. $R_{ik} = (R_{ik1}, \ldots., R_{ikt})'$, i. gruptaki k. deneğin t sıra numaralarının vektörü, $\bar{R}_{i.} = (\bar{R}_{i.1}, \ldots., \bar{R}_{i.t})'$, i. gruptaki n_i denek üzerinden ortalamalar vektörüdür. $\bar{R}_{.} = (\bar{R}'_{1.}, \ldots., \bar{R}'_{a.})'$ ise, tüm $a*t$ sıra numarası ortalamalarına ilişkin vektörü ifade eder. $p_{is} = \int H dF_{is}$ göreli marjinal etkiler, $\hat{p}_{is} = \frac{1}{N}\left(\bar{R}_{i.s} - \frac{1}{2}\right)$ ile tahmin edilir ve $\hat{p} = (\hat{p}_{11}, \ldots, \hat{p}_{1t}, \ldots, \hat{p}_{a1}, \ldots, \hat{p}_{at})'$ bu tahmin edicilerin vektörüdür.

Teorem 1.1. $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında asimptotik normallik.

Eğer i=*1,….,a*'ya olmak üzere, en küçük $n_i \to \infty$ ve $n/n_i \leq n_0 < \infty$ ise, $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında $\sqrt{n}C\hat{p} = \sqrt{n}C\frac{1}{N}\bar{R}. = \sqrt{n}C\frac{1}{N}(\bar{R}_{1.1}, \ldots., \bar{R}_{a.t})'$ bağıntı vektörü, beklenen değer vektörü 0 ve kovaryans matrisi CV_nC' ile asimptotik olarak çok değişkenli normal dağılım gösterir. V_n, $V_n = \oplus_{i=1}^{a} \frac{n}{n_i} V_i$ formunun blok-köşegen matrisidir. $\hat{V}_i - V_i \xrightarrow{p} 0$ olmak üzere, bilinmeyen V_i matrisleri tutarlı olarak aşağıdaki gibi tahmin edilir:

$$\hat{V}_i = \frac{1}{N^2(n_i - 1)} \sum_{k=1}^{n_i} (R_{ik} - \bar{R}_{i.})(R_{ik} - \bar{R}_{i.})' \qquad (1.30)$$

$\hat{V}_i$ tahmin edicisi, orijinal X_{iks} gözlem değerlerinin R_{iks} sıra numaraları ile yer değiştirmesi durumunda elde edilen örneklem kovaryans matrisidir. Bu bakımdan, yukarıda açıklanan teorem $H_0^F: Cp = 0$ hipotezi altında geçerli değildir. Benzer olarak, H_0^F altında bile, yukarıdaki teorem $\sqrt{n}\hat{p}$ vektörü için değil sadece $\sqrt{n}C\hat{p}$ bağıntı vektörü için geçerlidir.

$\hat{p}_{is}$ tahmin edicisinin asimptotik dağılımı güven aralıklarının oluşturulması için gereklidir, ancak hesaplanması $\hat{p}_{is}$'nin asimptotik varyansı ve tahmin edicilerimin gösterimi oldukça karmaşık ve zor olduğu için teknik anlamda bir takım güçlükler içerir.

Teorem 1.2. Marjinal etkiler için $\sqrt{n}(\hat{p}_{is} - p_{is})$'nin Asimptotik normalliği

Eğer *i=1,….,a*'ya olmak üzere, en küçük $n_i \to \infty$ ve $n/n_i \leq n_0 < \infty$ ise, $\sqrt{n}(\hat{p}_{is} - p_{is})$, 0 ortalama ve $\sigma_{is}^2 = \frac{n}{n_i}\lambda_{is}^2 + \frac{1}{nt^2}\sum_{u\neq i}^{a} n_u \tau_{u:is}^2$ varyansla asimptotik olarak normal dağılır. Burada, $\lambda_{is}^2 = Var(Y_{iks})$ ve $\tau_{u:is}^2 = Var(Z_{uk:is})$ olarak ifade edilir. Y_{iks} ve $Z_{uk:is}$ rastgele değişkenleri aşağıdaki eşitliklerle belirlenir;

$$y_{iks} = H(X_{iks}) - \frac{n_i}{N}\sum_{w=1}^{t} F_{is}(X_{ikw}) \text{ ve } Z_{uk:is} = \sum_{w=1}^{t} F_{is}(X_{ukw}) \quad \text{Denklem (1.31)}$$

$\hat{\sigma}_{is}^2 - \sigma_{is}^2 \xrightarrow{p} 0$ olduğu durumda, σ_{is}^2'nin tutarlı tahmin edicisi;

$$\sigma_{is}^2 = \frac{n}{n_i}\hat{\lambda}_{is}^2 + \frac{1}{nt^2}\sum_{u\neq i}^{a} n_u \hat{\tau}_{u:is}^2 \qquad \text{Denklem (1.32)}$$

ile hesaplanır.

Burada, $\hat{\lambda}_{is}^2 = \frac{1}{n_i - 1}\sum_{k=1}^{n_i}\left(\hat{Y}_{iks} - \hat{\bar{Y}}_{i.s}\right)^2$ ve $\hat{\tau}_{u:is}^2 = \frac{1}{n_u - 1}\sum_{k=1}^{n_u}\left(\hat{Z}_{uk:is} - \hat{\bar{Z}}_{u\cdot:is}\right)^2$ sırasıyla;

$$\hat{Y}_{iks} = \hat{H}(X_{iks}) - \frac{n_i}{N}\sum_{w=1}^{t}\hat{F}_{is}(X_{ikw})$$

$$= \frac{1}{N}\left(2R_{iks} - R_{iks}^{(is)} - R_{ik\cdot} + R_{ik\cdot}^{(-is)}\right), \quad k = 1, \ldots, n_i$$

ve,

$$\hat{Z}_{uk:is} = \sum_{w=1}^{t}\hat{F}_{is}(X_{ukw})$$

$$= \frac{1}{n_i}\left(R_{uk\cdot} - R_{uk\cdot}^{(-is)}\right), \quad k = 1, \ldots, n_u \ , \ i \neq u = 1, \ldots, a\text{'nın}$$

deneysel varyanslarıdır.

R_{iks} tüm N gözlem için X_{iks}'nin sıra numaralarını, $R_{iks}^{(is)}$, *i.* grup *s.* zamandaki tüm n_i gözlemlerinin arasında X_{iks}'nin içsel sıra numaralarını, $R_{ukw}^{(-is)}$ ise, *i.* grup ve *s.* zamandaki $X_{i1s}, \ldots, X_{in_is}$ haricindeki tüm *N-*n_i gözlemin kısmi sıra numarasını ifade eder (Brunner, Domhof ve Langer, 2002).

1.1.8.2. Göreli Özet Etkiler

Göreli marjinal etkiler için dikkate alınan yaklaşımlar, göreli özet etkiler için de geçerlidir. $Y_{ik} = \varphi(X_{ik1}, \ldots, X_{ikt})'$ "özet değişkenleri" belirtirken, $G_i(y)$ $i = 1, \ldots, a, k = 1, \ldots, n_i$ olmak üzere, Y_{ik}'nın dağılım fonksiyonunu ifade eder. $H = n^{-1}\sum_{i=1}^{a} n_i\, G_i$, Gᵢ dağılım fonksiyonlarının ağırlıklandırılmış ortalamasıdır. Buradan, göreli özet etki $p_i = \int H dG_i$'nin tutarlı tahmini, $\widehat{p_\iota} = \int \widehat{H} d\widehat{G_\iota} = \frac{1}{n}\left(\bar{R}_{i\cdot} - \frac{1}{2}\right)$ şeklinde hesaplanır. Bu ifadede, R_{ik} tüm $n = \sum_{i=1}^{a} n_i$ bağımsız $Y_{11}, \ldots, Y_{an_a}$ özet değişkenleri arasında Y_{ik}'nın sıra numarasını ve $\bar{R}_{i\cdot} = n_i^{-1}\sum_{k=1}^{ni} R_i$, *i.* deneme grubundaki R_{ik} sıra numaralarının ortalamasını ifade eder.

$G = (G_1, \ldots, G_a)'$, a deneme gruplarındaki dağılım fonksiyonlarının vektörünü, $\hat{p} = (\hat{p}_1, \ldots, \hat{p}_a)'$ ise, tahmini göreli özet etkilere ait vektörü ifade eder. Bu anlamda, $H_0^G : CG = 0$ hipotezi altında, $\sqrt{N}C\hat{p}$ kovaryans matrisi asimptotik olarak köşegen bir matristir.

Teorem 1.3. $H_0^G : CG = 0$ hipotezi altında asimptotik normallik

Eğer *i=1,….,a*'ya olmak üzere, en küçük $n_i \to \infty$ ve $n/n_i \leq n_0 < \infty$ ise, $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında, $\sqrt{n}C\hat{p} = \sqrt{n}C\frac{1}{n}\bar{R}. = \frac{1}{\sqrt{n}}C(\bar{R}_1., \ldots\ldots, \bar{R}_a.)'$ bağıntı vektörü, beklenen değer vektörü 0 ve kovaryans matrisi CV_nC' ile asimptotik olarak çok değişkenli normal dağılım gösterir. $V_n = \oplus_{i=1}^{a} \frac{n}{n_i}\sigma_i^2 = n \cdot köşegen\left\{\frac{\sigma_1^2}{n_1}, \ldots\ldots, \frac{\sigma_a^2}{n_a}\right\}$ şeklinde gösterilen köşegen matristir. Bilinmeyen varyanslar, $\sigma_i^2 = Var\big(H(Y_{i1})\big)$'in tutarlı tahmini, $\hat{\sigma}_i^2 = \frac{1}{n^2(n_i-1)}\sum_{k=1}^{n_i}(R_{ik} - \bar{R}_i.)^2$ eşitliği ile bulunur (Akritas, Arnold ve Brunner (1997)).

1.1.9. GÜVEN ARALIKLARI

Veri analizinin asıl amaçlarından biri, deneme etkilerini tahmin etmek ve sonuçları sezgisel bir formda göstermektir. Buna ek olarak, denemedeki değişkenliğin, deneme etkilerinin güven aralığının belirlenmesi yoluyla görsel olarak gösterilmesi istenebilir. Parametrik olmayan istatistik literatüründe, veri analizi sıra numaraları ile sınırlı olup; temel etkilerin değerlendirilmesi durumu göz ardı edilir. Bu durum, araştırmacıların tanımlayıcı etkilerin kullanımını ve bu etkilerin tahminlerinin kesinliklerini ihmal etmelerine yol açarak, parametrik olmayan yöntemlerin sadece test amaçlı kullanılmalarına neden olmuştur. Bununla beraber, parametrik olmayan yöntemlerde göreli etkilerin değerlendirilmesi sürecinde, nokta tahminleri kadar aralık tahminlerinin de kullanımı mümkündür. Bu kapsamda, p_{is} göreli marjinal etkilerine ilişkin çift yönlü güven aralıkları aşağıdaki gibidir;

$$\left[\hat{p}_{is} - u_{1-\propto/2}.\hat{\sigma}_{is}/\sqrt{n} \;-\; \hat{p}_{is} + u_{1-\propto/2}.\hat{\sigma}_{is}/\sqrt{n}\,\right] \qquad \text{Denklem (1.33)}$$

Bu aralığı bir güven aralığı olarak tanımlamadaki zorluk, örneklem büyüklükleri eşit değilse, $p_{is} = \int HdF_{is}$'nin n_i örneklem büyüklüklerine bağlı olmasıdır. Dolayısıyla, farklı örneklem büyüklükleri için p_{is} modelde sabit bir değer değildir. Bunun sebebi, $H = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{a} n_i \sum_{s=1}^{t} F_{is}$ ortalama dağılımın, $F_{11}, .., F_{at}$ dağılımlarının ağrılıklı ortalaması olarak tanımlanmasıdır. Eğer örneklem

büyüklüklerinin hepsi eşitse ($n_i \equiv n/a$), $\left(H = \frac{1}{at}\sum_{r=1}^{a}\sum_{s=1}^{t} F_{rs}\right)$ ve p_{is}, örneklem büyüklüğüne değil sadece dağılımlara bağlı sabit bir değer olacaktır. Sonuç olarak, Denklem 1.33'de verilen aralık, sadece örneklem büyüklüklerinin yaklaşık olarak benzer olduğu durumlarda, güven aralığı olarak yorumlanabilir.

Yapılan hesaplamalara göre, göreli etki p_{is} (n_i / (2N) , 1-n_i / (2N)) aralığında yer almaktadır. Yani, güven aralığının sınırları, 1-n_i / (2N)'den büyük, n_i / (2N)'den küçük olmamalıdır. Buradan hareketle, göreli etki p_{is} ve onun tahmin edicisi $\hat{p}_{is}$'ye sürekli diferansiyellenebilir $g(.)$ fonksiyonuyla dönüşüm uygulayıp; dönüşüm uygulanmış etki $g(p_{is})$ için güven aralığı $\left(p_{is,L}^{g}, p_{is,U}^{g}\right)$ olarak belirlenir. Son olarak, $p_{is,L}^{g}$ ve $p_{is,U}^{g}$ sınırları geri dönüşüm ile $p_{is,L} = g^{-1}\left(p_{is,L}^{g}\right)$ ve $p_{is,U} = g^{-1}\left(p_{is,U}^{g}\right)$ olarak orjinal ölçeğine çevrilir.

$g(\hat{p}_{is})$'nin asimptotik dağılımını belirlemek için, Rao'nun 1973'de yayımlanan kitabında tanımladığı δ-yöntemi kullanılır. Bu yöntem yukarıda verilen teoremle (4.2) aynı varsayımlara sahiptir ve

$T_{is}^{g} = \sqrt{n}\frac{g(\hat{p}_{is})-g(p_{is})}{g'(\hat{p}_{is})\hat{\sigma}_{is}}$ istatistiği şu üç koşul sağlanırsa asimptotik olarak standart normal dağılım gösterir.

a) g (·) tersi alınabilen sürekli diferansiyellenebilir bir fonksiyondur.
b) $g'(p_{is}) \neq 0$
c) $\frac{n_i}{n} \to \gamma_i \in (0,1), i = 1, \ldots\ldots, a.$

Göreli etkileri ve onların tahmin edicilerine dönüşüm uygulamak için, $g(x) = g_1\left(g_2(x)\right)$ bileşik fonksiyonu kullanılır. İlk olarak, g_2 fonksiyonu (0,1) birim aralığında ((n_i / (2N), 1- n_i / (2N)) ye göre aralığı belirler.

$$g_2(\hat{p}_{is}) = \hat{p}_{is}^{*} = \frac{\left(N\hat{p}_{is} - \frac{n_i}{2}\right)}{(N - n_i)}.$$

İkinci adımda, $\hat{p}_{is}^{*} = g_2(\hat{p}_{is})$'ye logit dönüşüm uygulanır;

$$g(\hat{p}_{is}) = g_1(\hat{p}^*_{is}) = logit(\hat{p}^*_{is}) = log\left(\frac{(\hat{p}^*_{is})}{1-(\hat{p}^*_{is})}\right) .$$

δ-yöntemi'nin uygulanması için birinci türeve ihtiyaç vardır;

$$g'(\hat{p}_{is}) = g'_1(\hat{p}^*_{is})g'_2(\hat{p}^*_{is}) = \frac{1}{\hat{p}^*_{is}(1-\hat{p}^*_{is})} \cdot \frac{N}{N-n_i} .$$

Böylece dönüşüm uygulanmış etkilerin güven aralıkları limitleri;

$$p^g_{is,L} = logit\,(\hat{p}^*_{is}) - \frac{\hat{\sigma}^*_{is}u_{1-\alpha/2}}{\hat{p}^*_{is}(1-\hat{p}^*_{is})\sqrt{n}} \qquad \text{ve,}$$

$$p^g_{is,U} = logit\,(\hat{p}^*_{is}) + \frac{\hat{\sigma}^*_{is}u_{1-\alpha/2}}{\hat{p}^*_{is}(1-\hat{p}^*_{is})\sqrt{n}}$$

olarak hesaplanır. Bu eşitlikte, $\hat{\sigma}^*_{is} = N \cdot \hat{\sigma}_{is}/(N - n_i)$'yi ifade eder. Göreli etkilerin güven aralığına ait alt ve üst sınırları elde etmek için, orijinal aralık ((n_i / (*2N*), 1- n_i / (*2N*)) üstüne ters dönüşüm uygulanır ve sonuç olarak aşağıdaki 1.34 ve 1.35 nolu denklemler elde edilir;

$$p_{is,L} = \frac{n_i}{2N} + \frac{N-n_i}{N} \cdot \frac{exp\left(p^g_{is,L}\right)}{1+exp\left(p^g_{is,L}\right)} \qquad \text{Denklem (1.34)}$$

$$p_{is,U} = \frac{n_i}{2N} + \frac{N-n_i}{N} \cdot \frac{exp\left(p^g_{is,U}\right)}{1+exp\left(p^g_{is,U}\right)} \qquad \text{Denklem (1.35)}$$

Benzetim çalışmaları, bu yöntemin küçük örneklem çaplarında $(n_i \geq 10)$, 1-α güven olasılığına yakın aralıklar verdiğini göstermişlerdir. Ayrıca aralığın sınır değerlerine yakın göreli etkiler, $n_i/(2N)$ veya $1-n_i/(2N)$'e yakınsarlar (Brunner ve ark.,(2002)).

1.2. TEST İSTATİSTİKLERİ

Göreli etkilerin tahmin edicilerine ilişkin karesel ya da doğrusal formlar, $H_0^F: CF = 0$ hipotezinin testinde çok kullanışlı istatistiklerdir. Bileşenleri tahmin edicilerden oluşan vektörün doğrusal bağıntıları, $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında, (0) ortalama ve CV_nC' kovaryans matrisi ile asimptotik olarak çok değişkenli normal dağılıma sahiptir. Bu durumun altında yatan nedenleri açıklamak için, bu istatistiklerin ve bu istatistiklerin küçük örneklemlerdeki dağılımlarının tahminlerinin oluşturulması için kullanılan yaklaşım, çok değişkenli normal dağılıma sahip bir vektör için aşağıdaki gibi tanımlanacaktır:

$$\boldsymbol{Z} = (Z_1, \ldots., Z_a)' \sim N(\mu, S) \qquad \text{Denklem (1.36)}$$

Bu durumda ilk olarak, kovaryans matrisinin tekil olmadığı varsayılır. Rastgele bağıntı matrisi C olmak üzere, $CZ \sim N(C_\mu, CSC')$ dağılımına sahiptir. $H_0^F: C\mu = 0$ hipotezi altında $CZ \sim N(0, CSC')$'dir. M matrisinin rankı $\boldsymbol{M}$, M matrisinin genelleştirilmiş tersi M^- olmak üzere, x_f^2, f serbestlik dereceli merkezi ki-kare dağılımını, bilinen sabitlere ilişkin vektör ise $w = (w_1, \ldots, w_a)'$ ile gösterilir.

Teorem 1.4.
$Z \sim N(\mu, S) ve\ |S| \neq 0$ olduğunda, $H_0^\mu: C_\mu = 0$ hipotezi altında, herhangi bir *C* bağıntı matrisi için;

$$Q(C) = Z'C'[CSC']^-CZ \sim x_f^2, f = rank(C) \qquad \text{Denklem (1.37)}$$

$$Q^*(C) = Z'C'[CC']^-CZ \sim U = \sum_{i=1}^{a} \lambda_i U_i \qquad \text{Denklem (1.38)}$$

dir. Bu eşitliklerde $U_i \sim x_1^2$ bağımsız rastgele değişkenlerdir ve λ_i *(i=1,...,a)*, $[CC']^-CSC'$ matrisinin özdeğerlerini göstermektedir. Bunun yanında, $L(w) = w'CZ$ doğrusal formu için,

$L(w) = w'CZ \sim N(0, \sigma^2), \quad \sigma^2 = w'CSC'w$ Denklem (1.39)

eşitliği söz konusudur.

