

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

284568

**ANTİBİYOTİK DUYARLIK TESTLERİNDE
2k. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY
MODELLERİNİN KULLANILMASI
VE
SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

BİYOİSTATİSTİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

ÜLKÜ ERAS

ANKARA — 1982

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

ANTİBİYOTİK DUYARLIK TESTLERİNDE
2k. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY
MODELLERİNİN KULLANILMASI
VE
SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

BİYOİSTATİSTİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

ÜLKÜ ERAS

Rehber Öğretim Üyesi : Doç. Dr. Kadir Sumbuloğlu

ANKARA - 1982

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ

1. GENEL BİLGİLER	
1.1. Biyolojik Deneyler	1
1.2. Biyolojik Deney Modelleri	2
1.3. Antibiyotik Duyarlık Testleri	4
1.4. Biyolojik Deneylerde İstatistikçinin Rolü	7
2. AMAÇ	7

MATARYEL VE YÖNTEM

1. ARAŞTIRMANIN YERİ	9
2. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ	9
2.1. Araştırmada Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri	10
2.2. Araştırmada Kullanılan Malzemelerin Hazırlanması ve Tatbiki	11
2.2.1. Besiyerinin Terkibi ve Hazırlanması	11
2.2.2. Antibiyotik Dilüsyonlarının Hazırlanması	12
2.2.3. Petri Kutularındaki Oyukların Hazırlanması	13
2.2.4. Antibiyotik Dilüsyonlarının Tatbiki	17
2.2.5. Hazırlanan Petri Kutularının İnkübatör İçerisine Sıralanışı	18
2.2.6. İnkübasyon Sonunda Petri Kutularında Oluşan Zone-Çaplarının Ölçülmesi ve Tabloların Hazırlanması	18
2.3. Sonuçların İstatistik Analizleri	20

BULGULAR

1. TF. 74 DENEYİ	21
2. 4. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELLERİ	21
2.1. 4.N _B Deneyi	21
2.2. 4.N _C Deneyi	23
3. 6. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELLERİ	25
3.1. 6.N _A Deneyi	25
3.2. 6.N _B Deneyi	27
4. 8. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELİ	29
5. SOYUTLANMIŞ 4. VE 6. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELLERİ	32
5.1. 4.Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelleri	32
5.1.1. 6.N _A dan Soyutlanan 4.N. Deneyleri	32
5.1.1.1. 4.N _{A1} Deneyi	32
5.1.1.2. 4.N _{B1} Deneyi	34
5.1.2. 6.N _B den Soyutlanan 4.N. Deneyleri	36
5.1.2.1. 4.N _B Deneyi	36
5.1.2.2. 4.N _{C2} Deneyi	38
5.1.3. 8.N. dan Soyutlanan 4.N. Deneyleri	40
5.1.3.1. 4.N _{A3} Deneyi	40
5.1.3.2. 4.N _{B3} Deneyi	42
5.1.3.3. 4.N _{C3} Deneyi	44
5.2. 6.Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelleri	46
5.2.1. 6.N _{A1} Deneyi	46
5.2.2. 6.N _{B1} Deneyi	48

TARTIŞMA

A. DENEYSSEL HATALAR	52
B. VARYANS ANALİZLERİ	53
1. Preparatlar Arası Varyasyon (L_p)	56
2. Regresyona Uyum (L_1)	56
3. Paralellik (L_1')	58
4. Quadratik Eğim (L_2) ve Quadratiklikten Sapma (L_2')	58
5. Qubik Eğim (L_3) ve Qubiklikten Sapma (L_3')	59

SONUÇLAR	62
----------	----

ÖZET	64
------	----

KAYNAKÇA	I
----------	---

EKLER

EK-I ORTHOGONAL CONTRAST KATSAYILARI	III
EK-II VARYANS ANALİZLERİ VE POTANS TAHMİNLERİNDE KULLANILAN SEMBOLLER	IV
EK-III VARYANS ANALİZLERİ VE POTANS TAHMİNLERİNDE KULLANILAN FORMÜLLER	VI

G İ R İ Ő

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Biyolojik Deneyler

Herhangi bir canlı organizmaya uygulanan bir uyarımı (stimulus) içeren biyolojik deneyler; uygulanan bu maddeye (uyarıma) karşı organizmanın verdiği cevap (tepki-responce) yardımıyla, o maddenin yapısını, özelliğini ve gücünü (potency) tahmin etme yöntemleridir¹.

Biyolojik deneylerin bilinen tarihi, 19. yüzyıl başlarında Ehrlich'in difteri antitoksininin standardizasyonu araştırmalarıyla başlar. Ancak, 1920-1925 yıllarında insülinin standardizasyonu için yapılan ilk girişimlere kadar, deneylerden elde edilen sonuçların güvenilirliğine ait hiç bir belirleme yoktur¹.

Biyolojik deneylerde başlıca üç unsur vardır :

- a) Canlı organizma (Bir hayvan, bir bitki veya bir bakteriyel doku olabilir.)
- b) Uyarıcı (Bir vitamin, bir ilâç v.b. olabilir.)
- c) Cevap (Ölçümle belirtilebildiği gibi -nicel- sayımlada belirtilebilir -nitel.)

Cevap genellikle standart uyarıcı ile test edilen uyarıcının karşılaştırılması suretiyle tahmin edilir. Bir biyolojik deneyde standart uyarıcı olmazsa, deney sadece bilinmeyenler arasında bir karşılaştırma şeması durumuna gelir ve çok az değeri olur¹.

Biyolojik deney tipleri ;

1. Dolaysız (direkt) deneyler
2. Dolaylı (İndirekt) deneyler olmak üzere ikiye ayrılır.

Standart ve test preparatının belirli bir cevabı ortaya çıkarmaya yeterli dozunun bulunması direkt deneyin prensibidir. Bu iki doz (standart ve test) arasındaki oran test preparatının standart preparata göre potansını belirler¹.

1.2. Biyolojik Deney Modelleri

Biyolojik deneylerde uyarıcı - cevap ilişkilerinin doğrusal olması önem kazanır, doğrusallık dolayısıyla doğrusal regresyon modelleri eskiden beri uygulanan ve halen de çok geniş bir uygulama sahası olan modellerdir. Biyolojik deneylerde uyarıcının gücü, standart uyarıcı ile test edilen uyarıcının karşılaştırılması suretiyle tahmin edildiğine göre deney modellerinin düzenlenmesinde simetriklik ve paralellik büyük önem taşır^{1,4}.

Finney'in (1952), k. NOKTA DENEYLERİ diye adlandırdığı paralel doğru deney modellerinde standart ve test sonuçlarının paralel olabilmesi için deneyde kullanılan uyarıcıda benzerlik şartı gereklidir¹. Örneğin, standart tetracycline'e karşı kanamycin'i test etmek bu modellerde aranan benzerlik şartını bozabilir.

Paralel doğru deney modelleri genel olarak;

- Simetrik Modeller
- Simetrik Olmayan Modeller

olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Simetrik paralel doğru deney modellerine 2k. NOKTA DENEY-

LERİ (Finney, 1952) denilir. Bu tür deneylerde bilinen bir standart preparatın dozlarına karşı, etkinliği bilinmeyen bir test preparatı incelenir ya da standart preparatın dozları yar-dımıyla test preparatının ideal dozu tahmin edilir. Ancak her iki tahminde de her preparat ayrı ayrı fakat eşit sayıda orga-nizmaya uygulanır.

Simetrik olmayan paralel doğru deney modellerinde ise yukarıdaki şart aranmaz. Emmens (1948), " sadece çok bilgi ge-rektirdiği için değil aynı zamanda aritmetik işlemler açısın-dan da can sıkıcı " olduğunu ileri sürerek simetrik olmayan bir modeli kötü şekilde planlanmış bir model olarak nitelemiş-tir^{1,3}. Bununla beraber simetrik olmayan modellerden her za-man kaçınmak olanaksızdır. Bazen simetrik bir model, simetrik olmayan bir modele dönüşebilir veya verilerin yetersizliği mo-delini simetrik olmayan bir modele dönüştürmeye zorlayabilir.

2k. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELLERİ ' nde her preparat için "k" seviyede doz bulunur. Ardışık dozlardan birinin diğerine oranına "D" dersek $D > 1$ olmalıdır. Her seviye-deki doz "n" sayıda deneğe uygulanır. Toplam denek sayısı $N = 2nk$ ' dir. Deneyde kullanılan doz miktarları, gerek test gerekse standart preparat için aynı olmalıdır.

En basit 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modeli 4. NOKTA deneyidir. Bu deneyde, her preparatın (standart ve test preparatları) biri alçak diğeri yüksek olmak üzere iki seviyede dozu kullanılır. Ancak, bazı durumlarda iki seviyeli doz kullanımı yetersiz kalmaktadır. $k > 4$ olması hallerinde ise bir takım karmaşıklıklar ve güçlükler çıkmakta, deneysel hata büyümekte, bu da deneyin güvenilirliğini azaltmaktadır¹.

1.3. Antibiyotik Duyarlık Testleri

Antibiyotikler, genellikle enfeksiyona yol açmayan, saprofit (çürümüş organik maddelerle beslenen bitkisel organizma) yaşayan bazı mantarların daha çok kendi yaşantılarının süregelmesini sağlamak, yaşam ortamlarını başka organizmalarla ortaklaşa kullanmamak amacıyla içlerinde yapıp ortama verdikleri ve bir çok organizmanın yaşaması olanağını kaldıran kimyasal maddeler veya bunların aynı ya da benzeri sentetik maddelerdir⁵.

Mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları farklıdır. Bu nedenle, herhangi bir hastalığa karşı kullanılacak antibiyotikler arasında en etkili olanın belirlenmesi gerekir. Bu belirleme ise antibiyotik duyarlık testleri ile yapılmaktadır⁶.

Test edilen bir antibiyotiğin duyarlılığı; kendisine uygulanan mikroorganizmanın gelişmesini inhibe eden (durduran-önlleyen) dozunun, aynı cins standart antibiyotiğin dozu ile karşılaştırılarak saptanır⁷.

Antibiyotik duyarlık tekniklerinde kesin bir standartlaşmanın olmaması ve her laboratuvarın kendisine özgü bir yol kullanması nedeni ile sonuçlar arasında çok farklı durumlar ortaya çıkmaktadır.

Antibiyotik duyarlık testleri ya in-vivo (canlı üzerinde) ya da in-vitro (canlı vücut dışında, laboratuvarda) olarak yapılır⁶.

Laboratuvarlarda yürütülen in-vitro antibiyotik duyarlık testleri ise ;

- a) Disk Difüzyon (sızma)
- b) Tüp Dilüsyon (sulandırma)

yöntemleri ile yapılır.

Disk difüzyon yöntemi, ya özel cam veya porselen silindirlere ya da oyuklara doldurulmuş veya kağıt disklere emdirilmiş çeşitli konsantrasyonlardaki antibiyotiğin bakteri ekilmiş petri kutularına yerleştirilmesi ve bu antibiyotiğin katı besi yerine difüzyonunu sağlamak suretiyle direncin saptanmasıdır. Uygun inkübasyon süresi sonunda antibakteriyel diskin etrafında gözle görülebilen önlenim bölgesinin incelenmesi ile ilaca olan duyarlık değerlendirilmektedir⁶.

Tüp dilüsyon yöntemi ise, bakteriyi sıvı veya katı besiyerindeki bir antibiyotiğin değişik konsantrasyonları üzerine ekerek üreme durumunu saptamaktır⁶.

Tüp dilüsyon yönteminin, bilimsel olmasına rağmen, pahalılığı ve uzun zamanda yapılabilmesi, rutin laboratuvarlarda daha kolay uygulanan ve ekonomik olan disk difüzyon yöntemine öncelik kazandırmaktadır^{5,12}.

Ancak bütün bu bilimsellik ve öncelik iddialarına rağmen gerek disk difüzyon gerekse tüp dilüsyon yöntemleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılarak, geçerlilik ve bilimsellikleri üzerinde tartışılmaktadır^{5,12}.

Bugün, özellikle üniversiter kuruluşlarda ve bilimsel araştırmalarda biyolojik miktar tayininin (antibiyotik duyarlık testlerinin) Bauer-Kirby yöntemine göre yapılması önerilmektedir. Bu yöntemde, inkübasyon sonucunda elde edilen üreme sahalarının çapları (zone-çapı) ölçülmekte, elde edilen sonuçlar

Dirençli-Az duyarlı-Duyarlı olarak yorumlanan standart sonuçlarla karşılaştırılmaktadır^{6,13,14,21}.

Türkiyedeki rutin deneylerde ise çoğunlukla TF 74 (S.S.Y.B. Zeyil : 43, 1974) yöntemi kullanılmaktadır⁷.

Ancak, antibiyotik duyarlık testlerinin çok uzun süreden beri (1840 yılından bu yana) uygulanır olmasına rağmen gerek disk difüzyon gerekse tüp dilüsyon yönteminde bugüne dek standartlaşmış bir teknik yoktur⁶.

1967 yılında Beaney ve arkadaşları, o tarihte en yaygın yöntem olan " disk difüzyon " yöntemine göre, 73 laboratuvarında ayrı ayrı yaptırdukları bir antibiyotik duyarlık testinde çok farklı sonuçlar elde ettiklerini ileri sürerek, kabul edilmiş standart bir teknik ya da yöntemin olmadığına işaret etmişlerdir¹⁵.

Beer ve Sherwood¹⁶, antibiyotik deneylerinde potans yüzdesini saptamak üzere 3. ve 4. NOKTA deney düzenlerini kullanmışlardır.

Pugsley (1946)¹⁷, potans tahminlerinde Irwin ve Bliss-Mark'ın yöntemlerini tartışmış, kullandığı dozlara ve aldığı cevaplara logaritmik transformasyon uygulayarak doz-cevap ilişkisine doğrusallık boyutunu getirmiştir.

Knudsen¹⁸, penicillin deneylerinde 4. NOKTA deney düzenlerini kullanarak cevap (responce) eğrisinin doz yüzeyinin sabit bir fonksiyonu olduğunu araştırmıştır. Yine Knudsen¹⁹, bir başka penicillin deneyinde potans (potency) tahminini basit istatistik yöntemlerle saptamaya çalışmıştır.