Yukarıda verilen sonuçlar, direkt uygulanabilir değildir. Genel olarak, *S* kovaryans matrisi bilinmemektedir ve örneklemden tahmin edilmelidir. Eğer, denklem 1.37'deki *S* kovaryans matrisi yerine $\hat{S}_n$ tutarlı tahmin edicisi kullanılırsa, tüm ifadeler büyük örneklem genişliklerinde geçerli olur. Denklem 1.37'deki karesel formdan türetilen istatistik, "*Wald istatistiği* (Wİ)" ya da "*Wald tipi istatistik* (WTİ)"; Denklem 1.38'deki karesel formdan türetilen istatistik, "*Anova tipi* i*statistik* (ATİ)" olarak adlandırılır. ω vektörü tahmini yapılanmayı (pattern) göstermek üzere, Denklem 1.39'daki doğrusal form, "yapılandırılmış alternatifler istatistiği" olarak isimlendirilir.

Bu kısımda söz konusu bu istatistikler, küçük örneklem çapları ve tekil (singular) kovaryans matrisi durumu göz önünde bulundurularak incelenecek ve notasyonları ile birlikte verilecektir. Bu tür tasarımların analizi, kesikli ve sıralı kategorik veriler için de uygun olduğundan ve bu tür verilerle yapılan analizde tüm deneklerin en iyi ya da en kötü grupta toplanması, hiç ya da çok küçük bir değişkenliğin olmasına sebep olabilir. Bu durum $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında, kovaryans matrisinin tekil (singular) olmasına neden olur. Örneğin bir ya da birkaç deneğin en iyi ya da en kötü grubunda olmaması durumu bir takım zorluklara neden olur. Kovaryans matrisi bu defa tekile yakın (almost singular) olarak adlandırılır ve sonuç olarak daha zayıf bir istatistik elde edilir. Bu problemin çözümü adına, aynı ya da benzer gözlemlerin silinmesi analiz sonucunda elde edilecek sonuçların doğruluğunu olumsuz etkiler.

1.2.1. Wald Tipi İstatistik (WTİ)

$\sqrt{n}C\hat{p}$ istatistiği, $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında, asimptotik olarak (0) ortalama ve CV_nC' kovaryans matrisi ile çok değişkenli normal dağılıma sahiptir. $\hat{V}_i = \frac{1}{N^2(n_i-1)} \sum_{k=1}^{n_i} (R_{ik} - \bar{R}_{i.})(R_{ik} - \bar{R}_{i.})'$ olmak üzere, V_n kovaryans matrisinin tutarlı tahmin edicisi, $\hat{V}_n = \oplus_{i=1}^{a} \frac{n}{n_i} \hat{V}_i$'dir. $H_0^F: CF = 0$ hipotezi altında,

$$Q_n(C) = n\hat{p}'C'\left[C\hat{V}_nC'\right]^{-}C\hat{p} \qquad \text{Denklem (1.40)}$$

karesel formu, V_n'in düzenli matris olması koşuluyla, asimptotik olarak $f = rank(C)$ serbestlik derecesi ile merkezi x_f^2 dağılımına sahiptir. $Q_n(C)$ istatistiği, WTS'nin sıra numarası versiyonu olarak adlandırılır.

Yapılan benzetim çalışmaları (Akritas ve Brunner (1997)), $Q_n(C)$ istatistiğinin dağılımının yavaş bir şekilde x_f^2 dağılımına yakınsadığını göstermiştir. Bu yakınsamanın kalitesi, serbestlik derecesi arttıkça azalmaktadır. Böylece, küçük örneklem büyüklüklerinde, ilgili test istatistiği tutucu olmayan sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle, bu istatistiğin uygulaması *f*''in küçük olduğu (*f*=1 ya da 2) durumlarda ya da homojen denek grupları için çok yüksek örneklem büyüklüklerinde (en küçük $n_i > 200$) kullanılmalıdır.

V_n kovaryans matrisi veya onun tahmin edicisi $\hat{V}_n$ tekil (singular) olduğunda, $Q_n(C)$ istatistiğinin kullanılması ancak bir takım ek kısıtlayıcı koşulların sağlanması ile mümkündür.

Parametrik çok değişkenli istatistik için (normal dağılım modeli), kovaryans matrislerinin tüm deneme grupları için eşit olduğu varsayılır (çok değişkenli varyans homojenliği-multivariate homoscedasticity). Bu durumda, $Q_n(C)$ istatistiği, uygun serbestlik dereceli "Hotelling's T^2" ile dağılır (Rencher, 1995). Bu anlamda kullanılabilecek istatistikler, "Wilk's Λ" veya "Lawley-Hotelling trace" olup; kullanımları için ön koşul kovaryans matrislerinin eşitliğidir ve bu istatistikler söz konusu varsayımın ihlaline karşı duyarlıdırlar (Olson, 1974).

Parametrik olmayan modeller için, X_{ik} vektörünün kovaryans matrislerinin eşitliği varsayımı yeterli değildir, çünkü bu varsayım sıra numaraları için geçerli değildir. Bununla beraber, tek bir homojen denek grubunun olduğu durumda, çok değişkenli analizden (MANOVA) elde edilen istatistikler kullanılabilir.

1.2.2. Hotelling T^2 İstatistiği

Bu istatistiğe ait açıklamalar, homojen tek bir grubun olduğu denemelerle kısıtlanmıştır (LD_F1). İlk olarak, bağımsız *t*-boyutlu normal dağılan rastgele vektörler $Z_k \sim N(\mu, S)$ (*k=1,…n*) olsun. $\bar{Z}. = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} Z_k$ ortalamayı, $\hat{S}_n = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(Z_k - \bar{Z}.)(Z_k - \bar{Z}.)'$ ise, bu bağımsız değişkenlerin örneklemden elde edilen kovaryans matrisini gösterir. μ'lerin tüm bileşenlerinin eşit olduğu hipotezi, $H_0^{\mu}: \mu_1 = \cdots = \mu_t$, matris gösterimiyle; P_t *t* boyutlu merkez matrisi olmak üzere, $H_0^{\mu}: P_t\mu = 0$ olarak ifade edilir. Bu ifadeler kullanılarak elde edilen Hotelling T^2 istatistiği:

$$T^2 = n\bar{Z}'.P_t(P_t\hat{S}_nP_t)^{-}P_t\bar{Z}. \qquad \text{Denklem (1.41)}$$

olup; H_0^{μ} hipotezi altında, asimptotik olarak merkezi x_{t-1}^2 dağılımına sahiptir. Ayrıca, $(n-t+1)T^2/[(t-1)(n-1)]$ biçiminde dönüşüm uygulanmış istatistik, H_0^{μ} hipotezi altında merkezi $F(t-1, n-t+1)$dağılımına sahiptir.

$X_k = (X_{k1}, \ldots, X_{kt})'$ (*k=1,…n*) bağımsız vektörlerinin $F_1, \ldots, F_t$ marjinal dağılımlarına sahip olduğu parametrik olmayan model incelendiğinde, $H_0^F: P_tF = 0$ hipotezi altında, $\sqrt{n}P_t\hat{p}$ istatistiğinin asimptotik olarak, 0 ortalama ve P_t V_n P_t kovaryans matrisi ile çok değişkenli normal dağılım gösterir. Eğer V_n tekil (singular) değil ise, WTİ aşağıdaki gibi hesaplanır ve $H_0^F: P_tF = 0$ hipotezi altında, asimptotik olarak merkezi x_{t-1}^2 dağılımına sahiptir:

$$T_R^2 = n(P_t\hat{p})'\left[P_t\hat{V}_nP_t\right]^{-}(P_t\hat{p}) \qquad \text{Denklem (1.42)}$$

T_R^2, Hotelling T^2 istatistiğinin sıra numarası versiyonudur. Benzetim çalışmaları (Akritas ve Brunner, (1997)), $H_0^F: P_tF = 0$ hipotezi altında, dönüşüm uygulanmış $F_R(n,t)$ istatistiğinin, küçük örneklem büyüklüklerinde merkezi $F(t-1, n-t+1)$ dağılımına yakınsadığını göstermiştir:

$$F_R(n,t) = \frac{n-t+1}{(t-1)(n-1)} T_R^2 \qquad \text{Denklem (1.43)}$$

F_R istatistiğinin kullanımı, homojen tek gruplu faktöriyel tasarımlarla (LD - F1) sınırlıdır.

1.2.3. Anova Tipi İstatistik (ATİ)

Wald tipi istatistikte temel problem, bilinmeyen V_n kovaryans matrisinin tutarlı bir tahmin edici ile yer değiştirilmesi gerekliliğidir. Tahmin edilen her varyans ve kovaryans, karesel formun değişkenliğine katkıda bulunur. Bu durumda en basit çözüm, denklem 1.40'daki $\hat{V}_n$ kovaryans matrisinin çıkarılması ve aşağıdaki istatistiğin kullanılmasıdır:

$$Q_n^*(C) = n\hat{p}'C'[CC']^{-}C\hat{p}. \qquad \text{Denklem (1.44)}$$

Yapılan bu işlemin sonucu, denklem 1.40'daki $Q_n(C)$ istatistiği ile karşılaştırılırsa, etkinlik azalmış olabilir. Fakat bu kayıp, çok büyük örneklem genişliklerinde daha önemli olmaktadır. Çünkü küçük ve orta büyüklükteki örneklemlerde, $Q_n(C)$ istatistiği, önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyini sıklıkla aşmaktadır.

Teorem 1.4.'e göre, $Q_n^*(C)$ istatistiğinin asimptotik dağılımı, $U_i \sim x_1^2$, bağımsız rasgele değişkenler olan $\sum_{i=1}^{a} \lambda_i U_i$ doğrusal birleşiminin dağılımıdır. λ_i sabitleri ise, $[CC']^{-}CV_nC'$ matrisinin özdeğerleridir ve genellikle bilinmezler. Bu yaklaşımın bir dezavantajı, $Q_n^*(C)$'nin asimptotik dağılımının bilinmemesi ve bilinmeyen özdeğerlerle tahmin edilmesinin gerekliliğidir. Açık bir avantajı ise, $\sum_{i=1}^{a} \succ_i U_i$ dağılımının sadece tüm özdeğerler 0 olduğunda özelliğini yitirmesidir. Bunun anlamı ise hiç değişkenliğin olmamasıdır.

$Q_n^*(C)$'nin asimptotik dağılımının tahmin edilmesi için bir olasılık, λ_i öz değerlerinin tahmin edilmesi ve sonra $\sum_{i=1}^{a} \lambda_i U_i$ için çeyreklerin belirlenmesidir. Ancak bu işlem teknik olarak basit değildir. Bu yaklaşımın yerine, $\sum_{i=1}^{a} \lambda_i U_i$ doğrusal kombinasyonunun dağılımının, x_f^2 dağılımına uygun hale getirilmesidir. Böylece $\sum_{i=1}^{a} \lambda_i U_i$ ve $g \cdot x_f^2$' in her ikisinin ilk iki momentinin örtüşmesi sağlanmış olur. Bu yaklaşım [0.9, 0.99] aralığında oldukça iyi olup; Box (1954), Welch (1951) ve Satteethwaite (1946) yaklaşımlarına geri dönüş yapılabilir. Böylece, $T = C'[CC']^{-}C$ için F dağılımı yardımıyla $\frac{n}{gf}\hat{p}'T\hat{p} \div F(f, \infty)$ yaklaşımı elde edilir. Z'nin x_f^2 dağılımına sahip olduğu durumda, Z/f rastgele değişkeni $F(\hat{f}, \infty)$ dağılımına sahiptir. Ayrıca $T = C'[CC']^{-}$ matrisi, projeksiyon matrisidir ve $C'[CC']^{-}$genelleştirilmiş ters matrisinin özel seçimine bağımlıdır. $C'[CC']^{-}$, C matrisinin genelleştirilmiş tersi olduğu için, $H_0^F : CF = 0$ hipotezi, $H_0^F : TF = 0$ hipotezi olarak da yazılabilir. Eğer C matrisi bir projeksiyon matrisi ise, $T = C$ olur.

Sonuç olarak,tr (.) kare matrisin iz değeri olmak üzere, f ve $f \cdot g$ sırasıyla;

$$\hat{g}f = tr\,(T\hat{V}_n)$$

$$\hat{f} = \frac{[tr\,(T\hat{V}_n)]^2}{tr(T\hat{V}_n T\hat{V}_n)} \qquad \text{Denklem (1.45)}$$

olarak tahmin edilebilir. Eğer, $tr(TV_n) \geq t_0 > 0$ ise, ANOVA tipi istatistiğin (ATİ) asimptotik dağılımı, merkezi $F = (\hat{f}, \infty)$'dir.

$$F_n(T) = \frac{n}{tr(T\hat{V}}\hat{p}'T\hat{p} \qquad \text{Denklem (1.46)}$$

Bu istatistiğin avantajı, kovaryans matrisinin tekil olabilmesi, kovaryans matrisinin boyutlarından bağımsız olarak, sadece f ve $f \cdot g$ niceliklerinin tahmin edilmesinin gerekliliğidir. Bu yüzden, bu yaklaşım oldukça küçük örneklem büyüklüklerinde de oldukça iyi sonuç verir.

$F_n(T)$ istatistiğinin dezavantajı, oldukça büyük örneklemlerde bile, dağılımın yaklaşık olarak belirlenebilmesidir. Bu yaklaşım, [0.9, 0.99] aralığında oldukça iyi sonuç verir.

1.3. KOVARYANS YAPILARI

Bir deneğin, $X_{k1},\ldots,X_{kt}$ gözlemleri arasındaki rastlantısal bağımlılıkları kabul etmek yerine, bu bağımlılık yapısı mantıklı bir biçimde modele dahil edilebilir. En basit olarak, X_{ks} *ve* $X_{ks'}$ gözlemleri, $s \neq s'$, her k için bağımsız sayılabilir. Bu varsayım, aynı deneklerin tekrarlı olarak gözlendiği uzunlamasına veriler için gerçekçi değildir. Genel olarak aynı denekten elde edilen gözlemler arasında pozitif korelasyon vardır, öyle ki $Cov\ (X_{ks},X_{ks'})>0$' dır. Eğer, yanlışlıkla gözlemlerin bağımsız olduğu varsayılırsa, X_{ks} - $X_{ks'}$ farklarının varyansı yüksek, $X_{ks} + X_{ks'}$ toplamının varyansı düşük tahmin edilecektir.

Bir diğer model, $X_k = (X_{k1},\ldots..,X_{kt})$ 'nin kovaryans matrisinin tam simetri (compound symmetry) varsayımından ortaya çıkmıştır. Bu durumda:

$$Var\ (X_{11}) = var\ (X_{12}) = \ldots\ldots = var\ (X_{1t}) = \sigma^2 \text{ ve,}$$

tüm $s \neq s' = 1,\ldots..,t$ için; $Cov\ (X_{1s},X_{1s'}) = c$'dir.

Bu model, aynı denekten alınan gözlemlerin bağımlı olabileceğini hesaba katar, ancak kovaryansların aynı olduğu biçimindeki kısıtlayıcı varsayımı kabul eder. Klasik karma doğrusal modellerde, kovaryans matrisinin tam simetri (CS) yapısı, rastgele etkilerin, bağımsızlık, toplanabilirlik ve sabit varyanslılık (homoscedasticity) varsayımından elde edilmiştir. Bu anlamda basit karma doğrusal model düşünülürse:

$X_{ks} = \mu_s + B_k + \epsilon_{ks}$, $k = 1,\ldots..,n,\ s=1,\ldots..,t$

bu modelde, B_k değerleri $(k=1,\ldots..,n)$ bağımsız, aynı dağılıma sahip denek etkileri olup; beklenen değeri 0 ve varyansı σ_B^2' dir.

Bunlara ek olarak, hata terimleri bağımsız ve aynı dağılıma sahip olup; beklenen değeri 0 ve varyansı σ_ϵ^2'dir. ϵ_{ks} ve B_k rasgele değişkenlerinin bağımsız olduğu varsayılır. Bu varsayım altında, tüm s, *s'=1,…..,t* için $Var\ (X_{ks}) = \sigma^2_B + \sigma^2_\epsilon$ ve $Cov\ (X_{ks}, X_{ks'}) = \sigma^2_B$'dir. Sonuç olarak elde edilen yapı CS yapısına uygundur.

Eğer daha genel bir parametrik olmayan model incelenirse ve $X_k = (X_{k1},\ldots,X_{kt})$' nin ortak dağılımı $G(x)$, X_k (yer değiştirebilir) bileşenlerinin tüm permütasyonları için sabit olursa, bu durumda tüm varyans ve kovaryanslar eşit olacaktır. X_k'nın kovaryans matrisinin CS yapısı da bu "yer değiştirebilir (interchangeable)", varsayımından türetilmiştir.

X_k vektörünün kovaryans matrisi için böylesi bir CS yapısı, kesin tekrarlı ölçüm modelleri için uygundur, ancak uzunlamasına verilere nadiren uygun olur. Çünkü zamana bağımlı diziler için, uzunlamasına verilerde birbirine yakın zamandaki veriler birbirinden daha uzak verilere göre daha fazla bağımlıdır. Bu tip yapılar daha ziyade, örneğin "otoregresive modellerde" göz önünde bulundurulurlar.

Basit bir durum için, gözlemler arası zaman aralıkları eşitse, otoregresif modele ait kovaryans matrisi şu şekilde olur;

$$v_{rs} = \frac{\tau^2}{1-\rho^2}\rho^{|r-s|} \qquad V = (v_{rs})_{r,s=1,\ldots,t} \qquad \text{Denklem (1.47)}$$

ρ= iki komşu zaman noktası arasındaki otokorelasyon ve $|\rho| < 1$.

Parametrik otoregresif modeller ve daha karmaşık modeller için örnekler; Crowder ve Hand (1999), Lindsay (1993), Diggle, Liang ve Zeger (1994) veya Hand ve Crowder (1996)'ın çalışmalarından taranabilir. Basit parametrik olmayan ve yarı parametrik modeller de, Hallin ve Puri (1998,1994) tarafından çalışılmıştır.
Eğer, Faktöriyel bir deneme düzeninde, uzunlamasına verilerin analizi için uygun bir nonparametrik model kullanılacaksa, tamamıyla veriden tahminlenen ve modele

spesifik olmayabilen, gelişigüzel bir kovaryans matrisi varsaymaktan başka alternatif yoktur.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında, uzunlamasına verilerin analizinde Brunner ve arkadaşları tarafından geliştirilen parametrik olmayan yöntemlerin kullanımı sağlık alanından elde edilmiş bir veri seti üzerinde gösterilecektir.

Analizler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında gerçekleştirilen bir tez çalışmasında kullanılan veri setleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında, 2007-2009 yılları arasında AÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Genel Polikliniğine başvuran, klinik bulgular ve Elektronistagmografi (ENG) sonuçları ile Karpal tünel sendromu (KTS) tanısı alan toplam 59 birey alınmıştır.

Öncelikle çalışmaya alınan tüm bireylere standart KTS tedavisi uygulanmış (el bileği ön yüzüne 10 dakika yüzeyel ısı tedavisi) buna ek olarak tedavi grubuna 4 hafta süre ile el bileği ön yüzüne 5 dakika 1W/cm^2 dozda ultrason (US) ile %1'lik hidrokortizon pomat (fonoforez), kontrol grubuna ise fonoforez yapılmadan aynı süre ve dozda US tedavisi uygulanmıştır.