Veronica M. Esser ve Don E. Elefson (1970)¹⁴, sadece yük-

sek potans diskleri kullanarak Bauer-Kirby metodunu değerlendirmeye çalışmışlardır. Sonuçta, buzdolabında günlerce bekletilmiş mikroorganizmalarla yapılan deneylerde, zone-çaplarının etkilenmediğini saptamışlardır.

Elsie Tarcza ve arkadaşı²⁰, 1978 yılında yaptıkları antibiyotik duyarlık testlerinde, 6. NOKTA deney düzenlerinden faydalanarak, log-potans ve yüzde-potans tahminleri üzerinde araştırmalar yapmışlardır.

1.4. Biyolojik Deneylerde İstatistikçinin Rolü

Biyolojik deneylerde istatistikçinin rolü çok büyüktür.

İstatistikçi ;

- a) Deneyde kullanılacak genel istatistiksel ilkeleri belirlemelidir,
- b) Mevcut bilgiler ışığında en kullanılışlı ve en güvenilir sonuçları verebilecek deneysel modeller (designs) kurmalıdır,
- c) Deney sonucunda elde edilen verileri, en iyi biçimde analiz etmelidir.

Deney modeli ile sonuçların analizi arasındaki son derece yakın ilişki istatistikçiyi deneysel model hakkında görüş belirtmeye zorlar ve bu onun en önemli işlevi olarak görülür¹⁻².

2. AMAÇ

Hastalık tedavilerinde önemli bir yer tutan antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların direnç göstermesi sorunu, antibiyotik duyarlık testleri ile ortadan kaldırılmış gibi görünmekte ise de bu sefer yapılan testlerin geçerliliği yeni bir tartışma ortamı ve sorunu yaratmıştır.

Antibiyotik duyarlık testlerinde ;

- a) 2k. NOKTA (k = 2,3 ve 4) Simetrik Paralel Doğru deney modellerinin kullanılması,
- b) Kullanılan bu farklı deney modellerinin sonuçlara etkisi,
- c) Bu modellerin istatistiki geçerliliklerinin tartışılması,
- d) En uygun 2k. NOKTA Simetrik Paralel Doğru Deney Modelinin saptanması

bu çalışmanın amaçlarını oluşturmaktadır.

M A T A R Y E L V E Y Ö N T E M

1. ARAŞTIRMANIN YERİ

Antibiyotik duyarlık testleri laboratuvar şartlarında gerçekleştirilmesi zorunlu özellikler arzeder. Çalışmalarda kullanılacak malzemeler, bu malzemelerin hazırlanması v.b. ile son derece hassas uygulama ve ölçümleri gerektiren testlerin arzu edilen düzeyde gerçekleştirilebilmesi için Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Bölümü laboratuvar olanaklarından faydalanılmış ve deneyler tümüyle bu laboratuvarda yapılmıştır

2. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Çalışmalarda, karşılaştırma olanağını sağlamak üzere TF.74 yöntemiyle 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru deney modellerinden $k = 2,3,4$ olan 4 Nokta, 6 Nokta ve 8 Nokta deney modelleri kullanılmıştır. $k = 5$ olan 10 Nokta simetrik paralel doğru deney modelleri gerek güvenilirlik gerekse kullanılacak malzemelerin maliyeti, zaman ve yer olanakları ile istatistik analizlerin zorluğu yönlerinden rutin araştırmalarda çoğunlukla uygulanma alanı bulamamaktadır. Bu nedenlerle bu çalışmada 10. Nokta deney modeli kullanılmamıştır.

Yöntem ve modeller arasında eşitlik ve paralelliği sağlamak ve bloklar arası varyasyonu önlemek amacıyla aynı antibiyotik, yöntemin özelliklerine göre farklı dozlarda, aynı besi-

yerinde, aynı anda ve her bir deney materyali üçer defa tekrar edilmek suretiyle, aynı etüv içersinde inkübasyona bırakılmıştır.

Çalışmanın her aşaması ayrıntılı bir şekilde ayrı ayrı aşağıda açıklanmıştır :

2.1. Araştırmada Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri

Standart Antibiyotik : Araştırmada standart antibiyotik olarak kullanılan Tetracycline HCl.966.16 mcg/mg. (23.7.1980) Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi'nden alınmıştır.

Test (Numune) Antibiyotiği : Çalışmada kullanılan test antibiyotiği Tetracycline - Pfizer serbest piyasadan temin edilmiştir.

Bakteri (Mikroorganizma) : Mikroorganizma olarak kullanılan Bacillus Cereus, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi'nden alınmış ve 225 cc. ye 0.5 ml. eklecek şekilde titraji yapılmıştır.

Besiyeri (Vasat) : Çalışmada Türk Kodeksi TF.74 de kayıtlı " A. Besiyeri " kullanılmıştır (Besiyerinin terkihi ve hazırlanması Bölüm 2.2.1. ' de anlatılacaktır.) .

İnkübatör : Tam otomatik, Heraeus Typ. FB. 420.

Su Banyosu : Electro-Mag. Typ. BB60.

Petri Kutuları : Çalışmada 12 cm. çapında, Orion marka,

36 adet petri kutusu kullanılmıştır.

Kumpas : 1. Mauser. Inox. 131. 1/10 + 1/20. ile,
2. 111. Güte Rostfrei Gehartet
marka ve özelliklerdeki iki adet kumpas ile çap ölçümleri yapılmıştır.

Pipet : Antibiyotik dilüsyonların tatbikinde 0.2 ml. ye ayarlı, İsveç malı, KİFA marka, yarı otomatik şırınga kullanılmıştır.

Deney öncesi bütün cam malzemeler Etüvde 160°C ' de 1,5 saat sterilize edilmişlerdir.

2.2. Araştırmada Kullanılan Malzemelerin Hazırlanması ve Tatbiki

2.2.1. Besiyerinin Terkibi ve Hazırlanması

Çalışmada, S.S.Y.B. Türk Farmakopesi, Türk Kodeksi 1974, Zeyil 43, Sayı : 435, sayfa : 861-864 ' de belirlenen ve Tetracycline testleri için önerilen " A Vasatı " kullanılmıştır.

Belirlenen bu vasat için gerek duyulan maddeler ve miktarları aşağıdadır :

Pepton : 9 gr. (Neutralized Bacteriological, Pepton-
OXOID-Code No:L.34)

Kazein : 6 gr. (Bacto-Casitone-DIFCO. Seri No : 0259-01)

Maya Ekstraktı : 4,5 gr. (Bacto Yeast Extract -DIFCO.
Seri No : 0127-01)

Sığır Eti Ekstraktı : 2,25 gr. (BEEF Extract - DIFCO.
Seri No : 0126-01)

Glikoz : 1,5 gr. (Dextrose - CHEMO PURO MFG. Corp.
Stock No : 1-163-00)

Agar : 22,5 gr. (BACTO-AGAR-DIFCO. Seri No : 0140-01)

Distile Su : 1500 ml.

Yukarıdaki karışım otoklavda (etüv) 115°C ' de 1 atmosfer basınç altında 15 dakika sterilize edilmiş ve 48°C 'lik su banyosunda ısı 48°C 'ye düşüncüye kadar bekletilmiştir. Daha sonra üzerine 225 ml. " A Besiyeri " için 0.5 ml. Bacillus Cereus'un stok süspansiyonundan ilave edilerek homojen olarak karışması sağlanmıştır.

Bacillus Cereus ile inoküle edilerek (aşılınarak) hazırlanan besiyerinden 40 ' ar ml. alınarak 12 cm. çapındaki petri kutularına konulmuş ve homojen bir şekilde yayılması sağlanmıştır. Daha sonra hazırlanan bu petri kutuları laboratuvar ısı-sında katılaşmaya bırakılmıştır.

2.2.2. Antibiyotik Dilüsyonlarının Hazırlanması

2k. Nokta simetrik paralel doğru deney modellerinde dozlar arası oranın birden büyük olması ve geometrik dizi teşkil etmesi zorunluluğu ile yüksek düzeydeki dozların uygulandığı duyarlık testlerinde inhibisyon bölgelerinin üst üste çakışması v.b. gibi durumlar ortaya çıktığından bu çalışmada 2.5 ü/ml , 5.0 ü/ml. , 10.0 ü/ml ve 20.0 ü/ml. ' lik dilüsyonlar kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan tetracycline dilüsyonları aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır :

Potansı 966.16 mcg/mg. olan standart Tetracycline'den 20.70 mg. tartılmış ve balon jodede steril distile su ile 100 ml. ye tamamlanmıştır. Böylece 200 ml. lik konsantrasyonda bir dilüsyon elde edilmiştir. Bu dilüsyondan 10 ml. alınıp TF 74

de kayıtlı pH 5.8 tampon çözeltisi ile 100 ml.'ye tamamlanmıştır. (20 ü/ml.'lik dilüsyon). Elde edilen bu dilüsyondan 25 ml. alınıp pH 5.8 tampon çözeltisi ile 50 ml.'ye tamamlanmıştır (10 ü/ml.'lik dilüsyon). Elde edilen 10 ü/ml.'lik bu dilüsyondan da 25 ml. alınıp pH 5.8 tampon çözeltisi ile yine 50 ml.'ye tamamlanarak 5 ü/ml.'lik dilüsyon elde edilmiştir. Daha sonra bu dilüsyondan da 25 ml. alınıp yine pH 5.8 tampon çözeltisi ile 50 ml.'ye tamamlanmıştır. Bu da 2.5 ü/ml.'lik dilüsyondur.

Test (numune) Tetracycline dilüsyonları da aynı yöntemle hazırlanmıştır.

2.2.3. Petri Kutularındaki Oyukların Hazırlanması

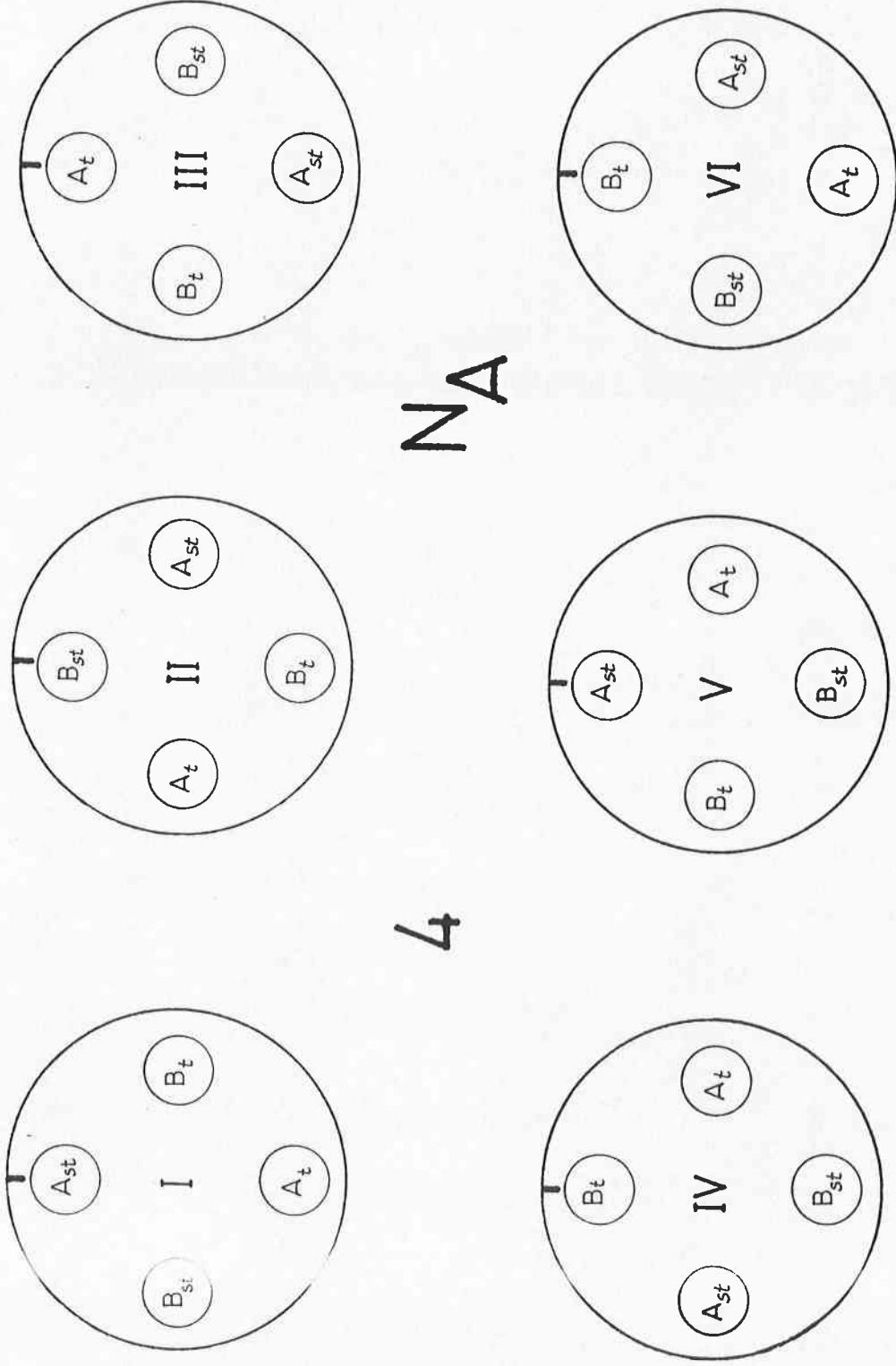
Hazırlanan agar (besiyeri-vasat) üzerine antibiyotik tatbiki için başlıca iki yöntem vardır :

a) Kağıt Disk Yöntemi:

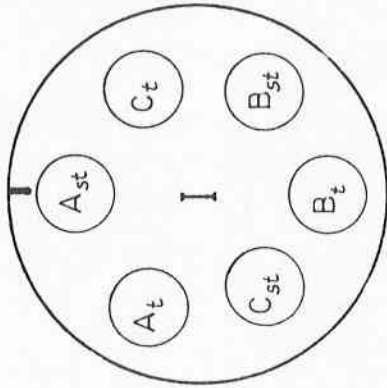
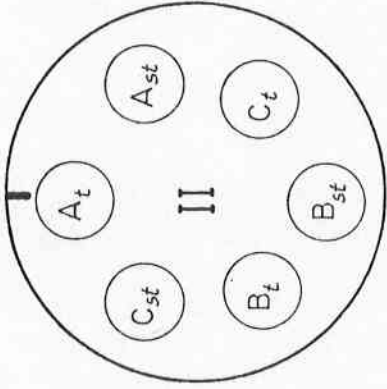
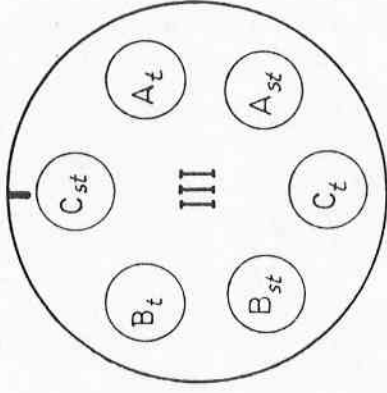
Bu yöntem ortalama 5 mm. çapında, emme özelliğine ve homojen yapıya sahip kağıt disklerin antibiyotik emdirilerek besiyeri üzerine konulmasıdır. Bu çalışmada, kağıt yapılarındaki heterojenlik dolayısıyla antibiyotik tatbikinde homojenlik sağlanamaması ve disklerin aynı boyutlarda kesilememesi kuşkusuyla bu yöntem tercih edilmemiştir.

b) Oyuk Yöntemi :

Bu yöntemde agar dökümünden önce, 5 mm. çapında ve yaklaşık 10 mm. boyunda, iki ucu rodajlı ve sterilize edilmiş cam veya porselen silindirler petri kutularına uygun ve eşit aralıklarla yerleştirilir; agar donduktan sonra çıkartılarak

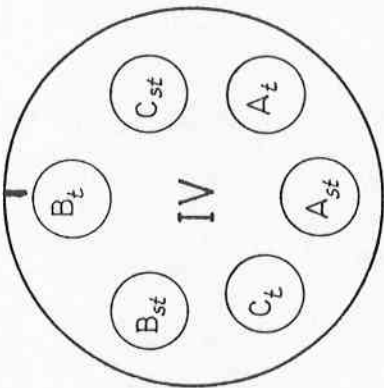
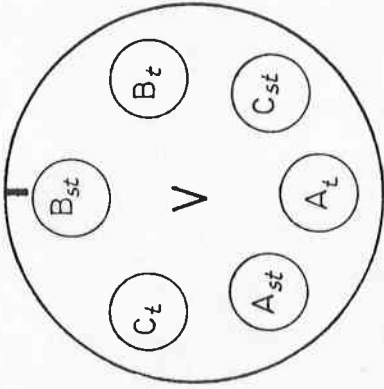
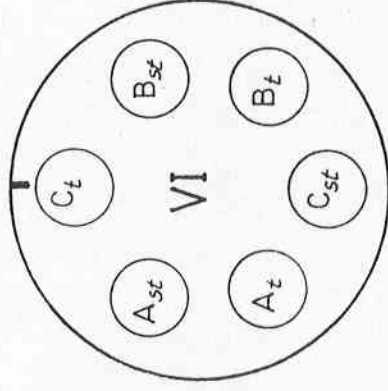


ŞEKİL-1 : Oyukların ve oyuklara Tatbik Edilen Farklı Dozdaki Dilüsyonların Petri Kutularındaki Dizilişi (4. Nokta Modeli İçin)

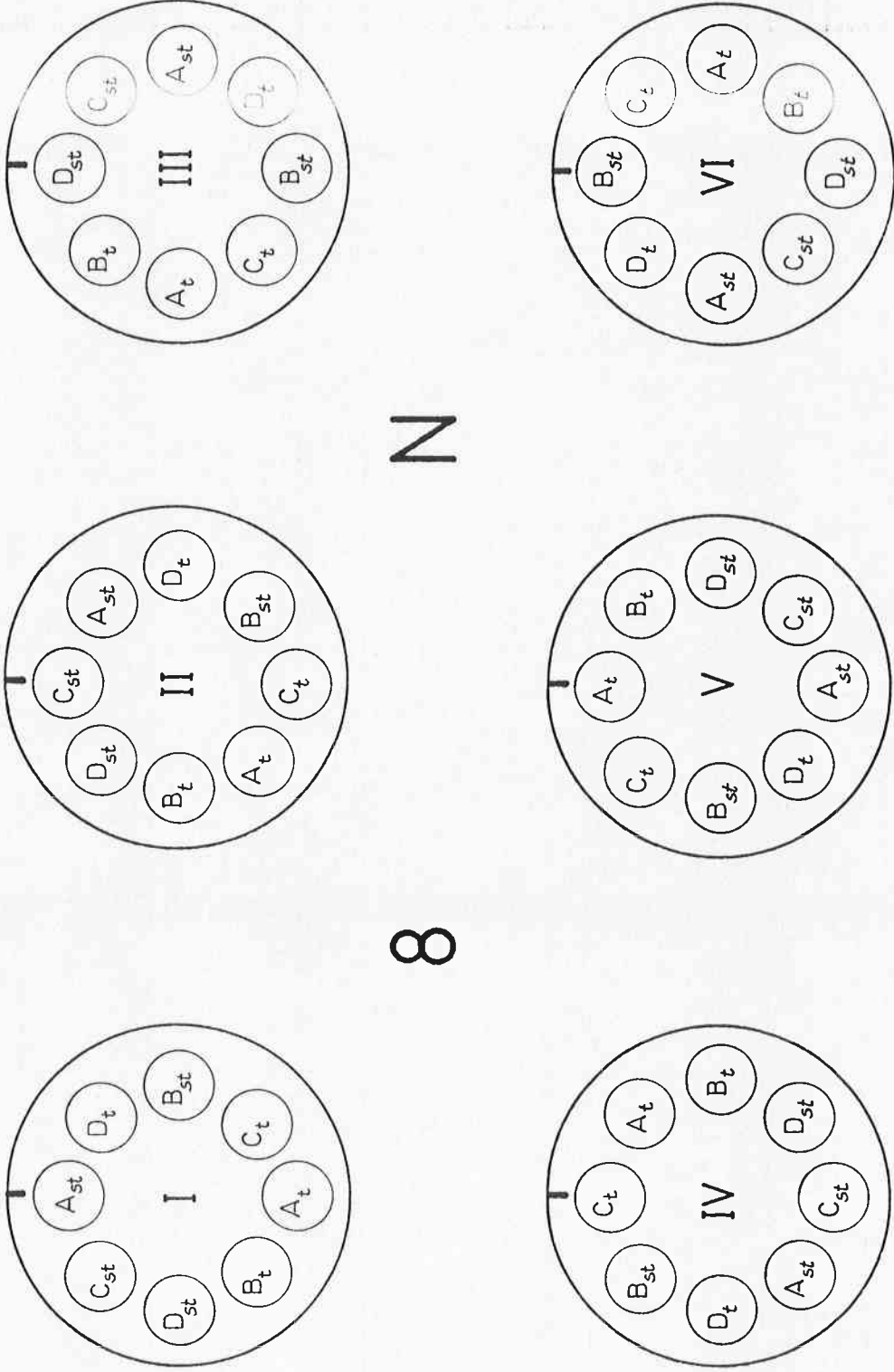


NA

6



ŞEKİL-2 : Oyukların ve Oyuklara Tatbik Edilen Farklı Dozdaki Dilüsyonların Petri Kutularındaki Dizilişi (6. Nokta Modeli İçin)



ŞEKİL-3 : Oyukların ve Oyuklara Tatbik Edilen Farklı Dozdaki Dilüsyonların Petri Kutularındaki Dizilişi (8 Nokta Modeli İçin)

oyuklar elde edilir veya 10 mm. çapındaki steril mantar deliciler kullanılır.

Bu araştırmada mantar delicisi kullanılmıştır. Bu suretle, her petri kutusuna örnekleri Şekil : 1, 2, 3 ' de gösterilen randum desenlerine göre işaretlenmiş yerlere isabet edecek şekilde ve sayıda oyuklar açılmıştır. Oyukların petri kutularının kenarından en az 2 cm. içeride ve birbirlerinden eşit uzaklıkta olmaları sağlanmıştır.

2.2.4. Antibiyotik Dilüsyonlarının Tatbiki

Petri kutularındaki, randum desenlerine göre açılan oyuklara, önceden hazırlanan Tetracycline dilüsyonları, 0,2 ml. ' ye ayarlı otomatik pipetle tatbik edilmiştir. Ancak, farklı doz miktarlarının test edilebilmesini sağlamak üzere 4. ve 6. Nokta deney modelleri aşağıdaki tabloda da görüleceği üzere 2 şer defa düzenlenmiştir.

DENEY MODELİ	DOZ MİKTARLARI (ü/ml)	
	STANDART ANTİBİYOTİK	TEST ANTİBİYOTİĞİ
TF 74	2.5-10.0	2.5-10.0
4 NOKTA (B)	5.0-10.0	5.0-10.0
4 NOKTA (C)	10.0-20.0	10.0-20.0
6 NOKTA (A)	2.5-5.0-10.0	2.5-5.0-10.0
6 NOKTA (B)	5.0-10.0-20.0	5.0-10.0-20.0
8 NOKTA	2.5-5.0-10.0-20.0	2.5-5.0-10.0-20.0

TABLO-1 : Farklı Deney Modellerinde Kullanılan Antibiyotik Doz Miktarları

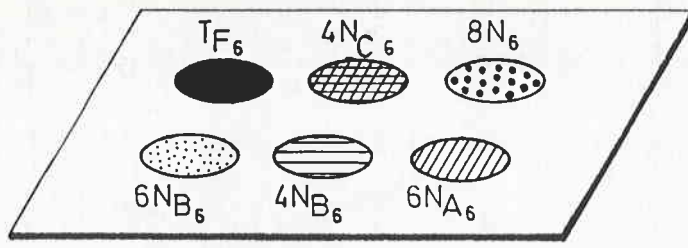
Her deney düzenininin 6 defa tekrar edilmesi planlandığından, hazırlanan 6 X 6 = 36 petri kutusu, seriler halinde 1 saat laboratuvar ısısında bekletilerek Tetracycline' nin difüze olması sağlanmıştır.

2.2.5. Hazırlanan Petri Kutularının ^{İnkübatör} İçerisine Sıralanışı

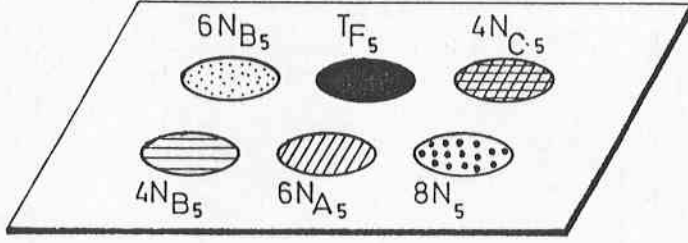
Yukarıdaki bölümlerde izah edildiği şekilde hazırlanan petri kutuları 6 X 6 düzeninde sıralanarak 37°C sıcaklıktaki Etüv'de 18 saat inkübasyona bırakılmıştır. Ancak, inkübatörler sıcak hava dolaşımı özel ısıtma odaları şeklinde olmakla beraber, petri kutularının her tarafının ve her bir petri kutusunun aynı ortama maruz kalmalarını sağlamak üzere petri kutuları Sekil 4' de görülen düzende yerleştirilmişlerdir. Böylece her bir petri kutusunun daha doğrusu her bir blok'un inkübatör içersinde her noktada bulunması sağlanarak sıcaklık farklılığından doğabilecek varyasyon ortadan kaldırılmıştır.

2.2.6. İnkübasyon Sonunda Petri Kutularında Oluşan Zone-Çaplarının Ölçülmesi ve Tabloların Hazırlanması

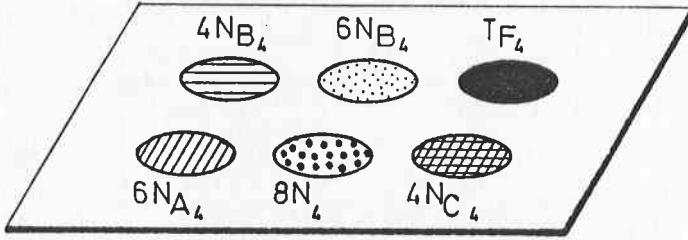
18 saatlik inkübasyon sonunda petri kutuları inkübatörden çıkartılmış ve deney düzenlerine göre gruplandırılmıştır. Ölçümden doğabilecek hataları önlemek amacıyla aynı anda iki ayrı kumpas ile inhibisyon çapları ölçülmüştür. Ölçümler arasındaki farkın önemli olup olmadığı test edilmiş ve fark önemli bulunamamıştır (Ölçümler arası farkın önemli olmadığı saptanmakla beraber iki ölçümün ortalamaları alınmış ve tablolara kaydedilmiştir.) .