Elli dokuz hasta, klinik ve laboratuar parametrelerinin yanı sıra, bazı analitik testlerle de değerlendirilmiştir. Hastalara, maruz kaldıkları ağrı ve uyuşukluğun şiddetinin belirlenmesi, ortaya çıkan semptomların gözlenmesi ve el fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla, Görsel Analog Skalası (GAS), Duruöz El İndeksi (DEİ) ve Boston Semptom Ciddiyet Ölçeği (BSCÖ) uygulanmıştır.

Görsel Analog Skalası (GAS)

Görsel Analog Skalası (GAS), hastaların ağrı ve uyuşukluk şiddetini ölçmek amacıyla tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere üç defa uygulanmıştır. GAS, el ve parmaklardaki ağrı ve uyuşukluk düzeylerini belirlemek amacıyla, 0-10 cm uzunluğunda görsel bir skala kullanılarak uygulanmakta olup, "0" ağrı ve uyuşukluğun hiç olmadığını, "10" ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrı olduğunu göstermektedir.

Duruöz El İndeksi (DEİ)

Duruöz El İndeksi (DEİ), hastaların el ve el bileği aktivitelerini ölçmek amacıyla tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere 3 defa uygulanmıştır. 1996 yılında romatoid el için spesifik olarak üretilmiş olan bu indeks, 18 el ve el bileği aktivitesi içeren fonksiyonel yetersizlik göstergesidir. Cevaplar 6 düzeylik (0-5) Likert skalasıyla değerlendirilir ve toplam skor 0-90 arasında değişir. Handikap skalasıyla iyi derecede korelasyonu olduğundan fonksiyonel handikabı da ölçmektedir.

Boston Semptom Ciddiyet Ölçeği (BSCO)

Levine ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilen bu ölçek, hastanın kendisi tarafından doldurulur ve Boston Semptom Şiddeti Skalası (BSŞS) ile Boston Fonksiyonel Kapasite Skalası (BFKS) olmak üzere iki bölümden oluşur ve literatürde "Boston Karpal Tünel Anketi (BKTA)" olarak da yer almaktadır.

Boston Semptom Şiddeti Skalası (BSŞS)

Boston Semptom Şiddeti Skalası, hastaların semptomlarını sorgulamak amacıyla, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere 3 defa uygulanmıştır. BSŞS, 11 maddeden oluşur ve her maddede 1 ile 5 arasında puan alan beş ayrı cevap bulunmaktadır. Ortalama skor, toplam puan soru sayısına bölünerek elde edilir ve 1 ile 5 arasında değişir. Yüksek puan şiddetli semptomu gösterir.

Boston Fonksiyonel Kapasite Skalası (BFKS)

Boston Fonksiyonel Kapasite Skalası ise, hastaların fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesi amacıyla yine, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere 3 defa uygulanmıştır. BFKS, 8 maddeden oluşur, yine her madde, 1 ile 5 arasında puan alan beş ayrı cevap bulunmaktadır. Ortalama skor, toplam puanın soru sayısına bölünmesiyle elde edilir ve 1 ile 5 arasında değişir. Yüksek puan fonksiyonel kapasitenin azaldığını gösterir.

İstatistiksel Analiz:

Analiz sonuçları, deney tasarımına uygun olacak şekilde hipotezler, test istatistikleri, göreli etkiler ve güven aralıkları olmak üzere üç ana başlık altında incelenecektir.

Hipotezler:

Bu tez konusu kapsamında kullanılacak olan hipotezlere ilişkin teorik açıklamalar, Bölüm 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Genel olarak tasarımlarda, ortalama grup

etkisi [$H_0^F(A)$], zaman etkisi [$H_0^F(T)$] ve bu iki ana etkiye ait etkileşim etkisinin [$H_0^F(AT)$] test edildiği hipotezler kullanılmıştır. Ancak bunların yanında, grup ve zaman ana etkilerinin tabakalara ayrılarak alt grup ve alt zamanların bulunduğu tasarımlar da mevcuttur. Çalışmamızda, [$H_0^F(B)$] alt grup etkisinin incelendiği faktörü gösterirken, $H_0^F(C)$, alt zaman etkisine ait faktörü ifade etmektedir.

Test istatistikleri:

Bölüm 1'de ayrıntılı olarak belirtildiği gibi, tüm tasarımlar için denek sayısının 200'den büyük olduğu durumlarda ve tekil (singular) kovaryans matrisi durumu gözlenmiyorsa Wald tipi istatistik, ANOVA tipi istatistiğe göre daha güçlüdür ve sonuçların yorumlanmasında Wald tipi istatistik kullanılmalıdır. Ancak bu tür örneklem çaplarına klinik çalışmalarda ender olarak rastlanılır. Hotelling T^2 istatistiği ise, birden fazla grubun var olduğu tasarımlarda tekil kovaryans matrisi oluşacağından sadece, tek homojen gruplu çalışmalarda kullanılabilir.

Çalışmamızda denek sayısı 200'den küçük olduğu için test istatistiği olarak ANOVA tipi istatistikler kullanılacaktır. Ayrıca ikişerli karşılaştırmalar için Hotelling T^2 test istatistiğine ilişkin sonuçlar da verilecektir.

Göreli Etkiler ve Güven Aralıkları:

Tez kapsamında, ele alınan tasarımların örnek veri setleriyle analiz edilmeleri sonucunda elde edilen bulgular, ilgili çizelgelerde, göreli özet etkiler ve marjinal göreli etkiler kullanılarak sunulmuştur. Grup, alt grup, zaman ve alt zaman etkileri ayrı ayrı göreli özet etkiler ve bunlara ilişkin p değerleri ile verilirken, etkileşim terimlerine ait sonuçlar marjinal göreli etkiler ve onlara ilişkin p değerleri ile verilmiştir.

Sonuçların yorumlanmasında kolaylık sağlaması açısından özet ve marjinal göreli etkilerin yanında sıra sayısı ortalamaları da verilmiştir. Sıra sayısı ortalamalarının da çizelgelerde yer almasının sebebi, daha bilindik bir istatistik olmasıdır. Genel olarak sıra sayı ortalamaları da, göreli etkilere paralel sonuçlar verse de, analiz sonuçlarının yorumlanmasında, göreli etkilerin kullanılması daha doğrudur.

Bunların yanında, sonuçların güvenirliğinin yorumlanmasında kullanılan tahmini yan (bias) değerleri de ilgili çizelgelerde sunulmuştur. Tahmini yan değerlerinin 0.02'den büyük olduğu durumlarda sonuçların güvenirliği ile ilgili sıkıntı oluşacağı bildirilmiştir (Gao ve ark., (2005)).

Analizler, her bir deney tasarımı için SAS 9.0 programına uygun olarak geliştirilmiş makrolar kullanılarak yapılmıştır. Aşağıda her bir deney tasarımı için kullanılan SAS makroları ve makrolarda kullanılan parametrelere ilişkin açıklamalar verilmiştir.

2.1. LD-F1 Tasarımı

Boston Semptom Şiddeti Skalasından (BSŞS) elde edilen skorlar, Çizelge 2.1'de görüldüğü gibi SAS 9.0 programına girilmiş ve LD-F1 makrosu çalıştırılarak analiz yapılmıştır.

Çizelge 2.1. LD_F1 tasarımına ilişkin SAS makrosu

```
data boston_semp;
input id zaman skor;
datalines;
1       1       22
1       2       17
1       3       14
2       1       35
2       2       36
2       3       32
....

58      1       32
58      2       14
58      3       14
59      1       28
59      2       22
59      3       22
;

run;

%include 'C:\Documents and Settings\Macro\LD_F1.sas';
%LD_F1(data= boston_semp, var=skor, time=zaman, subject=id );
%include 'C:\Documents and Settings\Macro\LD_CI.sas';
%LD_CI(data= boston_semp, var=skor, alpha=0.05, time=zaman,
subject=id );
```

LD-F1 makrosunda yer alan parametrelere ilişkin açıklamalar ve sınırlılıklar aşağıda verilmiştir.

1. ***data*:** Gözlemlerden oluşan veri setinin adını belirtir.
2. ***var*:** Veri setindeki incelenecek değişkeni ifade eder, sayısal olarak tanımlanabilir. Eksik ölçümlerin yerine "." girilmelidir.
3. ***time:*** Veri setinde, zaman değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve zaman faktörünün seviyelerini gösterir.
4. ***subject:*** Veri setinde, birey değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve her bir birey (denek) için tek bir sayı ya da karakter kullanılır.

LD-CI makrosunda, LD-F1 makrosuna ek olarak ***"alpha"*** parametresi yer almaktadır. Burada ***alpha***, güven aralıklarının hesaplanmasında kullanılacak yanılma düzeyini gösterir, önsel olarak varsayılan değer 0.05'tir.

2.2. F1-LD-F1 Tasarımı

F1-LD-F1 tasarımı için, Duruöz El İndeksinden elde edilen skorlar, Çizelge 2.2'de görüldüğü gibi SAS 9.0 programına girilmiş ve F1-LD-F1 makrosu çalıştırılarak analiz yapılmıştır.

Çizelge 2.2. F1_ LD_F1 tasarımına ilişkin SAS makrosu

```
data duruoz;
input id grup zaman skor;
datalines;

1      1      1      33
1      1      2      26
1      1      3      15
2      1      1      4
2      1      2      4
2      1      3      4
...
58     2      1      39
58     2      2      32
58     2      3      36
59     2      1      16
59     2      2      11
59     2      3      5
;
run;

%include 'C:\ Documents and Settings\Macro\F1_LD_F1.sas';
%F1_LD_F1(data=duruoz, factor=grup, var=skor, time=zaman,
 subject=id);
%include 'C:\ Documents and Settings\Macro\LD_CI.sas';
%LD_CI(data= duruoz, var=skor, group=grup, alpha=0.05,
time=zaman, subject=id);
```

Bölüm 2.1'de LD-F1 tasarımına ait parametrelerin açıklamaları verilmişti. LD-F1 tasarımı parametre bakımından değerlendirildiğinde en temel tasarımdır. Bununla birlikte, F1-LD-F1 tasarımına ait parametrelerin biri haricinde hepsi LD-F1

tasarımında mevcuttur ve yukarıda tanımlanmıştır. F1-LD-F1 tasarımında bu 4 parametreye ek olarak 5. bir parametre vardır:

5. ***factor*:** Veri setinde, grup değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve grup faktörünün seviyelerini gösterir.

F1_LD_F1 tasarımı için de LD-CI makrosu, LD-F1 tasarımındaki ile aynı şekilde kullanılır. ***alpha*** güven aralıklarının hesaplanmasında kullanılacak yanılma düzeyini gösterir, önsel olarak varsayılan değer 0.05'tir.

2.3. LD_F2 Tasarımı

Görsel Analog Skalasıyla (GAS) ölçülen ağrı şiddeti skorlarının SAS 9.0 programına veri girişi ve LD-F2 makrosu Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Çizelge 2.3. LD-F2 tasarımına ilişkin SAS makrosu

```
data vas_agri;
input id zaman yon skor;
datalines;

1      1      1      6.0
1      1      2      7.0
1      2      1      3.0
1      2      2      3.0
1      3      1      3.0
1      3      2      3.0
2      1      1      8.0
2      1      2      8.0
2      2      1      8.0
2      2      2      8.0
2      3      1      8.0
2      3      2      8.0
...
59     1      1      7.2
59     1      2      7.0
59     2      1      5.8
59     2      2      6.0
59     3      1      5.0
59     3      2      5.0
;
run;
%include 'C:\ Documents and Settings\Macro\LD_F2.sas';
%LD_F2(data= vas_agri,var=skor,time1=zaman,time2=yon,subject=id );
```

LD_F2 tasarımında homojen tek bir grup olması sebebiyle tasarıma ait makroda ***factor*** parametresi yer almazken, zaman ile birlikte alt zaman etkileri de inceleneceği için ikinci bir ***time*** parametresi bulunur. LD_F2 makrosunda yer alan parametrelerin açıklamaları ve parametrelere ilişkin sınırlılıklar aşağıdaki gibidir:

1. ***data*** **:** Gözlemlerden oluşan veri setinin adını belirtir.
2. ***var*** **:** Veri setindeki ölçüm değerlerini ifade eder, sayısal olarak tanımlanabilir. Eksik ölçümlerin yerine "." girilmelidir.
3. ***time1*** **:** Veri setinde, alt zaman değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve zaman faktörünün seviyelerini gösterir.
4. ***time2*** **:** Veri setinde, asıl zaman değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve zaman faktörünün seviyelerini gösterir.
5. ***subject*** **:** Veri setinde, birey değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve her denek için tek bir sayı ya da karakter kullanılır.

2.4. F1_LD_F2 Tasarımı

Görsel Analog Skalayla ölçülen uyuşukluk şiddeti skorları, Çizelge 2.4'de görüldüğü gibi SAS 9.0 programına girilmiş ve F1_LD_F2 makrosu çalıştırılarak analiz yapılmıştır.

LD_F2 tasarımına benzer olarak burada da zaman ve alt zaman etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ancak F1_LD_F2 tasarımında, homojen tek bir grup yerine tedavi-kontrol olmak üzere iki grup mevcuttur. Bu anlamda grup faktörünün etkisinin araştırıldığı tüm tasarımlarda olduğu gibi ***factor*** parametresi de makroda yer alır.

Çizelge 2.4. F1_LD_F2 tasarımına ilişkin SAS makrosu

```
data vasuyusukluk;
input id grup $ yon $ zaman skor;
datalines;

1      T      R      1      9
1      T      R      2      7
1      T      R      3      5
1      T      L      1      7
1      T      L      2      6
1      T      L      3      4
2      T      R      1      9
2      T      R      2      9
2      T      R      3      9
2      T      L      1      9
2      T      L      2      9
2      T      L      3      9
...
58     K      R      1      5
58     K      R      2      4
58     K      R      3      3
58     K      L      1      7.5
58     K      L      2      6
58     K      L      3      5
59     K      R      1      7.5
59     K      R      2      6
59     K      R      3      5
59     K      L      1      7
59     K      L      2      6
59     K      L      3      5

run;
%include 'C:\ Documents and Settings\Macro\F1_LD_F2.sas';
%F1_LD_F2(data=vasuyusukluk, factor=grup, var=skor, time2=yon,
time1=zaman, subject=id );
run;
```

F1_LD_F2 makrosunda yer alan parametrelerin açıklamaları ve sınırlılıkları aşağıdaki gibidir:

1. ***data*:** Gözlemlerden oluşan veri setinin adını belirtir.
2. ***var*:** Veri setindeki ölçüm değerlerini ifade eder, sayısal olarak tanımlanabilir. Eksik ölçümlerin yerine "." girilmelidir.

3. ***time1*:** Veri setinde, alt zaman değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve zaman faktörünün seviyelerini gösterir.
4. ***time2*:** Veri setinde, asıl zaman değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve zaman faktörünün seviyelerini gösterir.
5. ***subject*:** Veri setinde, birey değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve her bir birey (denek) için tek bir sayı ya da karakter kullanılır.
6. ***factor*:** Veri setinde, grup değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve grup faktörünün seviyelerini gösterir.

2.5. F2_LD_F1 Tasarımı

Boston Fonksiyonel Kapasite Skalası (BFKS) skorlarının SAS 9.0 programına veri girişi ve F2_LD_F1 makrosu Çizelge 2.5'de verilmiştir.

Çizelge 2.5. F2_LD_F1 tasarımına ilişkin SAS makrosu

```
data boston_fonk;
input id grup $ yas $ zaman skor;
datalines;
1      T      <=53          1      21
1      T      <=53          2      16
1      T      <=53          3      16
2      T      <=53          1      14
2      T      <=53          2      11
2      T      <=53          3      10
...
14     T      >53           1      17
14     T      >53           2      15
14     T      >53           3      13
...
32     K      <=53          1      20
32     K      <=53          2      17
32     K      <=53          3      16
...
58     K      >53           1      15
58     K      >53           2      13
58     K      >53           3      12
59     K      >53           1      20
59     K      >53           2      17
59     K      >53           3      16
;
run;
%include 'C:\ Documents and Settings\Macro\F2_LD_F1.sas';
%F2_LD_F1(data=boston_fonk, var=skor, factor1=grup, factor2=yas,
time=zaman, subject=id );
%include 'C:\ Documents and Settings\Macro\LD_CI.sas';
%LD_CI(data= boston_fonk, var=skor, factor1=grup, factor2=yas,
alpha=0.05, time=zaman, subject=id );
```

F2_LD_F1 tasarımı için, BFKS skorları incelenirken 2 grup faktörü bulunmaktadır. Ana grup faktörü olarak **tedavi-kontrol** bunun yanında da alt grup faktörü olarak **53 yaş ve altı** ve **53 yaş** üstü kategoriler bakımından etkiler incelenmiştir.

Kullanılan makroya ait parametreler değerlendirildiğinde, tek bir zaman parametresi ve bunun yanında iki adet grup parametresi makroya dahil olmuştur. F2_LD_F1 makrosunda bir tane zaman parametresi ve iki tane grup parametresi bulunmaktadır. F2_LD_F1 makrosunda yer alan parametrelerin açıklamaları ve sınırlılıkları aşağıdaki gibidir:

1. ***data*** **:** Gözlemlerden oluşan veri setinin adını belirtir.
2. ***var*** **:** Veri setindeki ölçüm değerlerini ifade eder, sayısal olarak tanımlanabilir. Eksik ölçümlerin yerine "." girilmelidir.
3. ***time*** **:** Veri setinde, zaman değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve zaman faktörünün seviyelerini gösterir.
4. ***factor1*****:** Veri setinde, asıl grup değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve grup faktörünün seviyelerini gösterir.
5. ***factor2*****:** Veri setinde, alt grup değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve grup faktörünün seviyelerini gösterir.
6. ***subject*****:** Veri setinde, birey değişkenini ifade eder, sayısal ya da karakter biçiminde tanımlanabilir ve her bir birey (denek) için tek bir sayı ya da karakter kullanılır.

F2_LD_F1 tasarımı için de LD_CI makrosunun kullanımı tüm diğer tasarımlarda olduğu gibidir, F2_LD_F1 makrosuna ait parametrelerin yanında yine alpha parametresi yer alır. Bilindiği üzere ***alpha***, güven aralıklarının hesaplanmasında kullanılacak yanılma düzeyini gösterir ve önsel olarak varsayılan değer 0.05'tir.

3. BULGULAR

Bu bölümde, her bir deney tasarımı için farklı veri setleri üzerinden yapılan analiz sonuçları sunulmuştur.

3.1. LD_F1 Tasarımı

LD_F1 tasarımı için BSŞS verileri kullanılacaktır. Bu veri setinde, zamana bağlı üç tekrar bulunurken, grup faktörü bulunmamaktadır. Zamana bağlı ölçümler; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde edilmiştir. LD_F1 tasarımına ilişkin uygulama verileri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. LD_F1 tasarımı verileri

	Boston Semptom Şiddeti Skalası		
Denekler	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
k=1	22	17	14
k=2	35	36	32
k=3	23	22	23
⋮	⋮	⋮	⋮
k = 58	32	14	14
k = 59	28	22	22

Hipotezler:

Boston semptom şiddeti skalasından elde edilen skorların zamana bağlı değişim gösterip göstermediği marjinal dağılımların eşitliğine ilişkin $H_0^F: F_1 = F_2 = F_3$ hipotezi, test edilerek değerlendirilir. Bu eşitlikte, F_1, F_2 ve F_3 sırasıyla tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra ölçülen BSŞS skorlarına ait marjinal dağılımları gösterir.