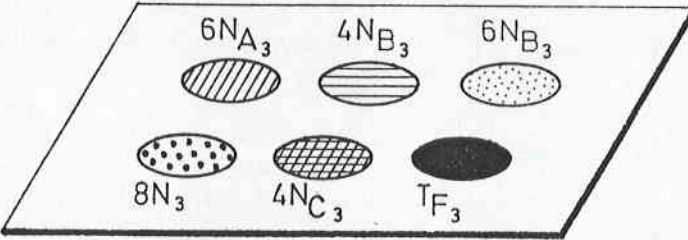
6



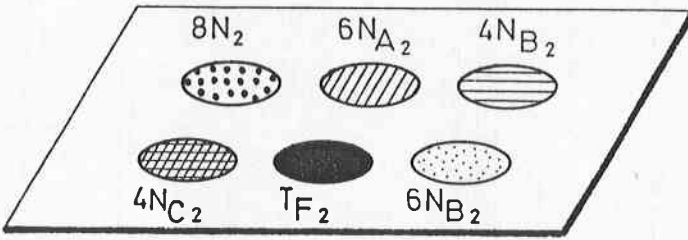
5



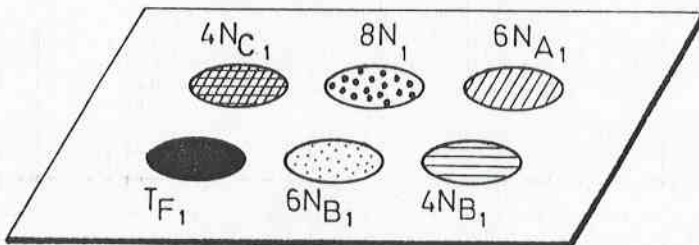
4



3



2



1

ŞEKİL-4 : Petri Kutularının (6X6) İnkübatore Dizilişi

2.3. Sonuçların İstatistik Analizleri

Bölüm 2.2 ' de ayrıntıları anlatılan deneyler sonucunda elde edilen bulgulara önce Varyans Analizi uygulanmış, Deneysel Hata bulunmuş ve Potans tahmin edilmiştir.

Doz-cevap eğrilerinin çiziminde ise 2k. Nokta simetrik paralel doğru deney modellerinin gereği olan doğrusallığı ve paralelliği sağlamak üzere orthogonal katsayı tablolarından faydalanılmıştır (Ek : I) . Ayrıca ham bulgulara göre de çizilen eğriler aynı grafiklerde gösterilerek eğriler arasındaki ayrıcalıkların daha belirgin bir şekilde gözlenmesi sağlanmıştır.

Tüm çalışma ve istatistik değerlendirmelerde kullanılan semboller ve formüller sırasıyla Ek : II ve Ek : III ' de verilmiştir.

B U L G U L A R

Elde edilen bulgular, kullanılan deney modellerine göre aşağıda gösterilmiştir.

1. TF. 74 DENEYİ :

Türkiye'de standart olarak kullanılması nedeniyle ve bir bilgi vermek bakımından çalışmaya eklenen TF.74 deneyi sonucunda, test edilen Tetracycline'in standart Tetracycline'e göre aktivitesinin % 44.0 olduğu bulunmuştur.

2. 4. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELLERİ :

Çalışmalarda 4. Nokta deney modelleri için iki ayrı doz grubu kullanılmıştır.

2.1. 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. ' lik Dozlar Kullanılarak Yapılan 4. Nokta Deneyi (4.N_B)

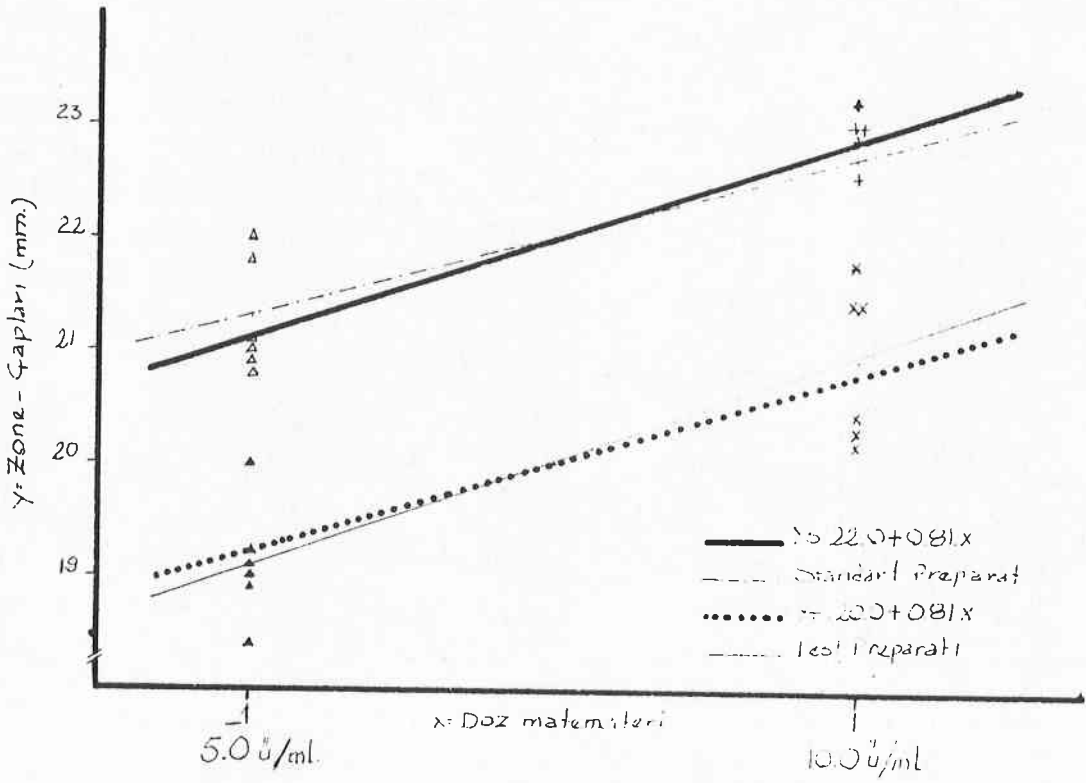
Test edilen numune Tetracycline'in besiyerine difüzyonu ve inkübasyon sonucunda oluşan inhibisyon çapları mm. olarak Tablo-2.1.1 ' de gösterilmiş, doz-cevap eğrisi de çizilmiştir (Grafik 2.1.1) . VARYANS ANALİZİ ise Tablo 2.1.2 ' dedir.

Elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir :

- Deneysel Hata	: % 8.95 < % 50.0
- Paralellikten sapma (L_1')	: F:0.52 ; p > 0.05
- Potans (R)	: % 42.79
- Potans Aralığı ($R_L; R_u$)	: % 27.82 - %55.93
- Preparatlar arası (L_p) ve Paralellikten sapmanın (L_1') Standart Hatası	: \bar{x} 2.78

TEKRAR	D O Z L A R			
	B _{st}	C _{st}	B _t	C _t
1	20.9	22.8	19.1	21.7
2	21.8	23.3	20.0	21.4
3	22.0	23.0	18.9	21.4
4	21.1	23.0	19.0	20.4
5	21.0	22.6	18.4	20.2
6	20.8	21.7	19.2	20.3
Σy	127.6	136.4	114.6	125.4
\bar{y}	21.3	22.7	19.1	20.9
Σy^2	2714.9	3102.4	2190.2	2623.1

TABLO-2.1.1 : 4. Nokta (B) Deneyinden Elde Edilen Sonuçlar (mm. olarak)



GRAFİK-2.1.1 : 4. Nokta (B) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha=5$) F
		23	46.6		
Prep. arası	(L_p)	1	24.0	24.0	74.766
Regresyon	(L_1)	1	16.007	16.007	49.866
Paral. sapma	(L_1')	1	0.167	0.167	0.520
Dozlar arası		3	40.174	13.391	41.716
Hata	(GI)	20	6.426	0.321	

TABLO-2.1.2 : Varyans Analizi
(4. Nokta (B) Verileri İçin)

2.2. 10.0 ü/ml. - 20.0 ü/ml.'lik Dozlar Kullanılarak Yapılan
4. Nokta Deneyi ($4N_c$) .

Bu doz grubu kullanılarak elde edilen zone-çapları
Tablo-2.2.1 ' de, doz-cevap eğrileri de Grafik-2.2.1 ' de
gösterilmiştir.

Yapılan VARYANS ANALİZİ sonucunda (Tablo-2.2.2) para-
lellikten sapmanın anlamlı olduğu anlaşılmıştır ($F:6.59;p<0.05$).
Bu durum Grafik-2.2.1'de de gözlenmektedir⁽¹⁾.

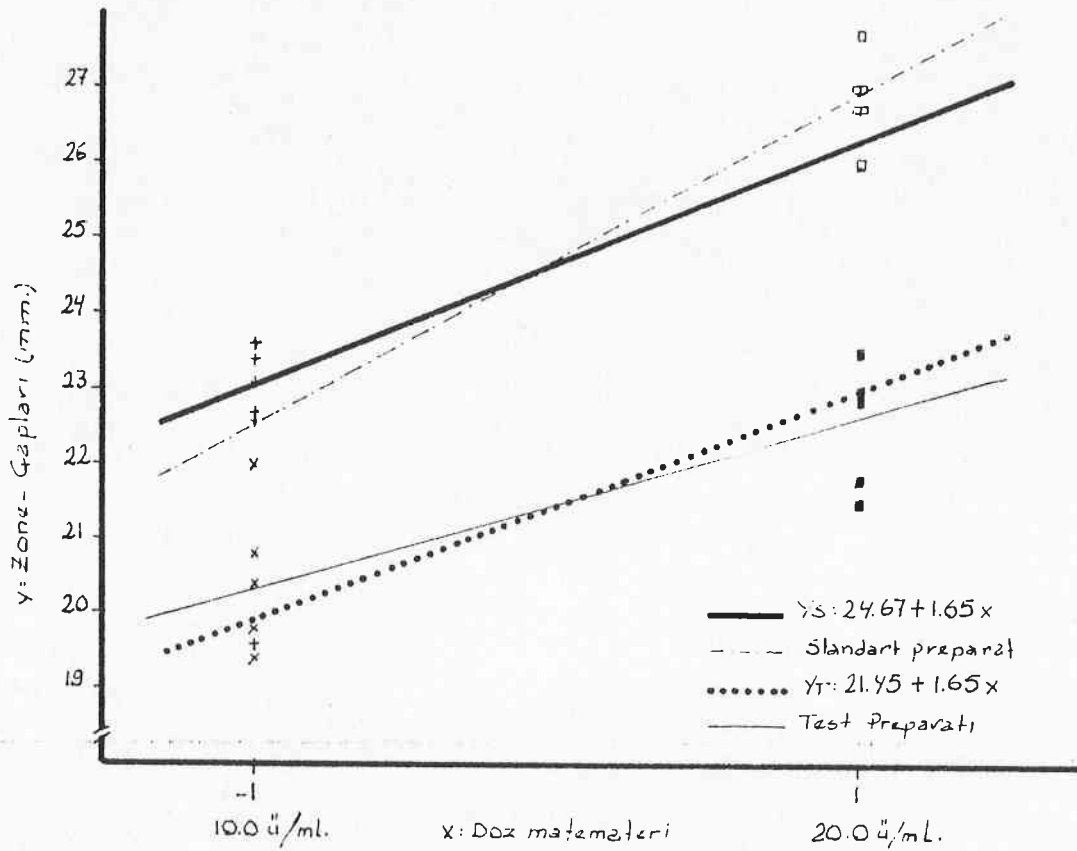
Diğer sonuçlar ise şöyledir :

-Deneysel Hata	: % 8.43
-Potans (R)	: % 50.88
-Potans Aralığı ($R_L;R_u$)	: % 37.21 - % 63.13
-Preparatlar Arası (L_p) ve Paralellikten Sapmanın (L_1')	
Standart Hatası	: \bar{x} 4.9

(1) Orthogonal katsayılar kullanılarak çizilen test ve
standart preparatlara ait eğrilerde -ki dozi oranları
logaritmik olarak alınır - doğrusallık ve paralellik
beklenmektedir.

TEKRAR	D O Z L A R			
	C _{st}	D _{st}	C _t	D _t
1	22.6	26.7	20.4	23.0
2	19.6	27.0	19.8	22.9
3	22.7	27.7	19.4	21.5
4	23.4	26.7	19.6	21.8
5	23.1	27.0	22.0	22.8
6	23.6	26.0	20.8	23.5
Σy	135.0	161.1	122.0	135.5
\bar{y}	22.5	26.9	20.3	22.6
Σy^2	3048.3	4327.2	2485.4	3062.9

TABLO-2.2.1 : Tetracyclin'in besiyerine tatbiki sonucunda oluşan inhibisyon çapları (mm. olarak)(4N_c)



GRAFİK-2.2.1 : 4. Nokta (C) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha = %5$)
		23	154.05		F
Prep. arası	(L _p)	1	62.08	62.08	61.77
Regresyon	(L ₁)	1	65.34	65.34	65.01
Paral. sapma	(L ₁ ['])	1	6.62	6.62	6.59
Dozlar arası	(GA)	3	134.04	44.68	44.46
Hata	(Gİ)	20	20.01	1.005	

TABLO-2.2.2 : Varyans Analizi
(4.N_c Verileri için)

3. 6. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELLERİ :

Çalışmalarda, 6. Nokta deney modelleri için de iki ayrı doz grubu kullanılmıştır.

3.1. 2.5 ü/ml. - 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. ' lik doz grubu kullanılarak yapılan 6. Nokta deneyi (6.N_A) .

İnkübasyon sonucunda ölçülen inhibisyon çapları mm. olarak Tablo : 3.1.1 ' de, doz-cevap eğrileri de Grafik : 3.1.1' de gösterilmiştir.