Test İstatistikleri:

Örneğimiz için kullanılacak olan homojen tek gruplu LD_F1 tasarımı ve örneklem çapı göz önünde bulundurulduğunda, Hotelling T^2 istatistiği ve ANOVA tipi istatistiğin (ATİ) kullanılabileceği görülmektedir. Yapılan benzetim çalışmalarında ANOVA tipi istatistiğin küçük örneklem çaplarında, Hotelling T^2 istatistiğine göre daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında, veri setimiz için ANOVA tipi test istatistiğinin kullanılması daha uygun olacaktır. ANOVA tipi test istatistiği ve buna ait p değeri sırasıyla; 115.87 ve <0.001'dır (Çizelge 3.2). Buna göre, her bir zaman noktası için Boston Semptom Şiddeti Skalası skorlarının marjinal dağılımlarının benzer olmadığı sonucuna varılır.

Çizelge 3.2. Boston Semptom Skalası verisinden elde edilen istatistikler.

Faktör	**Wald Tipi İstatistik (Q_n) (WTİ)**	**p değeri**	**Hotelling T^2 İstatistiği (T_n^F)**	**p değeri**	**ANOVA Tipi İstatistik (F_n) (ATİ)**	**p**
T (Zaman)	157.58	p<0.001	77.43	p<0.001	115.87	p<0.001

Örnek çapının 200'den küçük olduğu çalışmalarda ANOVA tipi istatistiğin Wald tipi istatistiğe göre daha güçlü sonuçlar verdiği bilinmektedir. Bunun yanında, örneğimize ait sonuç çıktısında, tek bir homojen grup olduğundan Wald tipi ve ANOVA tipi istatistiklerle birlikte Hotelling T^2 istatistiği de elde edilmiştir.

Çizelge 3.3. Boston Semptom Şiddeti Skalası verisine ait göreli etkiler ve %95 Güven Aralıkları.

	Zaman Noktaları		
	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
Göreli Etkiler	0.688	0.468	0.344
Ortanca (Min.-Maks.)	29 (17-43)	23 (9-40)	21 (10-35)
Tahmini Yan (Bias)	0.0023	-0.0003	-0.0019
%95 Güven Aralığı			
Alt Sınır	0.625	0.449	0.312
Üst Sınır	0.718	0.487	0.379

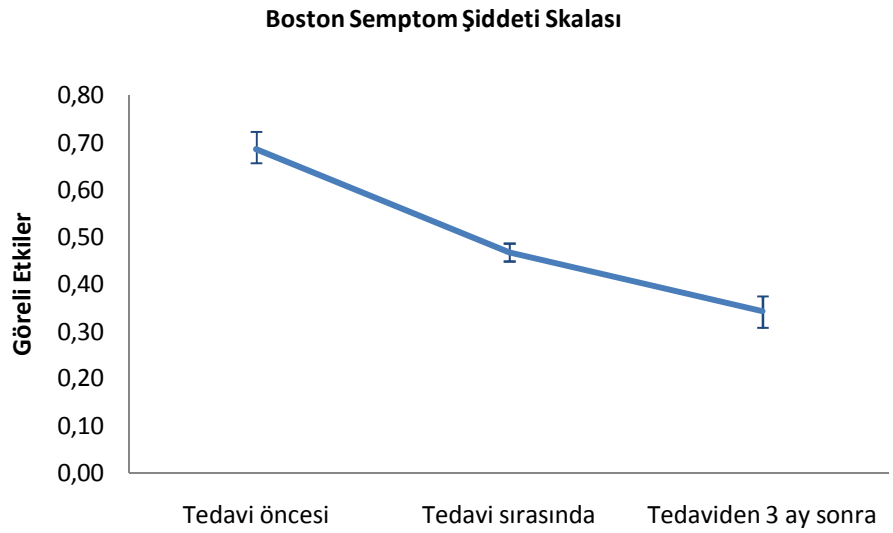
Literatürde, tahmini yan (bias)'ın %2'den büyük olmasının elde edilen sonuçların güvenirliğini etkileyeceğinden bahsedilmektedir. Örneğimiz için hesaplanan tahmini yan değerleri, Çizelge 3.3'den de görülebileceği gibi tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktaları için sırasıyla; 0.0023, -0.0003 ve -0.0019 olarak hesaplanmış ve her biri belirtilen eşik değerin çok altında kalmıştır. Tahmini yan değerinin negatif olması değerlendirilmesi bakımından bir fark yaratmaz.

Bir zaman noktası için hesaplanan göreli etki, tüm zaman noktalarına göre, o zaman noktasının genel ortalamadan düşük ya da yüksek olma eğilimini ifade etmektedir. Göreli etkiler 0 ile 1 arasında değişir ve yokluk hipotezinin kabul edildiği durumlarda tüm zaman noktalarına ait göreli etkinin 0.50 olduğu varsayılır. Örnek için her bir zaman noktasındaki göreli etkiler incelendiğinde, tedavi öncesine kıyasla tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki Boston Semptom Şiddeti Skalası skorlarında bir düşüş olduğu gözlenmektedir (Çizelge 3.3).

Bu anlamda Boston Semptom Skalası skorlarından elde edilen tedavi öncesine ait göreli etkinin (0.688) ortalama göreli etkiden (0.50) daha büyük olduğu yorumu yapılabilir. Tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarına ait göreli etkiler ise sırasıyla 0.468 ve 0.344 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi tedaviye başlanmasının ardından elde edilen Boston Semptom Skalası skorları ortalamaya

dolayısıyla da tedavi öncesine göre düşüş göstermiştir. Burada zamana göre BSŞS skorlarındaki azalma, uygulanan tedavinin olumlu sonuçları olduğu dolayısıyla hastalık şiddetinin azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Zamanın etkisine ait ATİ'nin $p<0.001$'e göre anlamlı bulunması, zamana göre bir değişimin olduğunu göstermektedir. Farklılığın hangi zaman noktasından kaynaklandığını belirlemek için ise göreli etkiler ve bu etkilere ilişkin güven aralıkları incelenmelidir (Çizelge 3.3). Zamana göre oluşan bu değişimde farklılığı yaratan zaman noktasının belirlenmesi için zaman noktalarına ait göreli etkiler ve bu etkilere ilişkin güven aralıkları kullanılarak Şekil 3.1 oluşturulmuştur. Şekil 3.1'den de görüldüğü üzere, zaman noktalarına ait göreli etkilere ilişkin güven aralıkları birbirleri ile çakışmamaktadır. Bu da her bir zaman noktasının diğerinden farklı olduğunun görsel olarak ifadesidir.



Şekil 3.1. Boston Semptom Şiddeti Skalasına ait göreli etkilerin zamana bağlı değişimi.

Hangi zaman noktasının farklılığı oluşturduğu güven aralıklarının incelenmesiyle belirlenebileceği gibi homojen tek gruplu tasarımda zaman noktalarına ikişerli olarak

LD_F1 tasarımı uygulanarak da belirlenebilir. Tek homojen grup içeren tasarımlarda, ikili olarak zaman noktası çiftleri arasında LD_F1 tasarımı kullanıldığında elde edilen çıktı da sadece Hotelling T^2 test istatistiği hesaplanmaktadır yani bu tür durumlarda kullanılacak tek istatistik Hotelling T^2 test istatistiğidir. Örnek için elde edilen Hotelling T^2 test istatistikleri Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. İkili karşılaştırmalara ait test istatistikleri

	T_n^F **(p değeri)**
Tedavi Öncesi-Tedavi Sırasında	-11.23 (p<0.001)
Tedavi Öncesi-Tedaviden 3 Ay Sonra	-12.20 (p<0.001)
Tedavi Sırası – Tedaviden 3 Ay Sonra	-6.64 (p<0.001)

$H_0^F: F_1 = F_2$, $H_0^F: F_1 = F_3$ ve $H_0^F: F_2 = F_3$ hipotezleri test edildiğinde, T_n^F istatistiği, olası tüm ikili karşılaştırmalar için sırasıyla; -11.23, -12.20 ve -6.64 olarak hesaplanmış ve bu karşılaştırmalara ilişkin p değerleri, tümü için p<0.001 bulunmuştur. Buna göre, tedavi öncesi ile tedavi sırasındaki ölçüme ait skorlar, tedavi sırasındaki ile tedaviden 3 ay sonraki ölçüm skorları ve tedavi sırasında elde edilen skorlar ile de tedaviden 3 ay sonraki ölçümlerden elde edilen skorlar birbirlerinden farklıdır.

3.2. F1_ LD_F1 Tasarımı

F1_LD_F1 tasarımı için Duruöz El İndeksi verileri kullanılmıştır. Bu veri setinde, tedavi ve kontrol olmak üzere iki grup (Faktör A) ve zamana bağlı üç tekrar bulunmaktadır. Zamana bağlı ölçümler, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde edilmiştir. Toplam 59 denekten, 177 gözlem elde edilmiştir. Buradan da anlaşılacağı üzere denemede kayıp veri bulunmamaktadır. F1-LD-F1 tasarımının analizinde kullanılacak veriler Çizelge 3.5'te verilmiştir.

Çizelge 3.5. F1_LD_F1 tasarımı verileri.

		Duruöz El İndeksi		
Faktör A	Denekler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sırası	Tedaviden 3 Ay Sonra
Tedavi	k=1	33	26	15
	k=2	4	4	4
	⋮	⋮	⋮	⋮
	k=30	46	41	33
	k=31	3	8	1
Kontrol	k=1	33	26	29
	k=2	34	34	31
	⋮	⋮	⋮	⋮
	k=27	39	32	36
	k=28	16	11	5

Hipotezler:

Duruöz El İndeksinden elde edilen skorlar için F1_LD_F1 tasarımı kullanılarak ortalama grup etkisi $H_0^F(A)$, zaman etkisi $H_0^F(T)$ ve etkileşim terimi $H_0^F(AT)$ test edilmiştir. Ortalama grup etkisini test ettiğimiz hipotez, $H_0^F(A): F_{1\cdot} = F_{2\cdot}$, zaman etkisinin olmadığına dair hipotez, $H_0^F(T): F_{\cdot 1} = F_{\cdot 2} = F_{\cdot 3}$ ve iki grubun zamana göre değişiminin aynı olduğunu test eden grup*zaman etkileşimine ait hipotez, $H_0^F(AT): F_{11} = F_{12} = F_{13} = F_{21} = F_{22} = F_{23}$ şeklinde kurulur.

Test İstatistikleri:

A'nın grubu (tedavi - kontrol), T'nin zamanı (tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra) ve AT'nin grup*zaman etkileşimi için hesaplanan test istatistikleri Çizelge 3.6'da özetlenmiştir.

Çizelge 3.6. Duruöz El İndeksi skorlarından elde edilen test istatistikleri

	Wald Tipi İstatistikler		**ANOVA Tipi İstatistikler**	
Faktör	Q_n	**p değeri**	F_n	**p değeri**
A (Grup)	5.916	0.015	5.916	0.018
T (Zaman)	137.350	<0.001	68.383	<0.001
AT (Grup*Zaman)	34.122	<0.001	17.392	<0.001

Analiz sonucu yorumlanırken örneklem çapı 200'den küçük olduğundan Wald tipi yerine ANOVA tipi istatistik göz önünde bulundurulacaktır. Tasarımda birden fazla grup olmasından dolayı analize ait sonuç çıktısında Hotelling T^2 istatistiği yer almamaktadır. Çizelge 3.6'dan da izleneceği üzere, A (grup) için hesaplanan ANOVA tipi istatistik (ATİ); 5.916, T (zaman) için hesaplanan ATİ; 68.383 ve AT (grup*zaman) etkileşimi için hesaplanan ATİ; 17.392 olarak elde edilmiş ve bu istatistiklere göre elde edilen p değerleri sırasıyla; 0.018, <0.001, <0.001 olarak bulunmuştur.

Ortalama grup etkisinin anlamlı olması, tedavi ve kontrol gruplarında Duruöz El İndeksi skorları bakımından farklılık olduğunu gösterir. Çizelge 3.7'den görüldüğü gibi, tedavi grubunda Duruöz El İndeksi için göreli deneme etkisi 0.425 bulunmuştur. Buna göre, tedavi grubunda Duruöz El İndeksi skorlarının iki gruptan elde edilen ortalama deneme etkisinden (0.50) daha düşük olduğu söylenebilir. Aynı çizelgeden, kontrol grubuna ait göreli deneme etkisinin 0.582 olduğu ve bu değerin iki gruptan elde edilen ortalama deneme etkisinden dolayısıyla da tedavi grubunun göreli deneme etkisinden daha yüksek olduğu gözlenmektedir (p=0.018). Bu sonuca göre, kontrol grubu için, daha yüksek Duruöz El İndeksi skorları gözlendiği söylenebilir.

Basit zaman etkisinin incelenmesinde, Duruöz El İndeksi skorları için tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarına ait göreli deneme etkileri sırasıyla; 0.631, 0.476, 0.403 olarak hesaplanmıştır. Göreli etkiler yorumlanırken, üç zaman noktasının mevcut etkiyi nasıl paylaştıkları üzerinde durulur. Zamana ait göreli deneme etkileri incelenirken grup faktörü göz ardı edilerek inceleme yapıldığı bilinmelidir. Daha genel bir yorumla, zaman noktaları için göreli deneme etkilerinin eğilimi değerlendirildiğinde, indekse ait skorlarda tedavinin başlamasıyla bir düşüş gözlenmektedir. Bu düşüş tedavi öncesi ile tedavi sırasındaki zaman noktaları arasında daha yüksek iken tedavi sırasındaki ile tedaviden 3 ay sonraki zaman noktasında daha azdır.

Çizelge 3.7'de göreli etkiler ve gözlem sayılarının yanında sıra numarası ortalamaları da verilmiştir. Sıra sayı ortalamaları toplam gözlem sayısına bağlıdır. Sıra sayıları ortalamalarının çıktıda yer almasının sebebi, daha bilindik bir istatistik olması dolayısıyla okuyucular tarafından değerlendirmede kolaylık sağlamasıdır. Ancak bu örnek için sonuçların yorumlanması adına, sıra sayısı ortalamaları hem grup faktörünün etkisi hem de zaman etkisi bakımından göreli etkilerle çok benzer çıksa da her örnek için bu durum genellenemez. Yani sıra sayısı ortalamalarının bu tür tasarımların kullanıldığı araştırmalarda sonuçların yorumlanması için tek başına kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır.

Çizelge 3.7. Duruöz El İndeksi verisinden elde edilen göreli etkiler.

Faktör A (Grup)	**Sıra Sayıları Ortalamaları**	**Gözlem Sayısı**	**Göreli Etki**
Tedavi	75.844	93	0.425
Kontrol	103.57	84	0.582
Faktör T (Zaman)			
Tedavi öncesi	112.25	59	0.631
Tedavi Sırasında	84.905	59	0.476
Tedaviden 3 ay Sonra	71.955	59	0.403

Grup*zaman etkileşiminin anlamlı bulunması, zaman noktaları arası değişimin iki grupta benzer olmadığı anlamına gelir. İki grubun farklı zaman noktalarındaki marjinal göreli etkileri, bu etkilere ait %95 güven aralıkları ve tahmini yan (bias) değerleri Çizelge 3.8'de sunulmuştur. Çalışmada elde edilen en yüksek tahmini yan değeri 0.002 olup sonuçların güvenilir olduğu söylenebilir.

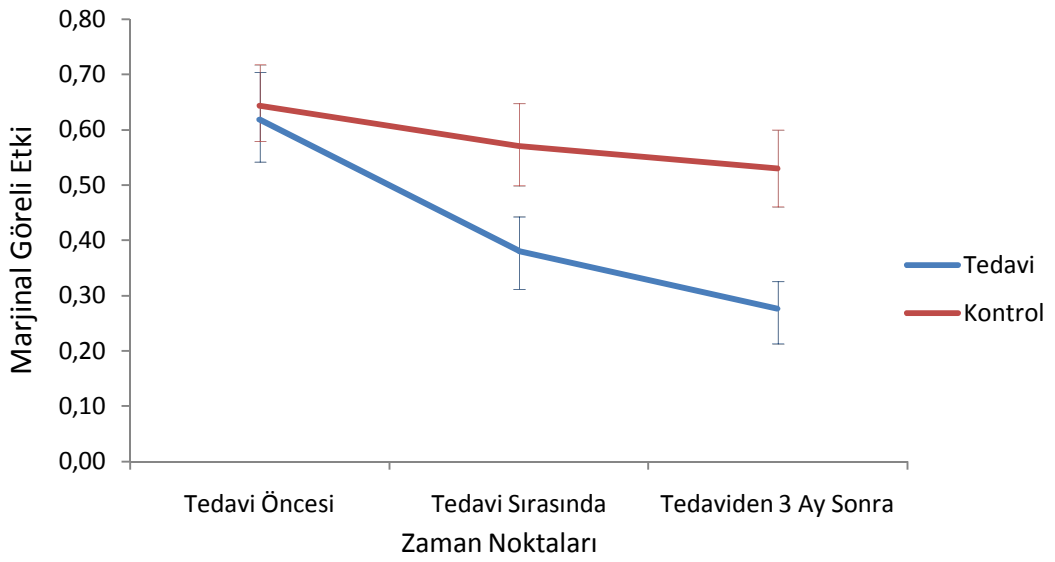
Etkileşimin incelenmesi adına ele alınan marjinal göreli etkiler için de durum göreli deneme etkilerinden farksızdır. Bu sefer her bir gruba ait her bir zaman noktasının bir marjinal göreli etkisi hesaplanacak ve yorumlanırken bu değerler kullanılacaktır. Çalışmamızda yer alan örnek için 2 grubumuz ve 3 zaman noktamız olduğuna göre, toplam 6 marjinal göreli etkinin ortalamasının 0.50 olması beklenir. Bu bilgiler ışığında, tedavi grubunun tedavi öncesi marjinal göreli etki değeri 0.618, 0.381 ve 0.276 şeklinde azalmışken, kontrol grubunda zaman noktalarına ait marjinal göreli etkiler sırasıyla; 0.644, 0.571 ve 0.530 olarak bulunmuştur. Anlaşılacağı gibi, iki grupta da ilerleyen zamanla bir azalma gözlenmiş ancak kontrol grubundaki azalma, tedavi grubuna göre daha düşük seyretmiştir.

Çizelge 3.8. DEİ skorları için farklı grup ve zaman noktalarına ait istatistikler.

		Zaman Noktaları		
Grup		**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
Tedavi	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.618	0.381	0.276
	Ortanca (Min.-Maks.)	29 (3-54)	14 (0-42)	11 (0-36)
	Tahmini Yan (Bias)	0.0019	0.000	-0.002
	%95 Güven Aralığı			
	Alt Sınır	0.532	0.319	0.226
	Üst Sınır	0.694	0.450	0.339
Kontrol	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.644	0.571	0.530
	Ortanca (Min.-Maks.)	32 (0-72)	30.5 (5-57)	28 (3-58)
	Tahmini Yan (Bias)	0.002	-0.000	-0.002
	%95 Güven Aralığı			
	Alt Sınır	0.570	0.494	0.460
	Üst Sınır	0.709	0.643	0.599

Çizelge 3.8'de ve diğerlerinde marjinal göreli etkilere birlikte ortanca, minimum ve maksimum değerleri de verilmiştir, bu sayede gözlem değerleri ile aynı metrik yapıda olan ve daha aşina olunan bir istatistikle de sonuçların görülmesi ve anlaşılabilmesi amaçlanmıştır.

Marjinal göreli etkiler ve onlara ilişkin güven aralıklarından elde edilen grafik Şekil 3.2'de verilmiştir. İki gruba ait ilerleyen zaman noktalarındaki azalma, bu grafikle daha net olarak görülmektedir.



Şekil 3.2. İki grupta Duruöz El İndeksi skorlarına ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimi.

Tedavi ve kontrol grupları için başlangıçta (tedavi öncesi) elde edilen DEİ skorları birbirlerine yakın bulunmuştur. Daha sonra ise tedavi grubundaki düşüş kontrol grubuna göre daha yüksek gerçekleşmiştir. Üçüncü ve son zaman noktası olan tedaviden 3 ay sonra ise, iki grup için bir önceki zaman noktasına göre göreli etkilerde gözlenen düşüşler arasındaki fark daha da artmıştır. Sonuç olarak her iki grupta da ilerleyen zamanla elde edilen DEİ skorları bakımından bir düşüş gözlenmekte ancak bu düşüşlerin miktarları gruplara göre farklılık göstermektedir.

3.3. LD_F2 Tasarımı

LD_F2 tasarımı için, ağrı şiddetinin Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirilmesinden elde edilen veriler kullanılacaktır. Bu veri setinde, aynı hastanın sağ ve sol ellerinden elde edilen (C faktörü), zamana bağlı üç tekrar (T faktörü) bulunurken, grup faktörü bulunmamaktadır. Zamana bağlı ölçümler, aynı hastanın sağ ve sol elinden; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde edilmiştir. Tasarıma ait veri seti, 59 denekten, toplam 354 gözlem alınmasıyla oluşmuş ve Çizelge 3.9'da sunulmuştur.

Çizelge 3.9. LD_F2 tasarımı verileri.

	GAS Ağrı Şiddeti Skalası					
	Sağ El			**Sol El**		
Denekler	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
k=1	6	3	3	7	3	3
k=2	8	8	8	8	8	8
k=3	9	9	8	6	6	6.5
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k = 58	5	3	3	7	6	5
k = 59	7.2	5.8	5	7	6	5

Hipotezler:

GAS ağrı şiddeti skalasından elde edilen skorlar için LD_F2 tasarımı kullanılarak, zaman etkisi $H_0^F(C)$ [sağ-sol el], alt zaman etkisi $H_0^F(T)$ [tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra] ve bu faktörlerin etkileşimlerine ilişkin $H_0^F(CT)$ hipotezleri test edilmiştir. Zaman etkisini test ettiğimiz hipotez $H_0^F(C): F_{1.} = F_{2.}$, alt

zaman etkisinin olmadığına dair hipotez, $H_0^F(T): F_{\cdot 1} = F_{\cdot 2} = F_{\cdot 3}$, ve son olarak da zamanın (sağ - sol el) etkisinin, alt zaman etkilerine göre değişiminin aynı olduğuna dair kullanılan zaman*alt zaman etkileşimine ait hipotez ise, $H_0^F(CT): F_{11} = F_{12} = F_{13} = F_{21} = F_{22} = F_{23}$ şeklinde kurulur.

Test İstatistikleri:

Bu örnek için kullanılacak olan homojen tek gruplu LD_F2 tasarımı ve örneklem çapı göz önünde bulundurulduğunda, ANOVA tipi istatistiğin kullanılabileceği görülmektedir.

Çizelge 3.10. GAS Ağrı Şiddeti Skalası verisinden elde edilen istatistikler.

	Wald Tipi İstatistikler		**ANOVA Tipi İstatistikler**	
Faktör	Q_n	**p-değeri**	F_n	**p-değeri**
C (Zaman)	0.104	0.746	0.104	0.746
T (Alt Zaman)	179.780	0.000	108.010	0.000
TC (Zaman*Alt Zaman)	4.396	0.111	1.488	0.226

Tasarımda zaman etkisinin alt gruplara ayrılmasından dolayı analize ait sonuç çıktısında Hotelling T^2 istatistiği hesaplanmamıştır. Çizelge 3.10'dan da izleneceği üzere, C (zaman) için hesaplanan ATİ; 0.104, T (alt zaman) için hesaplanan ATİ; 108.010 ve CT (zaman*alt zaman) etkileşimi için hesaplanan ATİ; 1.488 olarak gözlenmiş ve bu istatistiklere göre elde edilen p değerleri sırasıyla; 0.746, <0.001, 0.226 bulunmuştur.

Zaman etkisinin (C faktörü) anlamlı bulunmaması (p=0.746), GAS ağrı şiddeti skalası ölçümlerinin sağ ve sol el için farklılık göstermediği şeklinde yorumlanır. Çizelge 3.11'den görüldüğü üzere, sağ el için GAS ağrı şiddeti skalasından

hesaplanan göreli etki 0.496 olarak bulunmuştur. Buna göre sağ el için GAS ağrı şiddeti skalası ile değerlendirilmiş ölçümlerden elde edilen göreli etki, iki el için elde edilen ortalama etkiden (0.50) çok az miktarda düşük bulunmuştur. Benzer Şekilde, sol el için elde edilen göreli etki de, hem ortalama etkiye (0.50) hem de sol ele ait göreli etkiye (0.496) çok yakın bulunmuştur (0.503).

Alt zamanın (T faktörü) etkisinin araştırılması için GAS ağrı şiddeti skalası verilerinden elde edilen tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarına ait göreli deneme etkileri sırasıyla; 0.703, 0.473, 0.322 olarak hesaplanmıştır. Alt zaman etkisinin incelenmesinde de, üç zaman noktasının mevcut etkiyi nasıl paylaştıkları üzerinde durulur. Bu etki istatistik olarak anlamlı bulunmasaydı üç zaman noktası da 0.50 göreli etkiye sahip olacakken, zamanın etkisi örnek tasarım için anlamlı bulunduğunda ($p<0.001$) bulunduğunda ortalama deneme etkisi 0.50'ye göre yorumlanır. Bu anlamda, birinci zaman noktası tedavi öncesi, 0.703 ile en yüksek, tedavi sırasındaki 0.473 ile ikinci ve en son olarak da tedaviden 3 ay sonraki göreli etki en düşük (0.322) GAS ağrı şiddeti skorlarına sahip bulunmuştur. Tasarımda, zaman noktaları için göreli deneme etkileri üzerinden zamana ait trend değerlendirildiğinde, ağrı şiddeti skorlarında tedavinin başlamasıyla bir düşüş gözlenmektedir. Bu düşüş tedavi öncesi ile tedavi sırası zaman noktaları arasında daha yüksek iken tedavi sırası ile tedaviden 3 ay sonraki zaman noktasında daha düşük seyretmiştir.

Çizelge 3.11. GAS Ağrı Şiddeti Skalası verisinden elde edilen göreli deneme etkileri.

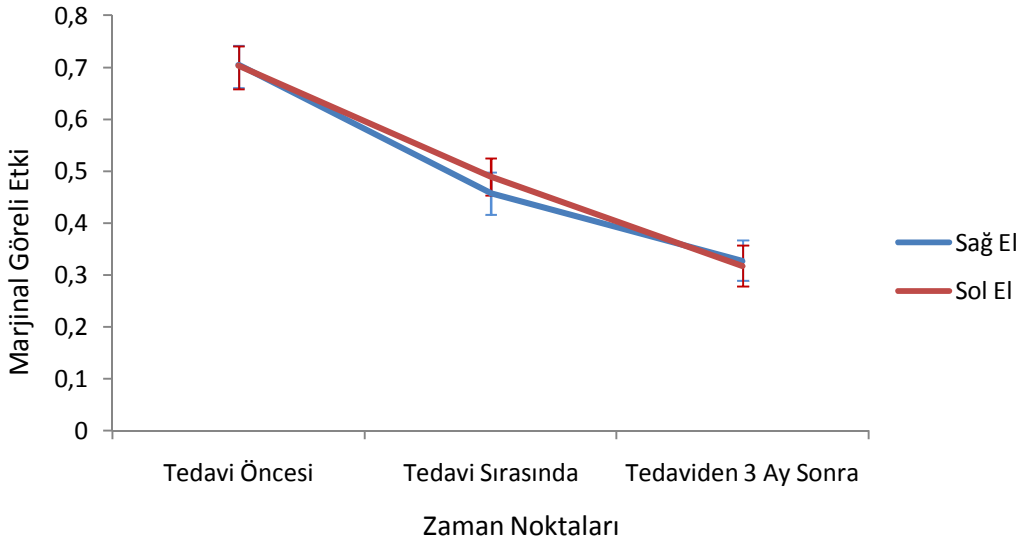
Faktör C (Zaman)	**Sıra Sayısı Ortalamaları**	**Gözlem Sayısı**	**Göreli Etki**
Sağ El	176.26	177	0.496
Sol El	178.74	177	0.503
Faktör T (Alt Zaman)			
Tedavi öncesi	249.63	118	0.703
Tedavi Sırasında	168.28	118	0.473
Tedaviden 3 ay Sonra	114.59	118	0.322

Zaman*Alt zaman etkileşiminin (CT) anlamlı bulunmaması, zaman noktaları arası değişimin iki el için de (sağ-sol) benzer olduğu şeklinde yorumlanır. İki grubun farklı zaman noktalarındaki marjinal göreli etkileri, bu etkilere ait alt ve üst güven aralıkları ve tahmini yan (bias) Çizelge 3.12'de sunulmuştur. Elde edilen sonuçlara göre zaman noktaları boyunca ilerlendiğinde elde edilen GAS ağrı şiddeti skorlarında bir azalma gözlenmektedir ve zaman içerisindeki değişim sağ ve sol el için benzer şekilde seyretmiştir.

Çizelge 3.12. GAS Ağrı Şiddeti Skalası verisinden elde edilen farklı grup ve zaman noktalarına ait istatistikler.

	Zaman Faktörü (C Faktörü)			**Zaman Faktörü (C Faktörü)**		
	Sağ El			**Sol El**		
	Alt Zaman Noktaları (T Faktörü)			**Alt Zaman Noktaları (T Faktörü)**		
	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
Marjinal Göreli Etkiler	0.704	0.457	0.327	0.702	0.490	0.317
Ortanca (Min.-Maks.)	8 (1-10)	6.5 (0-9)	6(0-8)	8 (0-10)	7(0-9)	6 (0-8)
Tahmini Yan (Bias)	0.0006	0.0001	- 0.0007	0.0004	0.0001	- 0.0008
%95 Güven Aralığı						
Alt Sınır	0.661	0.417	0.290	0.659	0.454	0.279
Üst Sınır	0.742	0.498	0.368	0.741	0.526	0.358

Çalışmada elde edilen tahmini yan değerleri en yüksek 0.0008 olarak hesaplanmış bu anlamda sonuçların güvenirliği bakımından bir şüphe oluşmamıştır.



Şekil 3.3. GAS ağrı şiddeti skalası verilerinden elde edilen zaman ve alt zaman etkileşimine ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimi.

Marjinal göreli etkiler ve onlara ilişkin güven aralıklarından elde edilen grafikte iki gruba ait zaman noktaları boyunca değişimin benzerliği görsel olarak verilmiştir (Şekil 3.3). GAS ağrı şiddeti skalasından elde edilen skorların, tedavi öncesine göre tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarında daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sağ ve sol ele ait ağrı şiddeti skorlarının zamana bağlı değişimi de birbirine paralel olarak gözlenmiştir.

3.4. F2_ LD_F1 Tasarımı

F2_ LD_F1 tasarımı için, fonksiyonel kapasitenin Boston Fonksiyonel Kapasite Skalası (BFKS) ile değerlendirilmesinden elde edilen veriler kullanılacaktır. Bu veri setinde grup faktörü (A) olarak kontrol ve tedavi, alt grup faktörü (B) olarak da kategorik hale getirilmiş yaş değişkeni kullanılmıştır. Yaş değişkenine ait gruplar oluşturulurken, 53 yaş sınırı kesim noktası olarak alınmış, 53 yaş ve altındakiler bir grupta, 53 yaşın üzerindekiler de bir diğer grupta toplanmıştır. Zamana bağlı ölçümler, tüm diğer tasarım örneklerinde olduğu gibi, tedavi öncesi, tedavi sırasında

ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere 3 ayrı zaman noktasından elde edilmiştir. Tasarıma ait veri seti yine toplam 59 denekten elde edilen toplam 177 gözlem değerinden oluşmakta ve eksik gözlem bulunmamaktadır. F2_LD_F1 tasarımının analizinde kullanılacak veriler, grup faktörü, grup alt faktörü ve zaman faktörü göz önünde bulundurularak Çizelge 3.13'teki gibi hazırlanmış ve kullanılmıştır.

Çizelge 3.13. F2_LD_F1 tasarımı verileri.

			Boston Fonksiyonel Semptom Skalası (BFSS)		
Faktör A	Faktör B	Denekler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sırasında	Tedaviden 3 Ay Sonra
Tedavi	Yaş ≤ 53	k=1	21	16	16
		k=2	14	11	10
		⋮	⋮	⋮	⋮
		k=12	16	11	10
		k=13	18	13	10
	Yaş > 53	k=1	17	15	13
		k=2	8	9	9
		⋮	⋮	⋮	⋮
		k=17	22	15	16
		k=18	16	13	10
Kontrol	Yaş ≤ 53	k=1	20	17	16
		k=2	20	17	16
		⋮	⋮	⋮	⋮
		k=15	18	19	17
		k=16	23	20	17
	Yaş > 53	k=1	19	18	18
		k=2	15	14	13
		⋮	⋮	⋮	⋮
		k=11	15	13	12
		k=12	20	17	16

Hipotezler:

BFSS'ndan elde edilen skorlar için F2_LD_F1 tasarımı kullanılarak ortalama grup (faktör A) etkisi; $H_0^F(A)$, alt grup (faktör B) etkisi; $H_0^F(B)$, zaman (faktör T) etkisi; $H_0^F(T)$, grup-alt grup etkileşimi; $H_0^F(AB)$, grup-zaman etkileşimi; $H_0^F(AT)$, alt grup-zaman etkileşimi; $H_0^F(BT)$ ve son olarak da, grup-alt grup-zaman etkileşimi $H_0^F(ABT)$test edilmiştir. Ortalama grup etkisi; $H_0^F(A): F_{1.} = F_{2.}$, alt grup etkisi; $H_0^F(B): F_{.1} = F_{.2}$, zaman etkisi ise; $H_0^F(T): F_{.1} = F_{.2} = F_{.3}$ ile test edilir. Etkileşim terimlerine ait hipotezler ise; $H_0^F(AB): F_{1_1} = \cdots = F_{2_2}$, $H_0^F(AT): F_{11} = F_{12} = F_{13} = F_{21} = F_{22} = F_{23}$, $H_0^F(BT): F_{.11} = F_{.12} = F_{.13} = F_{.21} = F_{.22} = F_{.23}$, $H_0^F(ABT): F_{1_11} = F_{1_12} = F_{1_13} = F_{1_21} = F_{1_22} = F_{1_23} = F_{2_11} = F_{2_12} = F_{2_13} = F_{2_21} = F_{2_22} = F_{2_23}$, şeklinde kurulur.

Test İstatistikleri

A'nın grubu (tedavi-kontrol), B'nin grup alt kategorisini (yaş $\leq$ 53 ve yaş > 53), T'nin zamanı (tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra), AB'nin grup ve alt grup etkileşimini, AT'nin grup*zaman etkileşimini, BT'nin alt grup*zaman etkileşimini ve son olarak da ABT'nin grup*alt grup*zaman etkileşimini gösterdiği ilgili hipotezlere göre test edilerek elde edilmiş test istatistikleri aşağıda verilmiştir (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. Boston Fonksiyonel Semptom Skalasından (BFSS) elde edilen istatistikler.

	Wald Tipi İstatistikler WTS		**ANOVA Tipi İstatistikler ATİ**	
Faktör	Q_n	p	F_n	p
A (Grup)	21.274	<0.001	21.274	<0.001
B (Alt Grup)	0.075	0.783	0.755	0.784
T (Zaman)	174.06	<0.001	94.696	<0.001
AB (Grup*Alt Grup)	3.436	0.063	3.436	0.070
AT (Grup*Zaman)	17.122	<0.001	10.272	<0.001
BT (Alt Grup*Zaman)	1.312	0.518	0.820	0.428
ABT (Grup*Alt Grup*Zaman)	0.671	0.714	0.433	0.626

Örneklem çapının 200'den küçük olması nedeniyle ANOVA tipi istatistik, Wald tipi istatistik yerine tercih edilmiştir. Tasarımda birden fazla grup ve bu grupların alt tabakaları olmasından dolayı analize ait sonuç çıktısında Hotelling T^2 istatistiği verilmemiştir. Çizelge 3.14'den görülebileceği üzere, A (grup), B (alt grup), T (zaman), AB (grup*alt grup etkileşimi), AT (grup*zaman etkileşimi), BT (alt grup*zaman etkileşimi), ABT (grup*alt grup*zaman etkileşimi) için hesaplanan ATİ'ler sırasıyla; 21.274, 0.755, 94.696, 3.436, 10.272, 0.820 ve 0.433 olarak kaydedilmiştir. Kaydedilen bu istatistiklere göre hesaplanmış p değerleri de sırasıyla; <0.001, 0.784, <0.001, 0.070, <0.001, 0.428, 0.626 olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında A (grup), T (zaman) ve AT (grup*zaman etkileşimi) istatistik olarak anlamlı bulunurken, B (alt grup), AB (grup*alt grup), BT (alt grup*zaman etkileşimi) ve ABT (grup*alt grup*zaman etkileşimi) anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ortalama grup (A) etkisinin anlamlı bulunması, bunun yanında alt grup etkisinin anlamlı bulunmaması BFSS verisinden elde edilen ölçümlerin sadece tedavi ve kontrol grupları arasında farklılık gösterdiğini, yaşın 53'ün altında ya da üzerinde olmasının elde edilen ölçümler bakımından bir farklılık oluşturmadığını ifade eder. Ayrıca, grup*alt grup etkileşiminin (AB) de anlamlı bulunmaması, tedavi ve kontrol

gruplarının her iki yaş kategorisinde de (> 53 ve ≤ 53) değişimin benzer olarak seyrettiğini gösterir. Çizelge 3.15'den görüleceği üzere; tedavi grubuna ait göreli deneme etkisi 0.375 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, tedavi grubundan elde edilen göreli deneme etkisi, iki gruptan elde edilen ortalama deneme etkisinden (0.50) ve de aynı çizelgede verilen kontrol grubuna ait göreli etkiden (0.621) daha düşük bulunmuştur. Bu anlamda, kontrol grubu için daha yüksek BFSS skorları elde edildiği anlaşılmaktadır.

B faktörünün araştırılmasında da aynı yöntem uygulanır. Yaş kategorilerine göre farklılığın anlamlı bulunmadığı bilinmektedir. Her iki kategori için hesaplanan göreli deneme etkileri de yine Çizelge 3.15'de verilmiştir. Buna göre yaşın 53'e eşit ve daha küçük olduğu grup için hesaplanan göreli deneme etkisi (0.491), her iki gruptan hesaplanan ortalama etkiye (0.50) ve de yaşın 53'den büyük olduğu gruptan elde edilen göreli etkiye (0.505) çok yakın bulunmuştur.

Zaman etkisinin anlamlı olduğu hesaplanan ANOVA tipi istatistik (94.696) ve buna ilişkin p değeri (<0.001) Çizelge 3.14'de verilmiştir. Bu sonuçlardan, ilerleyen zaman noktaları için hesaplanan göreli deneme etkilerinin de farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Zamanın etkisinin incelenmesi için Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarına ait göreli deneme etkileri çizelge 3.15'de verilmiştir. Buna göre, ilerleyen zamanla BFSS ölçümlerinde istatistik olarak anlamlı bir düşüş gözlenmektedir. Tedavi öncesinde, 0.659 olarak hesaplanan göreli etki tedavi sırasında, 0.470'e ve son olarak tedaviden 3 ay sonra ise 0.365'e gerilemiştir. Zamanın etkisinin anlamlı olmadığı varsayılırsa her zaman noktasında göreli etkinin 0.50 olması bekleneceğine göre, sonuçların yorumlanmasında da bu kritik değer dikkate alınmıştır. Öyle ki, tedavi öncesinde hesaplanan göreli deneme etki bu üç zaman noktası için ortalama etki olarak kabul edilen 0.50'den ve diğer zaman noktalarına ait göreli etkilerden daha büyük gözlenmiştir. Zaman içindeki göreli deneme etkilerinin seyri izlendiğinde ise tedavi öncesinden tedavi sırasına, tedavi sırasından tedaviden 3 ay sonraki zaman noktasına doğru bir düşüş eğilimi gözlenmektedir. Düşüşler arasındaki fark ilk iki zaman noktası arasında, sonraki iki

zaman noktası arasındakine nazaran daha yüksek seyretmiştir. Daha genel bir yorumla, zaman noktaları üzerinden zamana ait eğilim değerlendirildiğinde, Boston Fonksiyonel Semptom Skalasına ait skorlarda tedavinin başlamasıyla bir düşüş gözlenmektedir.