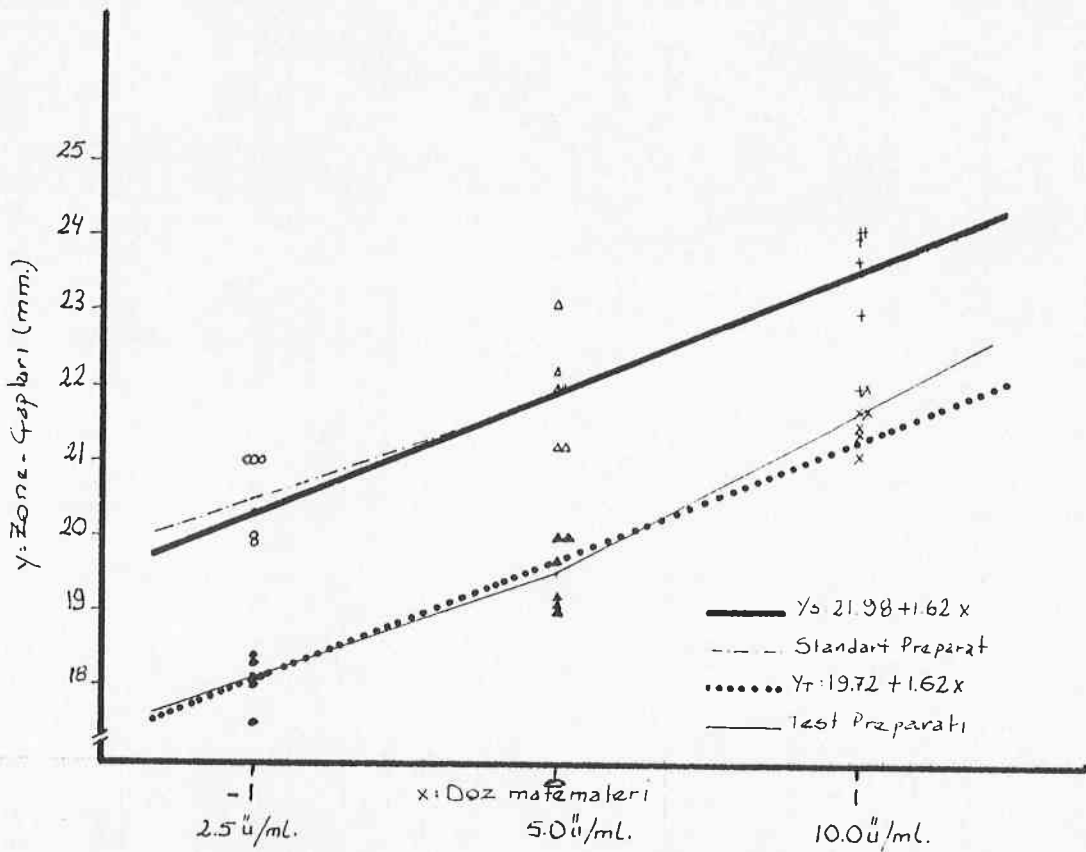
Yapılan Varyans Analizi sonucunda (Tablo : 3.1.2) paralellikten sapma anlamlı bulunamamıştır (F:1.614;p>0.05).

Diğer bulgular ise aşağıdadır :

-DeneySEL Hata	:	% 8.02
-Potans (R)	:	% 37.93
-Potans Aralığı (R _L ;R _u)	:	% 29.86 - % 46.23
-L _p \bar{x} S _x (L _p)	:	-40.8 \bar{x} 3.372
-L ₁ ['] \bar{x} S _x (L ₁ ['])	:	3.5 \bar{x} 2.753
-L ₂ ['] \bar{x} S _x (L ₂ ['])	:	4.7 \bar{x} 4.769
-L ₂ ['] \bar{x} S _x (L ₂ ['])	:	3.3 \bar{x} 4.769

TEKRAR	D O Z L A R					
	A _{st}	B _{st}	C _{st}	A _t	B _t	C _t
1	20.0	22.0	23.7	17.5	19.1	21.8
2	21.0	21.2	24.1	18.0	19.2	21.5
3	20.3	22.2	23.0	18.1	19.0	21.1
4	21.0	22.0	24.0	18.1	19.7	21.4
5	19.9	23.1	24.1	18.3	20.0	21.8
6	21.0	21.2	22.0	18.4	20.0	22.0
Σy	123.2	131.7	140.9	108.4	117.0	129.6
\bar{y}	20.5	21.9	23.5	18.1	19.5	21.6
Σy^2	2531.1	2893.3	3312.3	1958.9	2282.5	2799.9

TABLO-3.1.1 : 6.N_A için İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-3.1.1 : 6. Nokta (A) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha=5\%$)
		35	119.749		F
Prep. arası	(L _p)	1	46.240	46.240	146.329
Regresyon	(L ₁)	1	63.050	63.050	199.525
Paral. sapma	(L ₁ ')	1	0.510	0.510	1.614
Quadratiklik	(L ₂)	1	0.307	0.307	0.972
Quad. fark	(L ₂ ')	1	0.151	0.151	0.478
Dozlar arası	(GA)	5	110.258	22.052	69.785
Hata	(Gİ)	30	9.491	0.316	

TABLO-3.1.2 : Varyans Analizi (6.N_A)

3.2. 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. - 20.0 ü/ml. ' lik doz grubu kullanılarak yapılan 6. Nokta deneyi (6.N_B)

Bu,üçlü doz grubu kullanılarak yapılan deney sonucunda elde edilen inhibisyon çapları mm. olarak Tablo:3.2.1 ' de, doz-cevap regresyon ilişkisi de Grafik : 3.2.1 ' de gösterilmiştir.

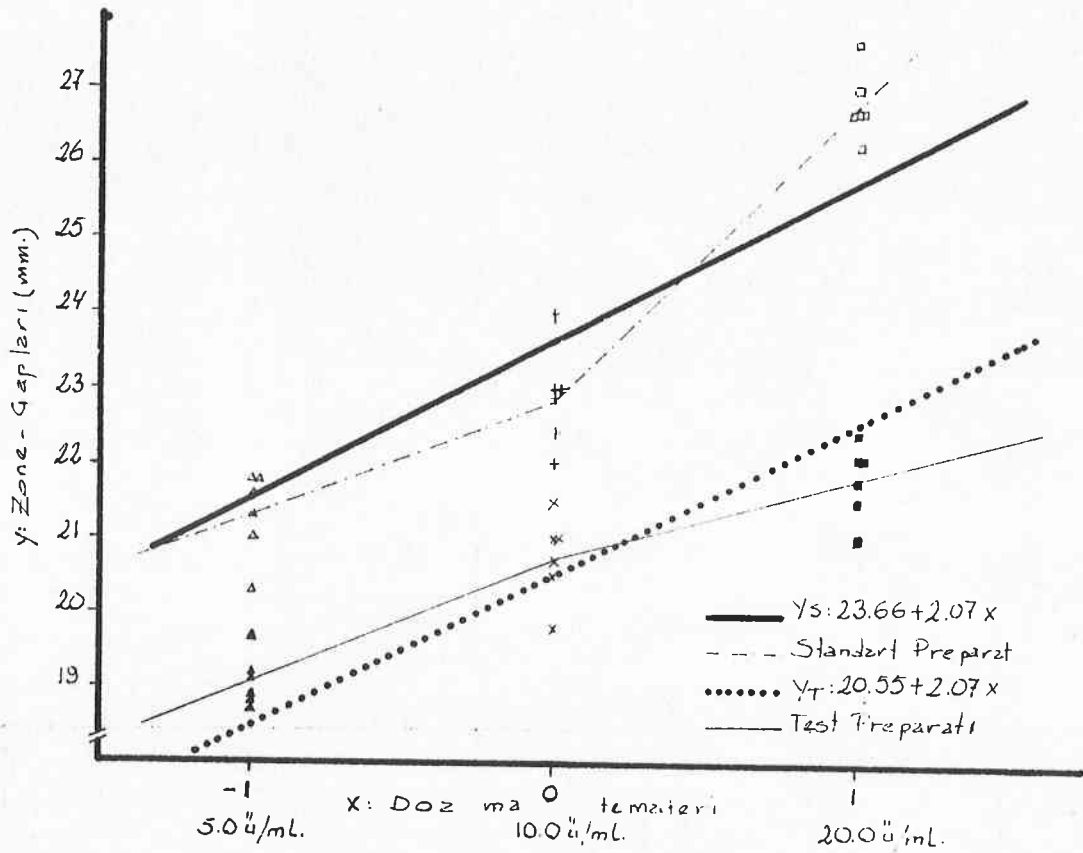
TEKRAR	D O Z L A R					
	B _{st}	C _{st}	D _{st}	B _t	C _t	D _t
1	21.8	23.0	26.7	18.9	21.0	22.4
2	20.3	22.0	27.0	18.8	20.5	22.1
3	21.3	22.9	26.7	19.1	20.7	21.8
4	21.8	23.0	26.3	18.7	19.8	22.1
5	21.6	22.4	26.7	19.2	21.0	21.5
6	21.0	24.0	27.6	19.7	21.5	21.0
Σy	127.8	137.3	161.0	114.4	124.5	130.9
\bar{y}	21.3	22.9	26.8	19.1	20.8	21.8
Σy ²	2723.8	3144.2	4321.1	2181.9	2585.0	2857.1

TABLO-3.2.1 : 6.N_B İçin Inhibisyon Zone-Çapları (mm.)

Grafik:3.2.1'de de gözleendiği gibi bu deney sonucunda paralellikten sapmanın önemli olduğu (F:41.06;p<0.05) anlaşılmıştır.

Diğer sonuçlar ise aşağıdadır :

- R : % 35.10
- $R_L ; R_u$: % 29.37 - % 40.96
- $L_p \bar{+} S_{\bar{x}} (L_p)$: - 56.3 $\bar{+}$ 3.192
- $L_1' \bar{+} S_{\bar{x}} (L_1')$: - 16.7 $\bar{+}$ 2.606
- $L_2 \bar{+} S_{\bar{x}} (L_2)$: 10.5 $\bar{+}$ 4.514
- $L_2' \bar{+} S_{\bar{x}} (L_2')$: - 17.9 $\bar{+}$ 4.514
- Deneysel Hata : % 3.94



GRAFİK-3.2.1 : 6. Nokta (B) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha=5\%$)
		35	217.067		F
Prep. arası	(L _p)	1	88.047	88.047	311.120
Regresyon	(L ₁)	1	102.920	102.920	363.675
Paral. sapma	(L ₁ ['])	1	11.620	11.620	41.060
Quadratiklik	(L ₂)	1	1.531	1.531	5.410
Quad. fark.	(L ₂ ['])	1	4.450	4.450	15.724
Dozlar arası	(GA)	5	208.568	41.714	147.399
Hata	(Gİ)	30	8.499	0.283	

TABLO-3.2.2 : Varyans Analizi (6.N_B)

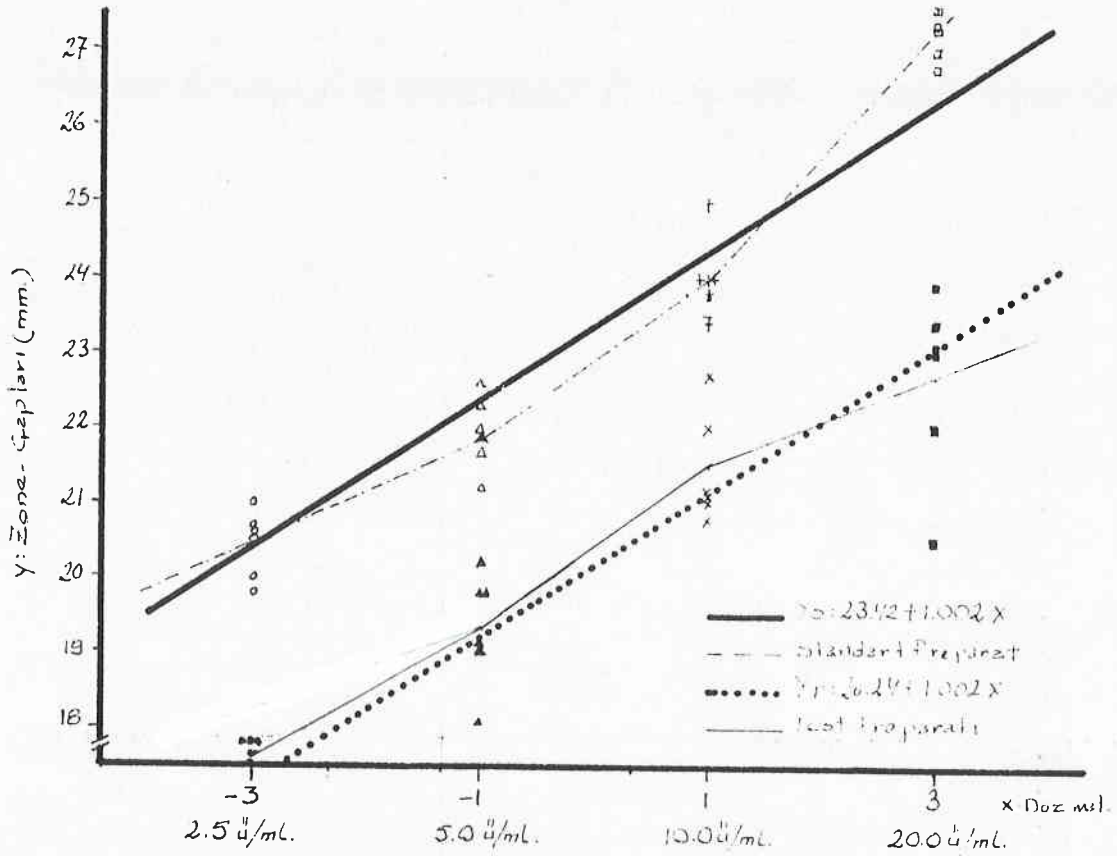
4. 8. NOKTA SİMETRİK PARALEL DOĞRU DENEY MODELİ :

Yöntem Bölümünde belirtildiği ve Tablo : 4 ' de de gösterildiği üzere, dört düzeyde hazırlanan standart ve test antibiyotik dozlarınınin tümü 8 Nokta deney modelinde kullanılmıştır.

18 saatlik inkübasyon sonucunda elde edilen bulgular Tablo : 4.1 ' e işlenmiş, doz - cevap regresyon eğrileri çizilmiş (Grafik : 4.1), varyans analizi yapılarak tablo haline getirilmiştir (Tablo : 4.2) .

TEKRAR	D O Z L A R							
	A _{st}	B _{st}	C _{st}	D _{st}	A _t	B _t	C _t	D _t
1	20.7	22.0	23.4	27.6	17.7	18.1	21.1	23.1
2	20.6	21.7	24.0	27.4	17.1	19.1	22.0	23.9
3	20.5	21.2	25.0	27.0	17.5	19.0	21.0	23.0
4	19.8	21.9	24.0	26.8	17.5	19.8	20.8	22.0
5	20.0	22.3	23.8	27.6	17.7	19.8	21.2	20.5
6	21.0	22.6	24.0	27.3	17.7	20.2	22.7	23.4
Σy	122.6	131.7	144.2	163.7	105.2	116.0	128.8	135.9
\bar{y}	20.4	21.9	24.0	27.3	17.5	19.3	21.5	22.7
Σy^2	2506.1	2891.9	3467.0	4466.8	1844.8	2245.5	2767.6	3085.6

TABLO-4.1 : 8.N İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-4.1 : 8. Nokta Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

Varyans Analizi sonuçlarına göre, bütün doz çaplarının kullanıldığı 8. Nokta Simetrik Paralel Doğru deneyinde paralellikten sapmanın anlamlı olduğu saptanmıştır (F:9.124; $p < 0.05$).

Diğer sonuçlar aşağıdadır :

- Deneysel Hata : % 6.20
- Potans (R) : % 33.33
- Potans Aralığı ($R_L; R_u$) : % 28.07 - % 38.95
- (L_p)nin Standart Hatası: $\bar{\pm} 4.57$
- (L_1')nün Standart Hatası: $\bar{\pm} 17.71$

G E N E L		SD	KT	K ₀	($\alpha = \%5$) F
		47	389.770		
Prep. arası	(L_p)	1	121.285	121.285	278.177
Regresyon	(L_1)	1	241.402	241.402	553.674
Paral. sapma	(L_1')	1	3.978	3.978	9.124
Quadratiklik	(L_2)	1	0.935	0.935	2.144
Quad. fark	(L_2')	1	4.142	4.142	9.5
Qubiklik	(L_3)	1	0.070	0.070	0.161
Qubik. sapma	(L_3')	1	0.532	0.532	1.220
Dozlar arası	(GA)	7	372.344	53.192	122.000
Hata	(Gİ)	40	17.426	0.436	

TABLO-4.2 : Varyans Analizi (8.N)

5. SOYUTLANMIŞ 4. VE 6. NOKTA SİMETRİK PARALEL
DOĞRU DENEY MODELLERİ :

Farklı deney modellerinin (Paralel Doğru Deneyleri) aynı anda, aynı ortamda ve aynı doz düzeyleri ile kullanıldığı çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular yukarıdaki paragraflarda açıklanmıştır.

Ancak; bütün bu paralelliklere rağmen modeller arası varyasyonu ortadan kaldırmak amacıyla gerek 6. Nokta gerekse 8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinden soyutlanmış (6. Nokta verilerinden soyutlanan 4. Nokta ; 8. Nokta verilerinden soyutlanan 4. Nokta ve 6. Nokta modelleri) 4. ve 6. Nokta modelleri de ayrı ayrı VARYANS ANALİZİ'ne tabi tutulmuştur.

Bu modellerden elde edilen bulgular aşağıdadır :

5.1. 4.Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelleri.

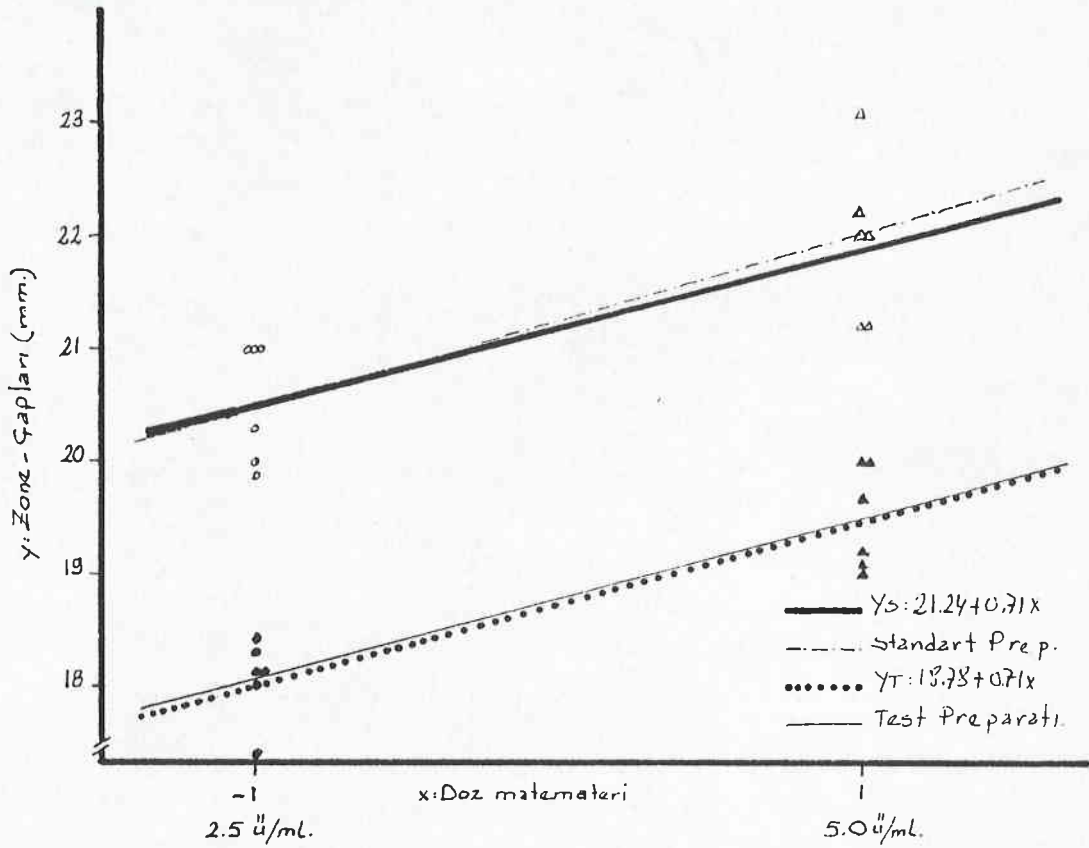
5.1.1. 6.Nokta (A) Simetrik Paralel Doğru Deneyinden
Soyutlanan 4. Nokta Deneyleri :

5.1.1.1. 2.5 ü/ml. - 5.0 ü/ml. Doz Grubunun Bulunduğu
4. Nokta Deneyi ($4.N_{A_1}$) .

$6.N_A$ Deney Modelinden soyutlanan bu 4. Nokta Deneyi'ne ait bulgular Tablo : 5.1. ' de, doz-cevap eğrileri ise Grafik : 5.1. ' de gösterilmiştir.

TEKRAR	D O Z L A R			
	A _{st}	B _{st}	A _t	B _t
1	20.0	22.0	17.5	19.1
2	21.0	21.2	18.0	19.2
3	20.3	22.2	18.1	19.0
4	21.0	22.0	18.1	19.7
5	19.9	23.1	18.3	20.0
6	21.0	21.2	18.4	20.0
Σy	123.2	131.7	108.4	117.0
\bar{y}	20.5	21.9	18.0	19.5
Σy^2	2531.1	2893.3	1958.9	2282.5

TABLO-5.1 : 4.N_{A₁} İçin İnhibisyon Zone-Çapları(mm.)



GRAFİK-5.1 : 4. Nokta (A₁) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha = \%5$) F
		23	53.886		
Prep. arası	(L_p)	1	36.26	36.26	134.296
Regresyon	(L_1)	1	12.18	12.18	45.11
Paral. sapma	(L_1')	1	0.0004	0.0004	0.001
Dozlar arası	(GA)	3	48.44	16.15	59.81
Hata	(GI)	20	5.446	0.27	

TABLO-5.2 : Varyans Analizi ($4.N_{A_1}$)

Varyans Analizi sonuçlarına göre (Tablo : 5.2) paralellikten sapma anlamlı bulunamamıştır ($F:0.001;p>0.05$).

Diğer bulgular ise aşağıdadır :

- Potans (R) : % 30.25
- Potans Aralığı ($R_L;R_u$) : % 16.63 - % 42.59
- $L_p \bar{x} \pm S_x$ (L_p) : $-29.5 \bar{x} \pm 2.55$
- $L_1' \bar{x} \pm S_x$ (L_1') : $0.1 \bar{x} \pm 2.55$
- Deneysel Hata : % 6.37

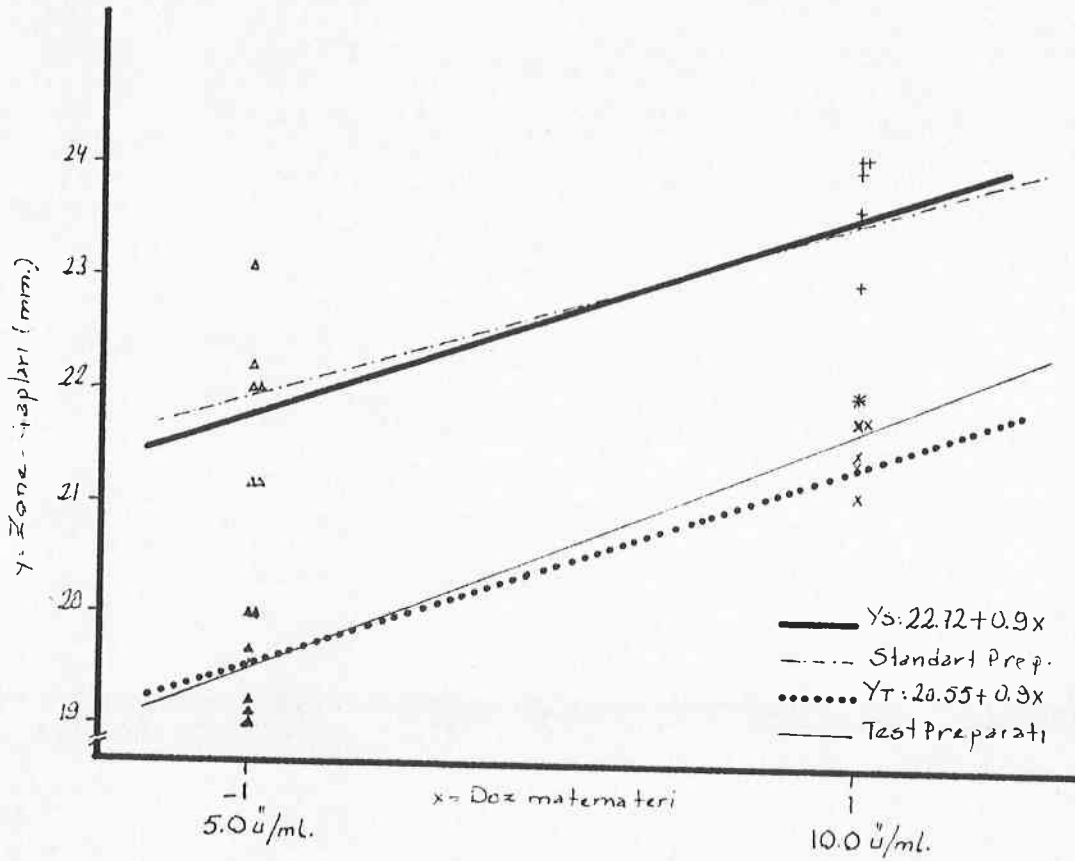
5.1.1.2 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. Doz Grubunun Bulunduğu

4. Nokta Deneyi ($4.N_{B_1}$) :

$6.N_A$ Deney modelinden soyutlanan bu 4.Nokta Deneyi'ne ait bulgular ise Tablo : 6.1 ' de, doz-cevap eğri-leri de Grafik : 6.1 ' de gösterilmiştir.

TEKRAR	D O Z L A R			
	B _{st}	C _{st}	B _t	C _t
1	22.0	23.7	19.1	21.8
2	21.2	24.1	19.2	21.5
3	22.2	23.0	19.0	21.1
4	22.0	24.0	19.7	21.4
5	23.1	24.1	20.0	21.8
6	21.2	22.0	20.0	22.0
Σy	131.7	140.9	117.0	129.6
\bar{y}	21.9	23.5	19.5	21.6
Σy^2	2893.3	3312.3	2282.5	2799.9

TABLO-6.1 : 4.N_{B₁} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-6.1 : 4. Nokta (B₁) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L	SD	KT	KO	($\alpha = \%5$)
	23	56.053		F
Prep. arası (L_p)	1	28.17	28.17	74.132
Regresyon (L_1)	1	19.80	19.80	52.105
Paral. sapma (L_1')	1	0.48	0.48	1.263
Dozlar arası (GA)	3	48.45	16.15	42.50
Hata (Gİ)	20	7.603	0.380	

TABLO-6.2 : Varyans Analizi ($4.N_{B_1}$)

Varyans Analizi sonuçlarına göre (Tablo:6.2) paralellikten sapma anlamlı bulunamamıştır ($F:1.263;p>0.05$).

Diğer bulgular ise aşağıdadır :

- Deneysel Hata : % 8.80
- Potans (R) : % 43.75
- Potans Aralığı ($R_L;R_u$) : % 29.02 - % 56.70
- $L_p \bar{x} \pm S_x (L_p)$: - 26.0 \bar{x} 3.02
- $L_1' \bar{x} \pm S_x (L_1')$: 3.4 \bar{x} 3.02

5.1.2. 6.Nokta (B) Simetrik Paralel Doğru Deneyinden Soyutlanan 4.Nokta Deneyleri :

5.1.2.1. 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. Doz Grubunun Bulunduğu

4. Nokta Deneyi ($4.N_{B_2}$) :

$6.N_B$ Modelinden soyutlanarak elde edilen $4.N_{B_2}$ modeline ait sonuçlar Tablo:7.1 , doz-cevap eğrileri ise Grafik:7.1 ' de gösterilmiştir.

Varyans Analizi sonuçlarına göre (Tablo:7.2) paralellikten sapma anlamlı bulunamamıştır ($F:0.048;p>0.05$).