Çizelge 3.15'de göreli etkilerle birlikte gözlem sayıları ve daha bilindik bir istatistik olan sıra numarası ortalamalarına da yer verilmiştir. Daha önceki tasarım örneklerinde de olduğu gibi burada da sıra numarası ortalamaları ve göreli etkiler benzer sonuçlar göstermişlerdir. Ancak göreli etkiler yerine sadece sıra numarası ortalamalarını kullanmak ve yorumları sadece bu ortalamalardan yararlanarak yapmak farklı uygulamalarda hatalara neden olabilmektedir.

Çizelge 3.15. BFSS'den elde edilen göreli deneme etkileri

Faktör A (Grup)	**Sıra Numarası Ortalamaları**	**Gözlem Sayısı**	**Göreli Etki**
Tedavi	66.912	93	0.375
Kontrol	110.59	84	0.621
Faktör B (Alt Grup)			
yaş ≤ 53	87.448	87	0.491
yaş > 53	90.051	90	0.505
Faktör T (Zaman)			
Tedavi öncesi	117.30	59	0.659
Tedavi Sırasında	83.840	59	0.470
Tedaviden 3 ay Sonra	65.112	59	0.365

Etkileşimler incelendiğinde, Çizelge 3.14'den görüleceği üzere, AB (grup*alt grup), BT (alt grup*zaman), ABT (grup*alt grup*zaman) etkileşimlerine ait ANOVA tipi istatistikler sırasıyla 3.436, 0.820 ve 0.433 olarak hesaplanmış ve bu istatistiklere ilişkin p değerleri sırasıyla; 0.070, 0.428 ve 0.626 olarak bulunmuştur. Sonuçlardan da anlaşılacağı üzere, sözü geçen bu etkileşimlerden hiç biri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bunların yanında, AT (grup*zaman) etkileşimine ait ANOVA test istatistiği; 10.272 ve buna ilişkin p değeri; <0.001 olarak bulunmuştur. Grup-zaman etkileşiminin anlamlı bulunması tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarındaki değişimin tedavi ve kontrol gruplarında farklı olduğu anlamına gelmektedir. İki grup ve bunların alt katmanını oluşturan iki alt grubun farklı zaman noktalarındaki marjinal göreli etkileri, bu etkilere ait alt ve üst güven aralıkları ve tahmini yan (bias) Çizelge 3.16'da verilmiştir. Bu tasarıma ait örnek uygulamada tahmini yan değerleri en yüksek 0.003 bulunduğundan ve bu değer tahmini yan kritik değeri 0.02'den daha küçük bulunduğu için sonuçların güvenirliği bakımından bir sıkıntı oluşmamıştır.

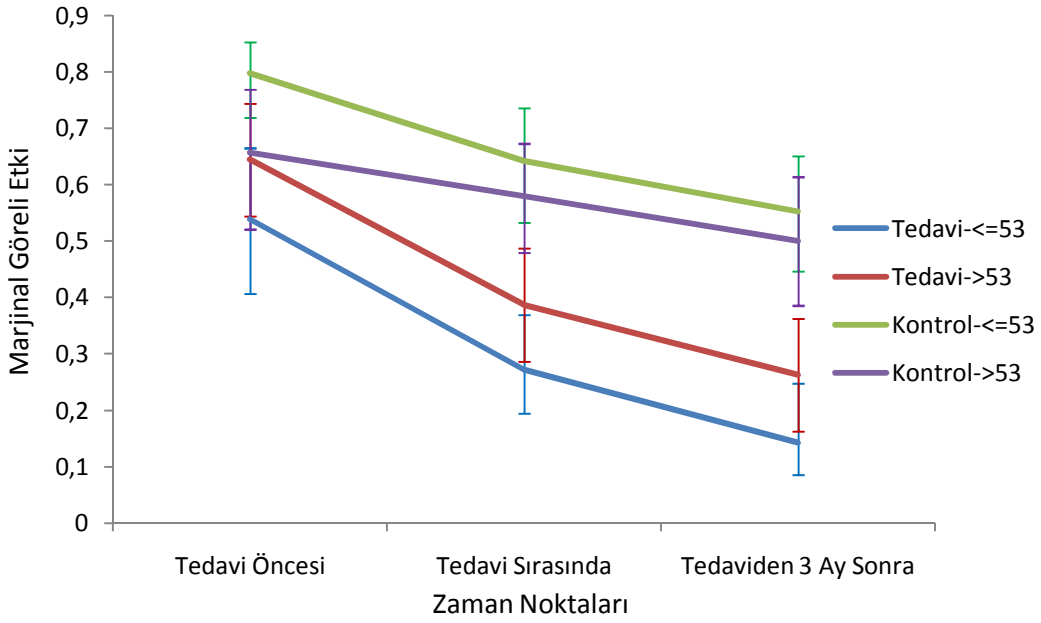
Etkileşimin incelenmesi adına ele alınan marjinal göreli etkiler incelenirken, örnek tasarımda yer alan 2 grubumuz (tedavi-kontrol) bu 2 gruba bağlı 2 alt grubumuz (yaş $\leq$ 53 ve yaş > 53) ve dört kategoride toplanan grupların 3 zaman noktasındaki değişimlerini gösteren toplam 12 marjinal göreli etki göz önünde bulundurulacaktır. Çizelge 3.16'dan takip edilebileceği üzere bu dört gruptan her birinde zamanla skaladan elde edilen skorlarda düşüş olduğu gözlenmektedir. Düşüşler göreli marjinal etkiler üzerinden incelendiğinde kontrol grubunda tedavi grubuna göre daha düşük seyretmiştir.

Çizelge 3.16. BFSS'den elde edilen farklı grup, alt grup ve zaman noktalarına ait istatistikler.

			Zaman Noktaları		
Grup	**Alt Grup**		**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
T	**Yaş ≤ 53**	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.539	0.272	0.143
		Ortanca (Min.-Maks.)	16 (10-21)	12 (10-16)	10 (9-16)
		Tahmini Yan	0.001	0.000	-0.001
		%95 Güven Aralığı			
		Alt Sınır	0.407	0.195	0.086
		Üst Sınır	0.665	0.369	0.248
	Yaş > 53	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.644	0.387	0.263
		Ortanca (Min.-Maks.)	17 (8-39)	13 (9-34)	11.5 (9-26)
		Tahmini Yan	0.001	0.000	-0.001
		%95 Güven Aralığı			
		Alt Sınır	0.523	0.297	0.186
		Üst Sınır	0.746	0.489	0.366
K	**Yaş ≤ 53**	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.797	0.642	0.552
		Ortanca (Min.-Maks.)	20 (15-30)	17 (11-24)	16 (11-25)
		Tahmini Yan	0.001	0.000	-0.001
		%95 Güven Aralığı			
		Alt Sınır	0.719	0.533	0.447
		Üst Sınır	0.853	0.736	0.651
	Yaş > 53	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.657	0.580	0.500
		Ortanca (Min.-Maks.)	17 (11-24)	16.5 (12-19)	15 (11-19)
		Tahmini Yan	0.002	0.000	-0.003
		%95 Güven Aralığı			
		Alt Sınır	0.521	0.480	0.386
		Üst Sınır	0.769	0.673	0.614

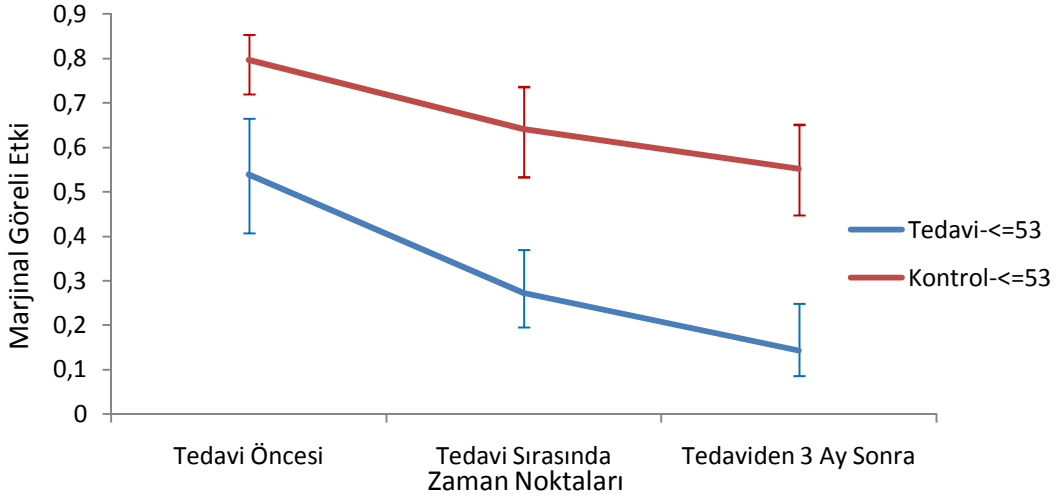
T: Tedavi Grubu, K: Kontrol Grubu

Marjinal göreli etkiler ve onlara ilişkin güven aralıkları ile çizilen grafik Şekil 3.4'de verilmiştir. Alt gruplarla birlikte oluşan bu dört gruba ait ilerleyen zaman noktalarındaki azalma grafikte görsel olarak daha net anlaşılmaktadır.



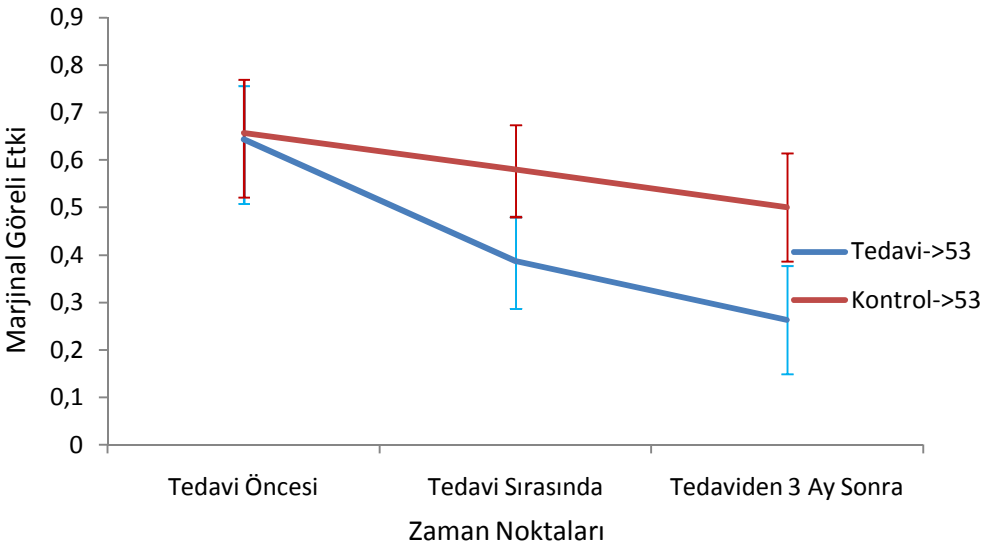
Şekil 3.4. Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen grup, alt grup ve zaman etkileşimine ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimi.

Grup*Alt grup*Zaman (ABT) etkileşimi anlamlı bulunmazken, grup*zaman (AT) etkileşiminin anlamlı bulunması üzerine grup faktörünü oluşturan tedavi-kontrol için etkisi anlamsız bulunan alt grupların elimine edilmesi adına iki farklı grafik daha çizilmiştir.



Şekil 3.5. Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen aynı alt gruptaki (Yaş $\leq$ 53) grup faktörlerinin (tedavi-kontrol) zamana bağlı değişimi.

Şekil 3.5'de yaşın 53'den küçük veya eşit olduğu alt grupta tedavi ve kontrol gruplarının zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Grup*zaman etkileşiminin anlamlı bulunması üzerine çizilen bu grafikte tedavi ve kontrol gruplarının her ikisinde ilerleyen zaman noktalarında bir azalma gözlenmiştir, ancak bahsi geçen bu azalışlar iki grupta birbirlerinden farklı seyretmiştir. Yaşın 53'den küçük ya da eşit olduğu alt grupta tedavi ve kontrol gruplarına ait skorlar tedavi öncesi ölçümlerinden itibaren birbirlerinden uzak bulunurken, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra alınan ölçümlerde aradaki fark giderek açılmıştır. Tedavi ve kontrol gruplarında başlangıçta birbirlerine daha yakın gözlenen skorlar ikinci zaman noktasında birbirlerinden hayli uzaklaşırken tedaviden 3 ay sonra alınan ölçümlerde fark maksimum olarak gözlenmiştir. Tedavi grubunda tedavinin başlamasıyla elde edilen skorlarda kontrol grubuna oranla daha büyük bir düşüş gözlenmiştir.



Şekil 3.6. Boston Fonksiyonel Semptom Skalası verilerinden elde edilen aynı alt gruptaki (Yaş > 53) grup faktörlerinin (tedavi-kontrol) zamana bağlı değişimi.

Yaşın 53'den büyük olduğu alt gruplar için tedavi ve kontrol gruplarında zamanın etkisi Şekil 3.6'da verilmiştir. Yine grup*zaman etkileşiminin anlamlı bulunduğu hatırlanacak olursa, zamanla gerçekleşen değişimin iki grupta farklı seyredeceğini biliyoruz. Bu anlamda, Şekil 3.6 incelendiğinde, ilk zaman noktası olan tedavi

öncesinde iki grubun BFSS'dan elde edilen ölçümlerinin birbirlerine çok yakın olduğu görülmektedir. Ancak zamanın ilerlemesi ile (tedaviye başlanması) tedavi grubunda gözlenen düşüş kontrol grubundakine oranla çok daha fazla seyretmiştir. Tedavi sırasındaki ile tedavi sonrası 3. Ay ölçümleri arasında ise, kontrol grubundaki düşüş ilk iki zaman noktası aralığındakine benzer Şekilde devam etmiş, tedavi grubunda ise düşüş kontrol grubundaki oranla daha fazla ancak ilk iki zaman noktası arasındakine oranla azalarak devam etmiştir.

Sonuç olarak, Şekil 3.5 ve 3.6'ya göre, her iki grupta da ilerleyen zamanla elde edilen Boston Fonksiyonel Semptom Skalası skorları bakımından bir düşüş gözlenmiş ancak bu düşüşlerin miktarları gruplara ve alt gruplara göre farklılık göstermiştir.

3.5. F1_ LD_F2 Tasarımı

F1_LD_F2 tasarımı için, uyuşukluk şiddetinin Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirilmesinden elde edilen veriler kullanılacaktır. Bu veri setinde, tedavi ve kontrol gruplarında (A faktörü), aynı hastanın sağ ve sol elinden (C faktörü) elde edilen, zamana bağlı üç tekrar bulunmaktadır. Zamana bağlı ölçümler, aynı hastanın sağ ve sol elinden; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra (T faktörü) elde edilmiştir. Tasarıma ait veri seti, 31'i tedavi grubundan, 28'i kontrol grubundan olmak üzere toplam 59 denekten, 354 gözlem alınmasıyla oluşmuştur. Veri setinde eksik gözlem bulunmamaktadır.

F1_LD_F2 tasarımının analizinde kullanılacak veriler, grup faktörü, zaman faktörü ve alt zaman faktörü göz önünde bulundurularak Çizelge 3.17'deki gibi özetlenmiş ve kullanılmıştır.

Çizelge 3.17. F1_LD_F2 tasarımı verileri.

		Görsel Analog skalası (GAS)					
		Sağ El			Sol El		
A	**Denekler**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
T	k=1	9	7	5	7	6	4
	k=2	9	9	9	9	9	9
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	k=30	8	6	5	8	6	5
	k=31	10	8	4	10	8	4
K	k=1	8	6	8.2	7	4	6.9
	k=2	7	4	3	8	4	4
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	k=27	5	4	3	7.5	6	5
	k=28	7.5	6	5	7	6	5

A: Grup Faktörü T: Tedavi Grubu, K: Kontrol Grubu

Hipotezler:

Görsel Analog Skala (GAS) ile elde edilen uyuşukluk skorları için, F1_LD_F2 tasarımı kullanılarak ortalama grup (faktör A) etkisi; $H_0^F(A)$, zaman (faktör C) etkisi; $H_0^F(C)$ [sağ el-sol el], alt zaman etkisi $H_0^F(T)$; [tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra] hipotezleri ve bu etkilerin oluşturdukları etkileşim terimleri test edilmiştir. Alt grup ya da alt zaman faktörlerinin tasarımlarda bulunmasıyla oluşan etkileşim terimlerinin de sayısı ve dolayısıyla yorumlanması daha karmaşık bir hal almaktadır. Bu tasarımda zamana ait iki ayrı etki söz konusu olduğundan bunlara ilişkin hipotezler de test edilecektir. Grup – zaman etkileşimi, grup – alt zaman etkileşimi, zaman – alt zaman etkileşimi ve grup – zaman – alt zaman etkileşimi sırasıyla şu hipotezlerle test edilmiştir; $H_0^F(AC)$, $H_0^F(AT)$, $H_0^F(CT)$ ve $H_0^F(ACT)$.

Ortalama grup etkisi; $H_0^F(A): F_{1.} = F_{2.}$ ile, zamanın etkisi; $H_0^F(C): F_{1.} = F_{2.}$ ile, alt zamanın etkisi; $H_0^F(T): F_{.1} = F_{.2} = F_{.3}$ ile incelenirken, grup – zaman etkileşimi; $H_0^F(AC): F_{11} = F_{12} = F_{21} = F_{22}$, grup – alt zaman etkileşimi; $H_0^F(AT): F_{1.1} = F_{1.2} = F_{1.3} = F_{2.1} = F_{2.2} = F_{2.3}$, zaman – alt zaman etkileşimi; $H_0^F(CT): F_{11} = F_{12} = F_{13} = F_{21} = F_{22} = F_{23}$ ve son olarak grup – zaman – alt zaman etkileşimi $H_0^F(ACT): F_{11_1} = F_{11_2} = F_{11_3} = F_{12_1} = F_{12_2} = F_{12_3} = F_{21_1} = F_{21_2} = F_{21_3} = F_{22_1} = F_{22_2} = F_{22_3}$ şeklindeki hipotezlerle incelenmiştir.

Test İstatistikleri

A'nın grubu (tedavi - kontrol), C'nin zamanı (sağ – sol el), T'nin alt zamanı (tedavi öncesi – tedavi sırasında – tedaviden 3 ay sonra) ve bu asıl etkilerin etkileşimlerinin oluşturduğu etkileri incelerken yukarıdaki hipotezler kullanılmış ve ilgili hipotezlere göre elde edilmiş test istatistikleri Çizelge 3.18'de verilmiştir.

Çizelge 3.18. GAS uyuşukluk şiddeti skalasından elde edilen istatistikler

	Wald Tipi İstatistikler WTİ		**ANOVA Tipi İstatistikler ATİ**	
Faktör	Q_n	**p-değeri**	F_n	**p-değeri**
A (Grup)	2.903	0.088	2.903	0.088
C (Zaman)	1.939	0.163	1.939	0.163
T (Alt zaman)	220.48	<0.001	129.31	<0.001
AC (Grup*Zaman)	0.178	0.672	0.178	0.672
AT (Grup*Alt zaman)	29.256	<0.001	13.655	<0.001
CT (Zaman*Alt zaman)	0.481	0.785	0.240	0.729
ACT (Grup*Zaman*Alt zaman)	5.559	0.620	1.553	0.024

Tüm tasarım örneklerinde olduğu gibi F1_LD_F2 tasarımına ait örnek veri setinde de örneklem çapının 200'den küçük olması sebebiyle etkilerin anlamlılığının değerlendirilmesinde ANOVA tipi istatistikler göz önünde bulundurulmuştur. Çizelge 3.18'den görüleceği üzere, A (Grup), C (Zaman), T (Alt zaman), AC (Grup*Zaman etkileşimi), AT (Grup*Alt zaman etkileşimi), CT (Zaman*Alt zaman etkileşimi) ve ACT (Grup*Zaman*Alt zaman etkileşimi) için hesaplanan ATİ'ler sırasıyla; 2.903, 1.939, 129.31, 0.178, 13.655, 0.240 ve 1.553 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu istatistiklere ilişkin p değerleri de sırasıyla; 0.088, 0.163, <0.001, 0.672, <0.001, 0.729, 0.024 olarak gözlenmiştir. Elde edilen ATİ lere ilişkin p değerleri yorumlandığında 0.05'lik anlamlılık düzeyine göre, sadece A (grup), AT (grup*alt zaman) ve ACT (grup*zaman*alt zaman) etkileri anlamlı bulunmuştur.

Ortalama grup etkisinin (faktör A) anlamlı bulunmaması tedavi ve kontrol grupları arasında GAS uyuşukluk skorlarının farklılık göstermediğini ifade ederken, zamanın (faktör C) etkisine ait p değerinin de 0.05'den büyük olması sağ ve sol ellerden alınan ölçümler bakımından farklılık gözükmediğini açıklar. Bununla beraber, alt zaman etkisi (faktör T) incelendiğinde <0.001'lık p değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir farkı ortaya koymaktadır. Yani, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorları arasında zamanla bir farklılık oluşmaktadır.

Grup*zaman (AC) ve zaman*alt zaman (CT) etkileşimlerinin anlamlı bulunmadığı yine Çizelge 3.18'den anlaşılmaktadır. Grup*zaman etkileşiminin anlamlı bulunmaması, sağ ve sol ellerden alınan GAS uyuşukluk şiddeti skorlarının gruplara farklı bir seyir izlemediği şeklinde yorumlanırken, zaman*alt zaman (CT) etkileşiminin anlamlı olmaması da, sağ ve sol ele ait ölçüm değerleri arasında tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarında benzer bir değişim gösterdikleri şeklinde ifade edilebilir.

GAS uyuşukluk şiddeti skorlarına ait göreli etkilerin, sıra sayı ortalamalarının ve gözlem sayılarının verildiği Çizelge 3.19'a göre; tedavi grubuna ait göreli etki 0.46 iken kontrol grubu için hesaplanan göreli etki; 0.53 olarak bulunmuştur. Ortalama

grup etkisi 0.50 ye grupları yorumlayacak olursak tedavi grubunda uyuşukluk şiddeti hem ortalama grup etkisinden hem de kontrol grubununkinden daha düşük bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından tedavi ve kontrol gruplarının uyuşukluk skorları arasında fark yoktur (p=0.088) şeklinde yorumlanmıştır. Benzer durum zaman etkisinde de gözlenmiştir. Zaman etkisi olarak tanımlanan sağ ve sol ellere ait ölçümler değerlendirildiğinde, sol ele ait göreli etkinin, ortalama etki olarak kabul edilen 0.50'den ve sağ ele ait göreli 0.36'dan daha büyük olduğu Çizelge 3.19'dan görülmektedir. Ancak yine zamanın etkisine ait ATİ ve ona ilişkin p değeri değerlendirildiğinde iki elden elde edilen uyuşukluk şiddeti skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.163).

Çizelge 3.19. GAS uyuşukluk şiddeti skorlarına ait göreli deneme etkileri

Faktör A (Grup)	**Sıra Sayı Ortalamaları**	**Gözlem Sayısı**	**Göreli Etki**
Tedavi	166.30	186	0.469
Kontrol	188.75	167	0.533
Faktör C (Zaman)			
Sağ El	130.29	176	0.367
Sol El	224.76	177	0.635
Faktör T (Alt Zaman)			
Tedavi Öncesi	211.94	118	0.598
Tedavi Sırasında	186.13	118	0.525
Tedaviden 3 ay Sonra	134.50	117	0.379

Alt zaman faktörü (faktör T) değerlendirilirken de aynı yol izlenir. Buna göre grup ve zaman etkileri göz önünde bulundurulmadan, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarına ait uyuşukluk skorlarından hesaplanan göreli etkiler sırasıyla; 0.598, 0.525 ve 0.379 olarak bulunmuştur (Çizelge 3.19). Çizelge 3.18'de verilen ATİ ve ona ilişkin p değeri sırasıyla; 129.31 ve <0.001'dır. Bu anlamda, tedavi öncesinde elde edilen uyuşukluk şiddeti skorları, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki ölçümlerde elde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına oranla

istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bir diğer ifadeyle tedavinin başlamasıyla uyuşukluk şiddeti skorları düşmeye başlamış ve en düşük değerlere son zaman noktası olan tedaviden 3 ay sonraki ölçümlerde ulaşılmıştır.

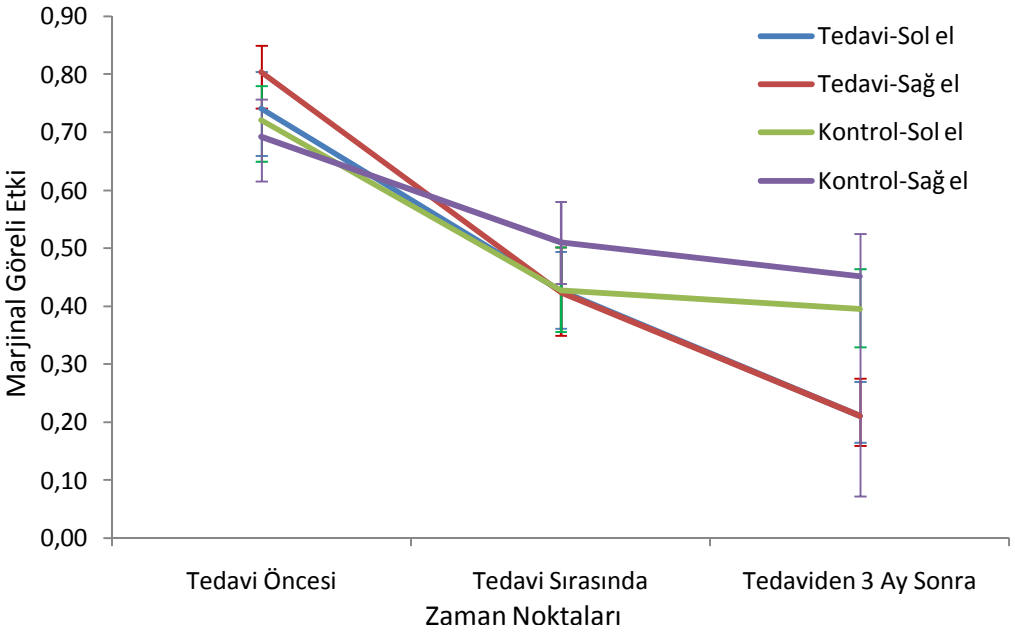
Etkileşimler incelendiğinde, grup*alt zaman (AT) ve (ATC) grup*zaman*alt zaman etkileşimlerinin anlamlı bulunduğu gözlenmiştir. Grup*alt zaman (AT) etkileşimine ait ATİ; 13.655 ve ona ilişkin p değeri; <0.001 olarak bulunmuştur. Grup*alt zaman etkileşiminin anlamlı bulunması tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki zaman noktalarındaki uyuşukluk şiddeti skorlarında gözlenen değişimin tedavi ve kontrol gruplarında farklılık gösterdiği anlamına gelmektedir. Aynı zamanda, grup*zaman*alt zaman etkileşiminin de (ACT) anlamlı bulunduğu, hesaplanan ATİ ve ona ilişkin p değeri ile Çizelge 3.19'da gösterilmiştir. Söz konusu bu etkileşimin incelenmesi adına, örnek tasarımda yer alan 2 grubumuz (tedavi-kontrol), zaman faktörümüz (sağ-sol el) ve oluşan bu dört kategorinin 3 zaman noktasındaki değişimlerini gösteren toplam 12 marjinal göreli etki göz önünde bulundurulacaktır. Hazırlanan Çizelge 3.20'de, iki grubun, zaman faktörünün iki seviyesine göre 3 ayrı alt zaman noktalarındaki marjinal göreli etkileri, bu etkilere ait alt ve üst güven aralıkları ve tahmini yan değerleri verilmiştir.

Çizelge 3.20. GAS Uyuşukluk Şiddeti Skalası verisinden elde edilen farklı grup ve zaman noktalarına ait istatistikler.

A		Zaman Faktörü (C Faktörü)			Zaman Faktörü (C Faktörü)		
		Sağ El			Sol El		
		Alt Zaman Faktörü (T Faktörü)			Alt Zaman Faktörü (T Faktörü)		
		Tedavi Öncesi	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sırasında**	**Tedaviden 3 Ay Sonra**
T	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.804	0.424	0.211	0.741	0.426	0.211
	Ortanca (Min.-Maks.)	8 (6-10)	6 (0-9)	4 (0-9)	8 (1-10)	6 (0-9)	4 (0-9)
	Tahmini Yan	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	%95 Güven Aralığı						
	Alt Sınır	0.742	0.350	0.160	0.660	0.362	0.165
	Üst Sınır	0.850	0.502	0.276	0.805	0.494	0.270
K	**Marjinal Göreli Etkiler**	0.692	0.510	0.452	0.721	0.427	0.395
	Ortanca (Min.-Maks.)	7 (5-10)	7 (3-8)	6 (3-8.2)	7 (4-10)	6 (3-9)	6 (2-8)
	Tahmini Yan	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	%95 Güven Aralığı						
	Alt Sınır	0.616	0.439	0.381	0.650	0.356	0.330
	Üst Sınır	0.757	0.581	0.525	0.780	0.502	0.465

A: Grup Faktörü, T: Tedavi Grubu, K:Kontrol Grubu

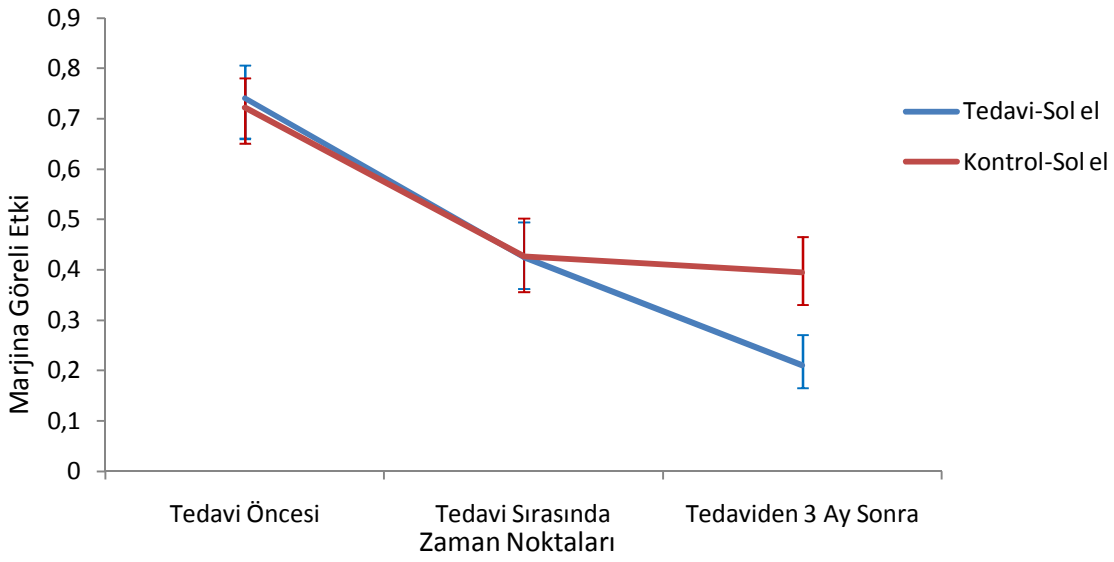
Marjinal göreli etkiler ve onlara ilişkin güven aralıkları Şekil 3.7'de verilmiştir.



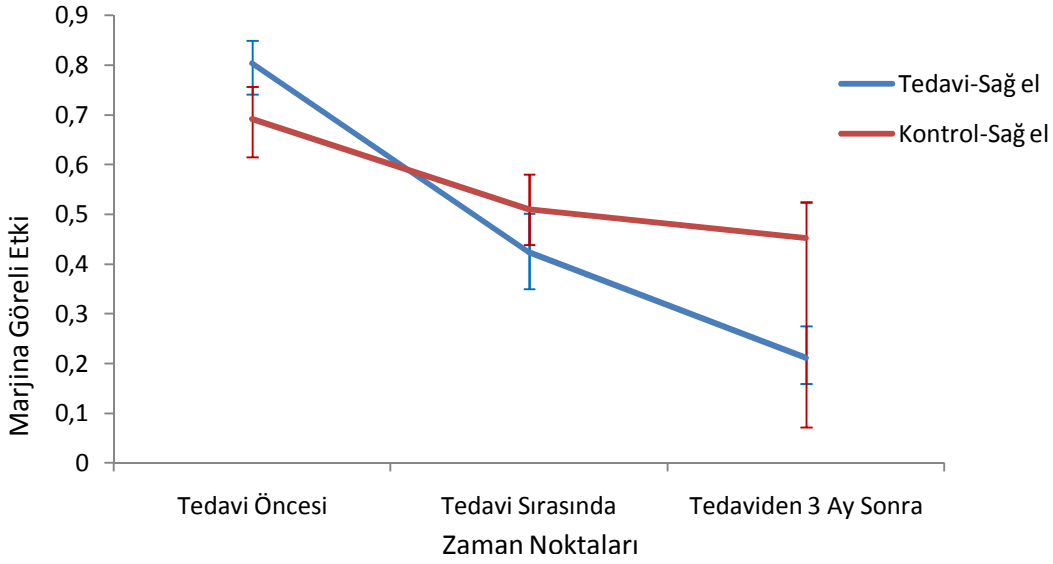
Şekil 3.7. GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına ilişkin marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimleri.

Grup*zaman*alt zaman etkileşimini incelemek için oluşturulan Şekil 3.7'de görüldüğü üzere, tedavi ve kontrol gruplarının zaman faktörünün kategorileri sağ ve sol ellere ait ölçümlerinden oluşan toplam 4 ayrı eğri oluşturulmuştur. Bu 4 ayrı eğrinin hepsinde ilerleyen zaman noktaları boyunca bir düşüş gözlenmektedir. Yine görüldüğü üzere hepsi için tedavi öncesi marjinal göreli etki değerleri birbirine yakınken tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonraki ölçümlerden elde edilen göreli marjinal etkilerde aralarındaki farklar artmış birbirlerinden farklı seyirler izlemişlerdir. İlerleyen zamanla (tedaviye başlanmasının ardından) en yüksek düşüş sağ ele ait tedavi grubunun ölçümlerinde gözlenmiş daha sonra bunu yine tedavi grubunun sol el için alınan ölçümleri izlemiştir. Kontrol grubunda ise ilerleyen zamanla düşüş tedavi grubuna oranla daha az gözlenmiş hatta tedavi sırasında alınan ölçümler ile tedaviden 3 ay sonraki ölçümler arasında bu düşüş net bir şekilde azalmıştır. Sonuç olarak Şekil 3.7'de gözlenen bu değişimler incelendiğinde grup*zaman* alt zaman (ACT) etkileşiminin anlamlı çıkmasının bu 4 eğrinin zamana bağlı olarak farklı seyretmelerinden kaynaklandığı söylenebilir.

Sadece grup ve alt zaman faktörlerinin (AT) anlamlı bulunması ise, zaman faktörü olan (C) sağ ve sol ele ait marjinal göreli etkilerin, tedavi ve kontrol gruplarında ilerleyen zaman noktaları boyunca seyirlerinin gösterildiği Şekil 3.8 ve 3.9'da görsel olarak anlatılmıştır.



Şekil 3.8. GAS ile eşde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına ilişkin sol ele ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimleri.



Şekil 3.9. GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorlarına ilişkin sağ ele ait marjinal göreli etkilerin zamana bağlı değişimleri.

Şekil 3.8 ve 3.9'da sadece grup (tedavi - kontrol) ve alt zaman (tedavi öncesi – tedavi sırasında – tedaviden 3 ay sonra) faktörlerine ait etkileşim incelenirken, zaman faktörünün (sağ – sol el) elimine edilmesi adına önce sol el için tedavi ve kontrol gruplarının zaman noktaları boyunca seyrini gösteren grafik çizilmiş sonra aynı uygulama sol el için gerçekleştirilmiştir. Her iki grafikte de görüldüğü üzere tedavi grubu tedavi öncesinde daha yüksek göreli marjinal etkiye sahipken tedaviden 3 ay sonra kontrol grubundan daha düşük göreli marjinal etkiye sahip bulunmuştur. Kontrol grubunda özellikle ikinci (tedavi sırasında) zaman noktasından itibaren elde edilen göreli marjinal etkilerin düşüşünde bir azalma gözlenmiş ilk iki zaman dilimine göre uyuşukluk şiddeti skorlarındaki azalış iki ve üçüncü zaman noktaları arasında gözlenen düşüşten daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak Şekil 3.8 ve 3.9'a göre, her iki grupta da ilerleyen zamanla GAS ile elde edilen uyuşukluk şiddeti skorları bakımından bir düşüş gözlenmiş ancak tedavinin başlamasıyla ve ardından geçen sürede bu düşüşlerin gruplara göre seyirleri farklılık göstermiştir.

4. TARTIŞMA

Uygulamalı bilim dallarında yapılan araştırmaların çoğunda, tekrarlı ölçüm içeren çalışma tasarımları kullanılır. Tekrarlı ölçümler, aynı denekten farklı zaman noktalarında ya da farklı koşullarda gözlemlerin alınması ile oluşur ve "uzunlamasına veriler" olarak da adlandırılır. Bu durumda, "uzunlamasına veriler", "tekrarlı ölçümler" in özel bir hali olarak değerlendirilebilir. Uzunlamasına verilerin kullanıldığı çalışmalarda, zamana bağlı ölçümlerin yanı sıra bağımsız grup faktörü/faktörleri de olabilir. Bağımsız grup faktörlerinin ve zamana bağlı ölçümlerin kendi içinde alt bölümlere ayrılması ile çalışma tasarımları, buna bağlı olarak da kullanılacak analiz yöntemleri değişir.

Farklı faktöriyel denemelere ait tasarımların kullanıldığı bu çalışmada ilk olarak, LD_F1 tasarımı ele alınmış ve bu tasarım için 2. bölümde ayrıntılı olarak açıklanmış olan BSŞS verileri kullanılmıştır. Grup faktörünün bulunmadığı tasarımda tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde edilen verilerin zamana bağlı değişimleri incelenmiştir. Zamana bağlı değişimin anlamlı bulunduğu örnekte ATİ; 115.87 ve buna ilişkin p değeri < 0.001 bulunmuştur. Daha sonra ikili olarak ele alınan zaman noktaları arasında aynı tasarıma ait makro çalıştırılmış ve tedavi öncesi-tedavi sırası, tedavi öncesi-tedaviden 3 ay sonra ve tedavi sırası-tedaviden 3 ay sonraki skorlar arasında hesaplanan Hotelling T^2 istatistikleri sırasıyla; -11.23,-12.20 ve -6.64 hesaplanmıştır. Bu istatistiklere ilişkin p değerleri de yine <0.001 olarak bulunmuştur. Özetle, grup faktörünün olmadığı bu tasarım için toplam 59 hastaya ait BSŞS skorları zaman ilerledikçe değişim göstermiştir. Bulgular kısmındaki ilgili çizelgeler incelendiğinde zamana bağlı değişimin hastalığa ait semptomlardaki şiddetin azaldığı yönünde olduğu görülmektedir.