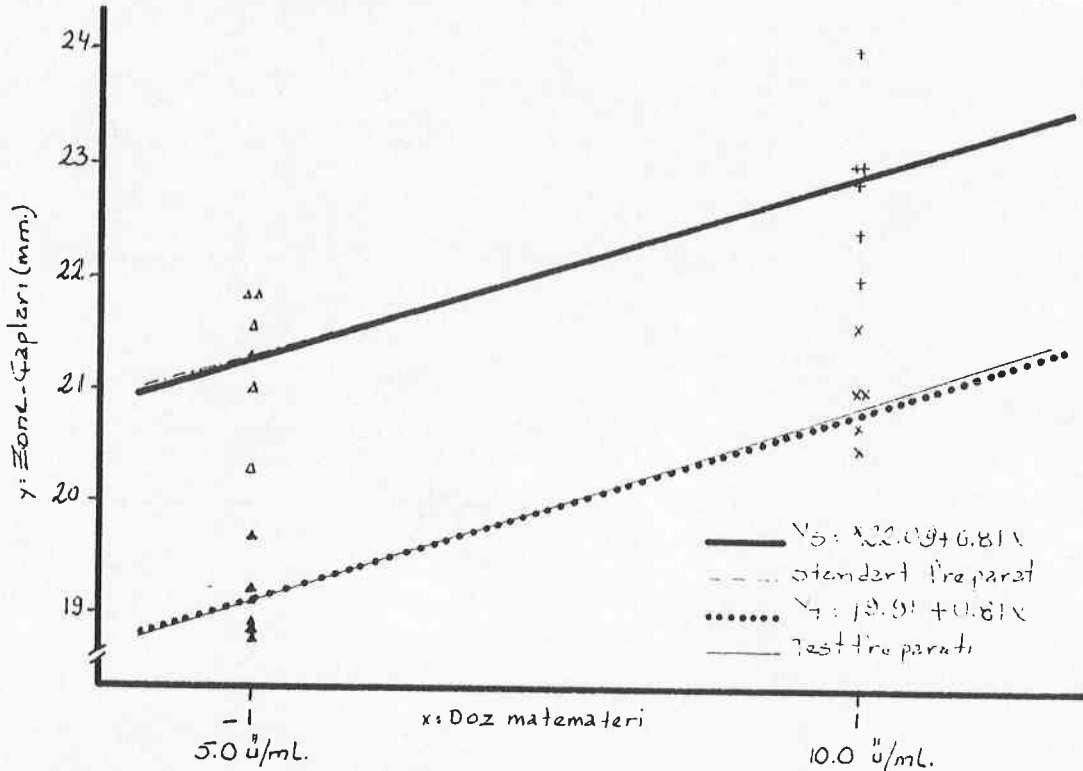
Diğer taraftan;

- Deneysel Hata : % 7.94
- Potans (R) : % 39.59
- Potans Aralığı ($R_L; R_u$): % 25.21 - % 52.27
- $L_p \bar{+} S_x (L_p)$: $-26.2 \bar{+} 2.74$
- $L'_1 \bar{+} S_x (L'_1)$: $0.6 \bar{+} 2.74$

sonuçları elde edilmiştir.

TEKRAR	D O Z L A R			
	B_{st}	C_{st}	B_t	C_t
1	21.8	23.0	18.9	21.0
2	20.3	22.0	18.8	20.5
3	21.3	22.9	19.1	20.7
4	21.8	23.0	18.7	19.8
5	21.6	22.4	19.2	21.0
6	21.0	24.0	19.7	21.5
Σy	127.8	137.3	114.4	124.5
\bar{y}	21.3	22.9	19.1	20.8
Σy^2	2723.8	3144.2	2181.9	2585.0

TABLO-7.1 : 4.N_{B2} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-7.1 : 4. Nokta (B_2) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha = \%5$)
		23	50.9		F
Prep. arası	(L_p)	1	28.602	28.602	91.089
Regresyon	(L_1)	1	16.006	16.006	50.974
Paral. sapma	(L_1')	1	0.015	0.015	0.048
Dozlar arası	(GA)	3	44.623	14.874	47.369
Hata	(Gi)	20	6.277	0.314	

TABLO-7.2 : Varyans Analizi ($4.N_{B_2}$)

5.1.2.2. 10.0 ü/ml - 20.0 ü/ml. Doz Grubunun
Bulunduğu 4. Nokta Deneyi ($4.N_{C_2}$) :

Yine $6.N_B$ modelinden soyutlanarak elde edilen $4.N_{C_2}$ modeline ait sonuçlar Tablo : 8.1 , doz - cevap eğrileri ise Grafik : 8.1 ' de gösterilmiştir.

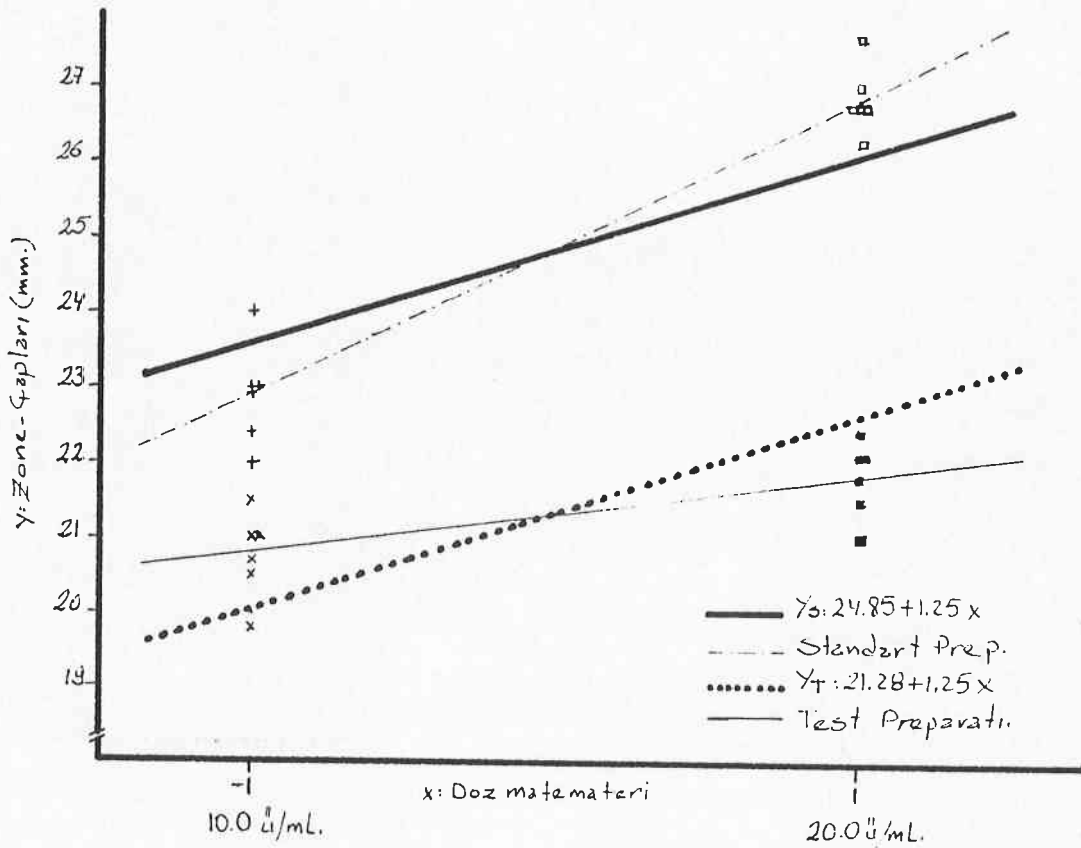
Diğer sonuçlar aşağıdadır :

- Deneysel Hata : % 2,87
- Potans (R) : % 37.23
- Potans Aralığı ($R_L;R_u$) : % 28,36 - % 45.43
- $L_p \bar{+} S_x (L_p)$: - 42.9 $\bar{+}$ 2.74
- $L_1' \bar{+} S_x (L_1')$: - 17.3 $\bar{+}$ 2.74

Varyans Analizi sonuçlarına göre (Tablo : 8.2) paralellikten sapma anlamlı bulunmuştur ($F : 40.23; p < 0.05$).

TEKRAR	D O Z L A R			
	C_{st}	D_{st}	C_t	D_t
1	23.0	26.7	21.0	22.4
2	22.0	27.0	20.5	22.1
3	22.9	26.7	20.7	21.8
4	23.0	26.3	19.8	22.1
5	22.4	26.7	21.0	21.5
6	24.0	27.6	21.5	21.0
Σy	137.3	161.0	124.5	130.9
\bar{y}	22.9	26.8	20.8	21.8
Σy^2	3144.2	4321.1	2585.0	2857.0

TABLO-8.1 : 4.N_{C₂} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-8.1 : 4. Nokta (C₂) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD KT		KO	$(\alpha = \%5)$ F
		23	133.07		
Prep. arası	(L_p)	1	76.68	76.68	247.35
Regresyon	(L_1)	1	37.75	37.75	121.77
Paral. sapma	(L_1')	1	12.47	12.47	40.23
Dozlar arası	(GA)	3	126.90	42.3	136.45
Hata	(GI)	20	6.17	0.31	

TABLO-8.2 : Varyans Analizi ($4.N_{C_2}$)

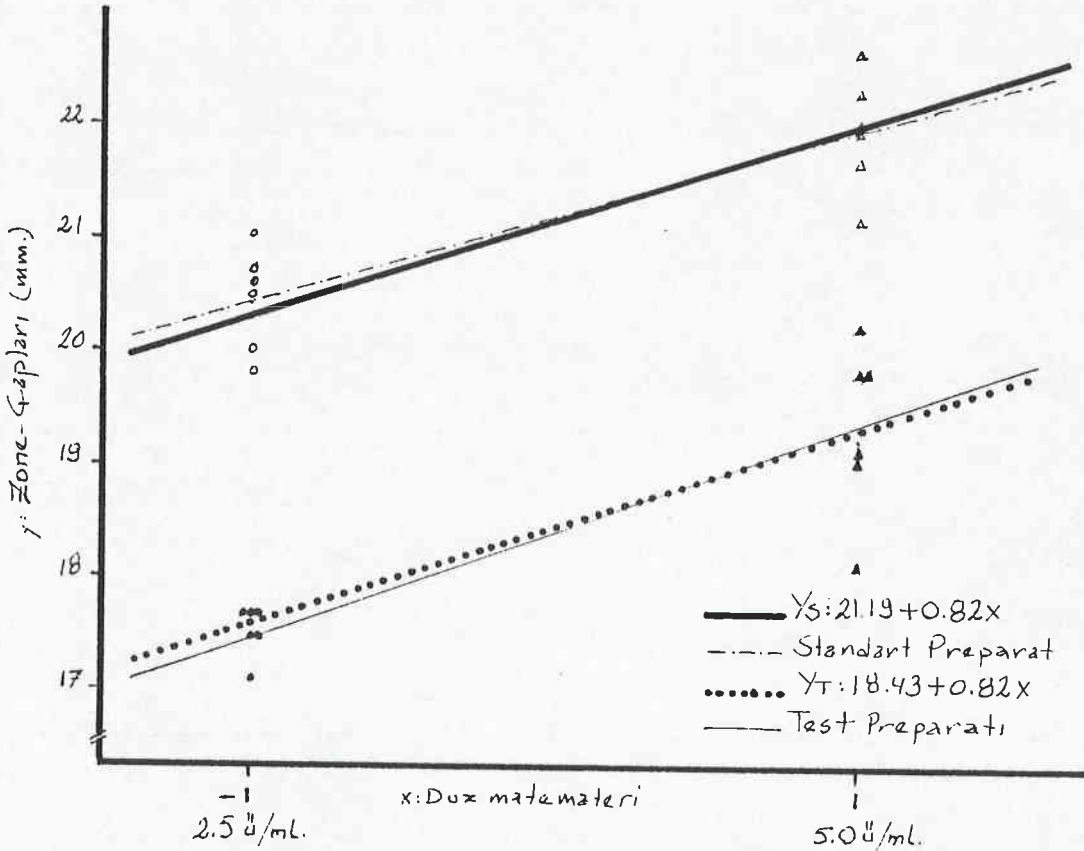
5.1.3. Bütün dozların kullanıldığı 8.Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelinden soyutlanan 4. Nokta Modellerine ait bulgular aşağıda gösterilmiştir :

5.1.3.1. 2.5 ü/ml. - 5.0 ü/ml. Doz Grubunun Bulunduğu 4. Nokta Deneyi ($4.N_{A_3}$) :

8. Nokta modelinden soyutlanan verilere göre elde edilen sonuçlar Tablo : 9.1 , doz - cevap eğrileri ise Grafik : 9.1 ' de gösterilmiştir.

TEKRAR	DOZLAR			
	A _{st}	B _{st}	A _t	B _t
1	20.7	22.0	17.7	18.1
2	20.6	21.7	17.1	19.1
3	20.5	21.2	17.5	19.0
4	19.8	21.9	17.5	19.8
5	20.0	22.3	17.7	19.8
6	21.0	22.6	17.7	20.2
ΣY	122.6	131.7	105.2	116.0
\bar{y}	20.4	21.9	17.5	19.3
ΣY^2	2506.1	2891.9	1844.8	2245.5

TABLO-9.1 : 4.N_{A3} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-9.1 : 4. Nokta (A₃) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD		KT		(α=5%)	
				KO	F		
		23	67.61				
Prep. arası	(L _p)	1	45.65	45.65	170.97		
Regresyon	(L ₁)	1	16.50	16.50	61.80		
Paral. sapma	(L ₁ ^o)	1	0.12	0.12	0.45		
Dozlar arası	(GA)	3	62.27	20.76	77.75		
Hata	(GI)	20	5.34	0.267			

TABLO-9.2 : Varyans Analizi (4.N_{A3})

Grafik : 9.1 ' de de gözleendiği gibi 4.N_A modelinde paralellikten sapma anlamlı bulunamamıştır (F: 0,45 ; p>0.05).