İkinci olarak F1_LD_F1 tasarımı ele alınmış ve analiz için, DEİ verileri kullanılmıştır. Bu veri setinde, tedavi ve kontrol olmak üzere iki grup (Faktör A) ve zamana bağlı üç tekrar bulunmaktadır. Zamana bağlı ölçümler yine, tedavi öncesi,

tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde edilmiştir. A (grup) için hesaplanan ANOVA tipi istatistik (ATİ); 5.916, T (zaman) için hesaplanan ATİ; 68.383 ve AT (grup*zaman) etkileşimi için hesaplanan ATİ; 17.392 olarak elde edilmiş ve bu istatistiklere göre elde edilen p değerleri sırasıyla; 0.018, <0.001, <0.001 olarak bulunmuştur.

LD_F2 tasarımı için, ağrı şiddetinin Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirilmesinden elde edilen veriler kullanılmıştır. Bu veri setinde, aynı hastanın sağ ve sol ellerinden elde edilen (C faktörü), zamana bağlı üç tekrar (T faktörü) bulunurken, grup faktörü bulunmamaktadır. Zamana bağlı ölçümler, aynı hastanın sağ ve sol elinden; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra elde edilmiştir. Analiz sonuçlarının kapsamlı olarak açıklandığı bulgular kısmından da görüleceği üzere, C (zaman) için hesaplanan ATİ; 0.104, T (alt zaman) için hesaplanan ATİ; 108.010 ve CT (zaman*alt zaman) etkileşimi için hesaplanan ATİ; 1.488 olarak gözlenmiştir. Elde edilen bu istatistiklere ilişkin p değerleri sırasıyla; 0.746, <0.001, 0.226 bulunmuştur.

Bir diğer tasarım örneği olan, F2_ LD_F1 tasarımı için, fonksiyonel kapasitenin Boston Fonksiyonel Semptom Skalası (BFSS) ile değerlendirilmesinden elde edilen veriler kullanılmıştır. Bu veri setinde grup faktörü (A) olarak kontrol ve tedavi, alt grup faktörü (B) olarak da kategorik hale getirilmiş yaş değişkeni kullanılmıştır. Yaş değişkenine ait gruplar oluşturulurken, 53 yaş sınırı kesim noktası olarak alınmış, 53 yaş ve altındakiler bir grupta, 53 yaşın üzerindekiler de bir diğer grupta toplanmıştır. Zamana bağlı ölçümler, tüm diğer tasarım örneklerinde olduğu gibi, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere 3 ayrı zaman noktasından elde edilmiştir.

Analiz sonucunda, A (grup), B (alt grup), T (zaman), AB (grup*alt grup etkileşimi), AT (grup*zaman etkileşimi), BT (alt grup*zaman etkileşimi), ABT (grup*alt grup*zaman etkileşimi) için hesaplanan ATİ'ler sırasıyla; 21.274, 0.755, 94.696, 3.436, 10.272, 0.820 ve 0.433 olarak kaydedilmiştir. Kaydedilen bu istatistiklere

göre hesaplanmış p değerleri de sırasıyla; <0.001, 0.784, <0.001, 0.070, <0.001, 0.428, 0.626 olarak gözleniştir.

Son olarak ele alınan F1_LD_F2 tasarımı için, uyuşukluk şiddetinin Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirilmesinden elde edilen veriler kullanılacaktır. Bu veri setinde, tedavi ve kontrol hasta gruplarında (A faktörü), aynı hastanın sağ ve sol elinden (C faktörü) elde edilen, zamana bağlı üç tekrar bulunmaktadır. Zamana bağlı ölçümler, aynı hastanın sağ ve sol elinden; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonra (T faktörü) elde edilmiştir.

A (Grup), C (Zaman), T (Alt zaman), AC (Grup*Zaman etkileşimi), AT (Grup*Alt zaman etkileşimi), CT (Zaman*Alt zaman etkileşimi) ve ACT (Grup*Zaman*Alt zaman etkileşimi) için hesaplanan ATİ'ler sırasıyla; 2.903, 1.939, 129.31, 0.178, 13.655, 0.240 ve 1.553 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu istatistiklere ilişkin p değerleri de sırasıyla; 0.088, 0.163, <0.001, 0.672, <0.001, 0.729, 0.024 olarak gözlenmiştir. Elde edilen ATİ lere ilişkin p değerleri yorumlandığında 0.05'lik anlamlılık düzeyine göre, sadece A (grup), AT (grup*alt zaman) ve ACT (grup*zaman*alt zaman) etkileri anlamlı bulunmuştur.

Çalışmada, denek sayısı göz önünde bulundurularak, uygun olan, "Anova Tipi İstatistik (ATİ)" kullanılmıştır (Brunner ve Puri, 2001; Shah ve Madden, 2004). ANOVA, karşılaştırılan grupların dağılımlarının aynı olduklarını varsayar ve yokluk hipotezinde grupların ortalamalarının eşit olup olmadıklarını test eder. ATİ de, karşılaştırılan grupların dağılımlarının aynı olduğunu ve göreli deneme etkilerinin eşit olup olmadığını test eder. Göreli deneme etkisi, çalışmanın bir grubundaki deneklerin, tüm diğer deneklerle karşılaştırıldıklarında, bağımlı değişken skorlarının, daha düşük ya da daha yüksek olması eğilimidir (Robust yöntemler). Göreli deneme etkileri, 0 ile 1 arasında değişir (yokluk hipotezi doğruysa, tüm grupların göreli deneme etkisi 0,50 olur).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Klasik parametrik yöntemler belirli varsayımlara dayanmaktadır. Bu varsayımların en önemlilerinden biri normal dağılım varsayımı, diğeri de, populasyon varyanslarının eşitliğidir, bu aynı zamanda varyansların homojenliği olarak da bilinir. Bu iki varsayımında pratikte sağlanması çok zaman mümkün olmamaktadır.

Klasik parametrik yöntemler gibi, klasik parametrik olmayan yöntemler de, 1960 lardan önce geliştirilmiştir. Bu yüzden pek çok kısıtlılıkları vardır. Örneğin, klasik parametrik olmayan istatistikler, varyansları eşit olmayan veri setleri için güçlü değillerdir (Lix et al., 1996; Sawilowsky, 1990). Klasik parametrik olmayan yöntemlere ait bir diğer önemli kısıt da, faktöriyel tasarımlar için değil sadece basit tek yönlü tasarımlar uygun olmalarıdır.

Yukarıda belirtilen bu kısıtlılıkların aşılması bakımından Brunner ve arkadaşları tarafından geliştirilen parametrik olmayan ve faktöriyel denemelerde kullanılan bu tasarımlar, bahsi geçen sorunlara bağlı olmaksızın çalışırlar. Ülkemizde sağlık alanında yapılan çalışmalarda sıkça rastlanılmayan bu tasarımlar zamanla aranılan ve çok kullanılan yöntemler arasına gireceklerdir.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında anlatılan yönteme ait tasarımların uygulamalı alanlarda kullanılmaları adına bir takım avantajları mevcuttur. Bunlar;

Sürekli, kesikli sıralı kategorik ve dikotom verilere uygulanabilirler.

- Sapan değerlere karşı güçlüdürler.
- Veriye uygulanan monoton dönüşümlerle sonuçlar değişmez.
- Veri setinde kayıp veri olması durumunda da analiz gerçekleştirilebilir.
- Bazı deneme gruplarında değişkenliğin olmaması durumu sorun olmaz.
- Küçük örnek çapları için de oldukça kesin sonuçlar verirler.

Bununla birlikte, bu tasarımlara ait bir eksiklikten de bahsetmek gerekirse, eksik gözlem durumlarında analizler gerçekleştirilebilse dahi, elde edilen göreli etkilere ait güven aralıkları hesaplanamamaktadır. Böylesi durumlarda, sonuçların yorumlanması ve kolay anlaşılabilmesi adına sorunlar oluşabilmektedir. Özellikle farklılığın anlamlı bulunduğu durumlarda, farklılığı oluşturan grup ya da zaman kategorilerinin anlaşılması bakımından zorluk yaşanabilmektedir. Bu anlamda, bu tez kapsamında değinilmeyen eksik gözlem sorunları ve bu sorunların çözümüne yönelik stratejilerin kullanılması gerekmektedir.

ÖZET

Faktöriyel Tasarımlarda Uzunlamasına Veriler İçin Parametrik Olmayan Analiz

Bu yüksek lisans tezinde, faktöriyel deneme düzenlerinde verilerin zamana bağlı olarak tekrarlı ölçümler biçiminde toplandığı uzunlamasına (Longitudinal) çalışmalar için, normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda, yararlanılacak parametrik olmayan analiz yöntemleri incelenecektir.

Uzunlamasına verilerin analizinde parametrik yöntemler oldukça yaygın olarak kullanılsa da bu yöntemlerin kullanımı, belirli varsayımların (normallik varsayımı, varyansların homojenliği vs.) sağlanmasına bağlıdır. Son yıllarda bu nedenle parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı verilerde birden çok faktörün etkisini incelemek üzere parametrik olmayan yöntemler geliştirilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında, uzunlamasına verilerin analizinde Brunner ve arkadaşları tarafından geliştirilen parametrik olmayan yöntemler tanıtılmıştır. İlk olarak, kullanılacak yöntemlerin temelini oluşturan parametrik olmayan marjinal model tanıtılmıştır. Uzunlamasına verilerin parametrik olmayan yöntemlerle analizinde, parametre tahminlerinin elde edilmesinde ve test edilmek istenen hipotezlerin oluşturulmasında marjinal dağılımlar kullanılır. Bu amaçla öncelikli olarak analizlerde kullanılacak temel gösterimler, dağılım fonksiyonları ve marjinal dağılım kavramlarından bahsedilmiş, daha sonra parametrik olmayan marjinal model tanımı yapılmıştır. En son bölümde ise parametrik olmayan bu yöntemlerin kullanımı sağlık alanından elde edilmiş bir veri seti üzerinde gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Parametrik Olmayan Yöntemler, Tekrarlı Ölçümler, Uzunlamasına Çalışmalar.

SUMMARY

Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments

The aim of this study was to investigate the non-parametric analysis of longitudinal data in factorial experiments, when normality assumption and/or homogeneity of variances are not met.

Parametric analysis of longitudinal data is common in use. However, some specific assumptions (normality, homogeneity of variances, etc.) must be met to use these parametric solutions.

In the content of this thesis, non-parametric methods those were developed by Brunner et al.(2002) were introduced. For this purpose, firstly, the non-parametric marginal model which forms the basis of the methods used in this study was presented. While analyzing longitudinal data in factorial experiments via non-parametric methods, marginal distributions are used for parameter estimations and setting statistical hypothesis. Before presenting marginal model, essential basic notations, distribution functions and the concept of marginal distributions were denoted. Finally, implementation of these non-parametric methods to a data set from a health study was done.

Key Words: Longitudinal Studies, Nonparametric Methods, Repeated Measures.

KAYNAKLAR

AGRESTI, A. (1983). Testing Marginal Homogeneity for Ordinal Categorical Variables, *Biometrics*, **39**:505-510.

AKRITAS, M.G., ARNOLD, S.F. (1994). Fully nonparametric hypotheses for factorial designs I:Multivariate repeated measures designs. *Journal of the American Statistical Association*, **89**:336-343.

AKRITAS, M.G., ARNOLD, S.F., BRUNNER, E. (1997). Nonparametric hypotheses and rank statistics for unbalanced factorial designs, *Journal of the American Statistical Association*, **92**:258-265.

AKRITAS, M.G., BRUNNER, E. (1997). A unified approach to ranks tests in mixed models, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **61**:249-277.

BOX, G.E.P. (1954). Some theorems on quadratic forms applied in the study of analysis of variance problems, I. Effect of inequality of variance in the one-way classification, *Annals of Mathematical Statistics*, **25**:290-302.

BRUNNER, E., DENKER, M. (1994). Rank statistics under dependent observations and applications to factorial designs, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **42**:353-378.

BRUNNER, E., DOMHOF, S., LANGER, F. (2002). Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments, John Wiley & Sons, New York.

BRUNNER, E., MUNZEL, U., PURI, M.L. (1999). Rank-Score Tests in Factorial Designs with Repeated Measures, *Journal of Multivariate Analysis,* **70**:286-317.

BRUNNER, E., NEUMANN, N. (1982). Rank Tests for Correlated Random Variables, *Biometrical Journal*, **24**:373-389.

CONOVER, W.J., IMAN, R.L. (1981). Rank transformation as a bridge between parametric and nonparametric statistics (with discussion), *American Statistician* **35**:124-133.

CROWDER, M.J., HAND, D.J. (1990). Analysis of Repeated Measures, Chapman and Hall, London.

DAVIDIAN, M. (2007). Applied longitudinal data analysis. Erişim: [http://www.stat.ncsu.edu/people/davidian/st732/]. Erişim Tarihi: 01.09.2009.

DIGGLE, P.J., LIANG, K.Y., ZEGER, S.L. (1994).Analysis of longitudinal data, Oxford Statistical Science Series No:13, Oxford University Press, Oxford.

FAHOOME, G., SAWILOWSKY, S.S. (2000). Review of twenty nonparametric statistics and their large sample approximations. Erişim: [http://www.eric.ed.gov/ERICWebPortal/contentdelivery/servlet/ERICServlet?acno=ED441031]. Erişim tarihi: 01.04.2010.

GAO, O.H., HOLMEN, B.A., NIEMEIER, D.A. (2005). Nonparametric factorial analysis of daily weigh-in-motion traffic: implications fort the ozone " weekend effect" in Southern California, *Atmospheric Environment,* **39**:1669 - 1682.

GOVINDARAJULU, Z. (1975). Robustness of Mann-Whitney-Wilcoxon test to dependence in the variables, *Studia Scientiarum Mathematicarum Hu*ngarica, **10**:39-45.

HALLIN, M., PURI, M.L. (1988). Optimal rank-based procedures for time series analysis: Testing an ARMA model against other ARMA models, *Annals of Statistics,* **16**:402-432.

HALLIN, M., PURI, M.L. (1994). Aligned rank tests for linear models with autocorrelated error terms, *Journal of Multivariate Analysis*, **50**:175-237.

HAND,D., CROWDER, M. (1996). Practical Longitudinal Data Analysis, Chapman and Hall, London.

HOLLANDER, M., PLEDGER, G., LIN, P.E. (1974). Robustness of the Wilcoxon test to a certain dependency between samples. *Annals of Statistics*, **2**:177-181.

KRUSKAL, W.H. (1952). A nonparametric test for the several sample problems, *Annals of Mathematical Statistics*, **23**:525-540.

LINDSEY, J.K. (1993). Models for Repeated Measurements, *Oxford Statistical Science Series* No:10, Oxford University Press, Oxford.

LIX, L.M., KESELMAN, J.C., KESELMAN, H.J. (1996). Consequences of assumption violations revisited: A quantitive review of alternatives to one-way analysis of variance " F " test. *Review of Educational Research*, **66**:579-619.

MUNZEL, U. (1999). Linear rank score statistics when ties are present, *Statistics and Probability Letters*, **41**:389-395.

OLSON, C.L. (1974). Comparative robustness of six tests in multivariate analysis, *Journal of the American Statistical Association*, **69**:894-908.

RAO, C.R. (1973). Linear Statistical Inference and Its Applications, Secons Edition, Wiley, New York.

RENCHER, A. C. (1995). Methods of Multivariate Analysis, Wiley, New York.

RUYMGAART, F.H. (1980). A unified approach to the asymptotic distribution theory of certain midrank statistics. In: Statistique non Parametrique Asymptotique, 1-18, J.P. Raoult (Ed.), Lecture Notes on Mathematics, No: 821, Springer, Berlin.

SATTERWAITE, F.E. (1946). An approximate distrubition of estimates of variance components, *Biometrics,* **20**:110-114.

SAWILOWSKY, S.S. (1990). Nonparametric tests of interaction in experimental design. *Review of Educational Research*, **60**:91-126.

SHAH, D.A., MADDEN, L.V. (2004). Nonparametric analysis of ordinal data in design factorial experiments. *Phytopathology*, **94**: 33-43.

THOMPSON, G.L. (1990). Asymptotic Distribution of Rank Statistics Under Dependencies Measures Designs, *Journal of the American Statistical Association*, **33**:410-419.

THOMPSON, G.L. (1991). A Unified Approach to Rank Tests of Multivariate and Repeated with Multivariate Applications, *Journal of Multivariate Analysis*, **33**: 183-211.

TOOTHAKER, L.E., NEWMAN, D. (1994). Nonparametric competitors to the two-way ANOVA. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, **19**:237-273.

WELCH, B.L. (1951). On the comparison of several mean values, *Biometrika*, **38**: 330-336.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı:	Can
Soyadı:	ATEŞ
Doğum yeri ve tarihi:	Ordu – 08/06/1978
Uyruğu:	T.C.
Medeni durumu:	Evli
Askerlik durumu:	Yaptı
İletişim adresi ve telefonu:	Berçin Sok. no:30/6 A. Eğlence - Etlik Ankara Tel: 0 532 543 42 83

II- Eğitimi

Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Zootekni AD. (2004) Ankara Üniversitesi Biyoistatistik AD. (2006-)
Lisans	Ankara Üniversitesi Ziraat Fak. Zootekni Bölümü / 2001
Yabancı dili:	İngilizce

III- Ünvanları

Araş Gör. – Ankara Üniversitesi Biyoistatistik AD. [35. Madde (2006-)]

IV- Meslek Deneyimi

Araş Gör.- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoistatistik AD. (2006-2007)

Araş Gör. – Ankara Üniversitesi Biyoistatistik AD. [35. Madde (2007-)]

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

IBS (The International Biometric Society)

Biyoistatistik Derneği

IACSIT (International Association of Computer Science and Information Technology)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Faktöriyel Denemeler

Tekrarlı Ölçümler

Kümelenmiş Veri Yapıları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Özçakar Z.B., Yalçınkaya F., Altas B., Ergün H., Kendirli T., Ateş C., Elhan A.H.,Ekim M. : Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. Pediatric Nephrology 2009; DOI 10.1007/s00467-009-1158-1 (B).

Genç Y., Öztuna D., Yüksel S., Ateş C.: An overview of closed form methods fort he analysis of clustered data. Applied Statistics 2009, 20-23 September 2009, Ribno (Bled), Slovenia.

Ateş C., Öztuna D., Genç Y.: The Use of Intraclass Correlation Coefficient in Different Experimental Designs. 5th Conference of the Eastern Mediterranean Region of the International Biometric Society, 10-14 May 2009, İstanbul, Turkey.

Ateş C., Öztuna D., Genç Y.: Sağlık Araştırmalarında Sınıf içi Korelasyon Katsayısının Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Biostat 2009; 1(2): 59-64.

Boysan M., Beşiroğlu L., Kalafat T., Kağan M., Ateş C.: Üniversite Öğrencilerinde İşlevsel Olmayan Kişilerarası Şemaların Obsesif Kompulsif ve Disosiyetif Belirtilerle İlişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47:9-14.

Ateş C., Genç Y., Öztuna Y.: Uzunlamasına Verilerin Parametrik Olmayan Yöntemlerle Analizi ve Bir Uygulama. 28 Haziran - 1 Temmuz 12. Ulusal Biyoistatistik Kongresi sözlü bildiri sunumu, 2010.