Diğer sonuçlar ise aşağıdadır :

- Deneysel Hata : % 4.95
- Potans (R) : % 31.57
- Potans Aralığı (R_L;R_u) : % 19.75 - % 42.34
- L_p ± S_x (L_p) : - 33.1 ± 2.53
- L₁^o ± S_x (L₁^o) : 1.7 ± 2.53

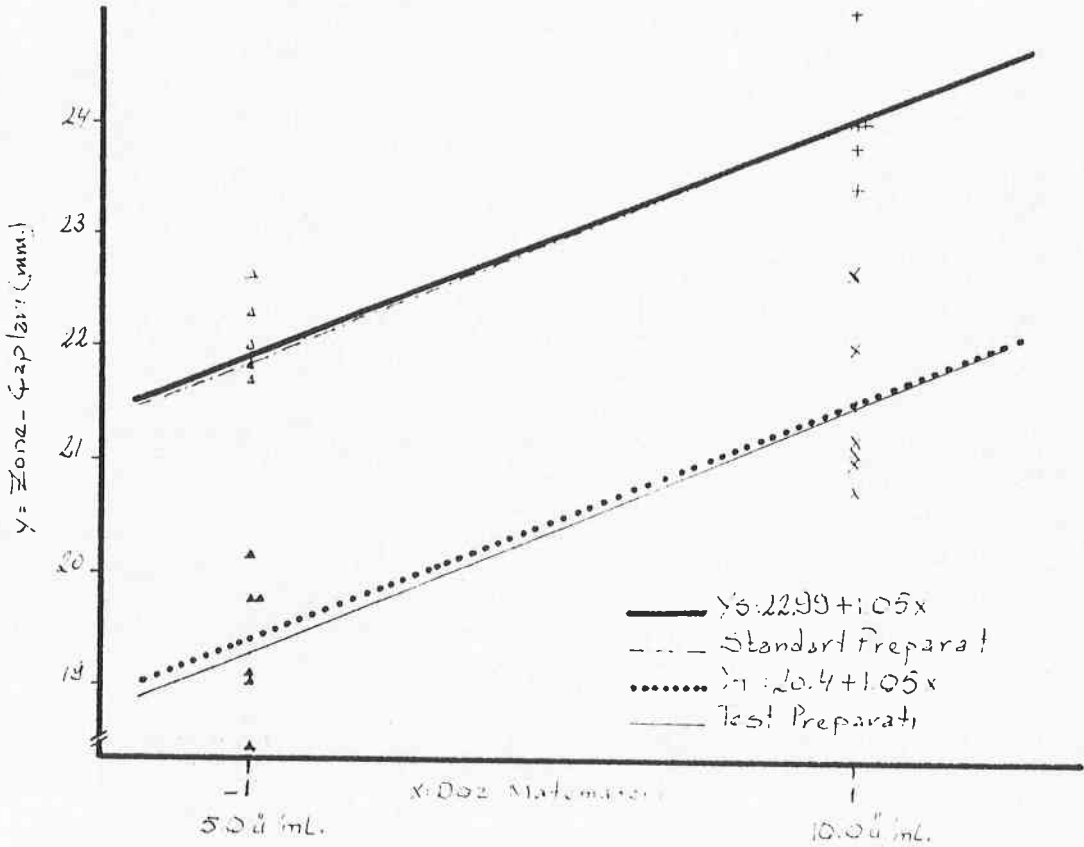
5.1.3.2. 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. Doz Grubunun Bulunduğu

4. Nokta Deneyi (4.N_{B3})

Yine 8 Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelinden soyutlanan 4.N_B verilerine göre elde edilen sonuçlar Tablo : 10.1, doz³-cevap eğrileri ise Grafik:10.1' de gösterilmiştir.

TEKRAR	D O Z L A R			
	B _{st}	C _{st}	B _t	C _t
1	22.0	23.4	18.1	21.1
2	21.7	24.0	19.1	22.0
3	21.2	25.0	19.0	21.0
4	21.9	24.0	19.8	20.8
5	22.3	23.8	19.8	21.2
6	22.6	24.0	20.2	22.7
Σy	131.7	144.2	116.0	128.8
\bar{y}	21.9	24.0	19.3	21.5
Σy^2	2891.9	3467.0	2245.5	2767.6

TABLO-10.1 : 4.N_{B₃} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-10.1 : 4. Nokta (B₃) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L	SD	KT	$(\alpha = \%5)$	
	23	75.09	KO	F
Prep. arası (L_p)	1	40.30	40.30	98.29
Regresyon (L_1)	1	26.67	26.67	65.05
Paral. sapma (L_1')	1	0.00375	0.00375	0.009
Dozlar arası (GA)	3	66.97375	22.32	54.44
Hata (Gi)	20	8.11625	0.41	

TABLO-10.2 : Varyans Analizi ($4.N_{B_3}$)

Varyans Analizi sonuçlarına göre (Tablo : 10.2) paralellikten sapma önemli bulunamamıştır ($F:0.009$; $p>0.05$).

Diğer taraftan,

- Deneysel Hata : % 6.96
- Potans (R) : % 42.65
- Potans Aralığı ($R_L; R_u$) : % 29.69 - % 54.21
- $L_p \bar{+} S_x^- (L_p)$: - 31.1 $\bar{+}$ 3.14
- $L_1' \bar{+} S_x^- (L_1')$: 0.3 $\bar{+}$ 3.14

bulunmuştur.

5.1.3.3. 10.0 ü/ml. - 20.0 ü/ml. Doz Grubunun Bulunduğu

4. Nokta Deneyi ($4.N_{C_3}$) :

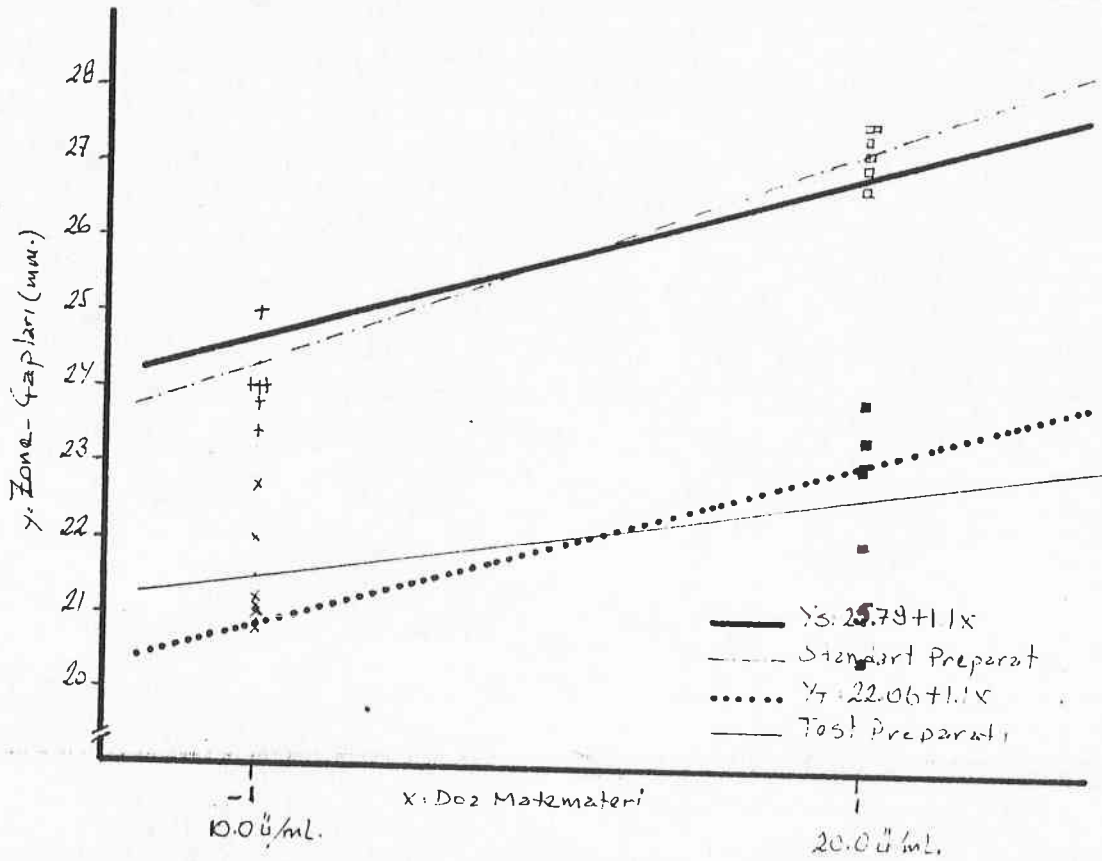
8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelinden soyut-

lanan bu üçüncü grup 4.Nokta deneyinde ise şu sonuçlar alınmıştır (Tablo : 11.1 ; Grafik : 11.1 ; Tablo : 11.2).

- Paralellikten Sapma : $F:10.68$; $p<0.05$ (Önemli)
- Deneysel Hata : % 6.05
- Potans (R) : %32.44
- Potans Aralığı ($R_L; R_u$) : %18.96 - %44.56
- $L_p \bar{+} S_x^- (L_p)$: -43.2 $\bar{+}$ 3.77
- $L_1' \bar{+} S_x^- (L_1')$: -12.4 $\bar{+}$ 3.77

TEKRAR	D O Z L A R			
	C_{st}	D_{st}	C_t	D_t
1	23.4	27.6	21.1	23.1
2	24.0	27.4	22.0	23.9
3	25.0	27.0	21.0	23.0
4	24.0	26.8	20.8	22.0
5	23.8	27.6	21.2	20.5
6	24.0	27.3	22.7	23.4
Σy	144.2	163.7	128.8	135.9
\bar{y}	24.3	27.3	21.5	22.7
Σy^2	3467.0	4466.8	2767.6	3085.6

TABLO-11.1 : 4.N_{C₃} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-11.1 : 4. Nokta (C₃) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha = \% 5$) F
		23	125.74		
Prep. arası	(L_p)	1	77.76	77.76	129.6
Regresyon	(L_1)	1	29.48	29.48	49.13
Paral. arası	(L_1')	1	6.41	6.41	10.68
Dozlar arası	(GA)	3	113.65	37.88	63.13
Hata	(Gİ)	20	12.09	0.60	

TABLO-11.2 : Varyans Analizi ($4.N_{C_3}$)

5.2. 6. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelleri :

8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelinden iki ayrı doz grubu içeren iki ayrı 6. Nokta Deney Modeli soyutlanmıştır :

5.2.1. 2.5 ü/ml. - 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml.'lik Doz Grubunun Bulunduğu 6. Nokta Deneyi ($6.N_{A_1}$) :

Bu model verilerine göre elde edilen bulgular Tablo:12.1' de, doz - cevap eğrileri de Grafik : 12.1 ' de gösterilmiştir.

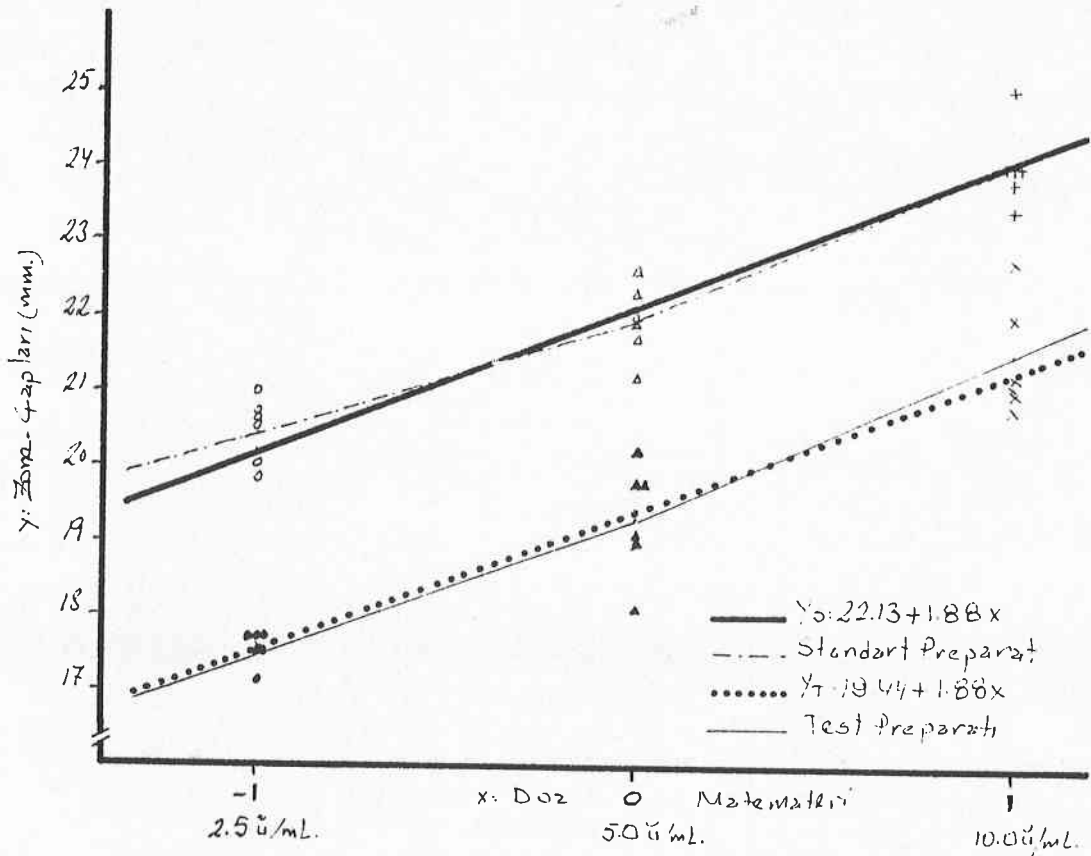
Varyans Analizi'ne göre paralellikten sapma önemli bulunamamıştır (F:0.54 ; $p > 0.05$) (Tablo:12.2).

Test preparatının (Tetracycline) standart preparata göre potansı (R) : % 37.09 , potans sınırları ise ($R_L; R_u$) % 30.26 ; % 44.09 bulunmuştur; deneysel hatanın ihmal edilecek kadar küçük (% 5.91 < % 50.) olduğu gözlenmiştir. Bazı varyasyon kaynaklarının standart hataları ise aşağıdadır :

$$\begin{aligned} - S_{\bar{x}} (L_p) &= \bar{f} 3.35 \\ - S_{\bar{x}} (L_1') &= \bar{f} 2.74 \\ - S_{\bar{x}} (L_2) &= S_{\bar{x}} (L_2') = \bar{f} 4.74 \end{aligned}$$

TEKRAR	D O Z L A R					
	A _{st}	B _{st}	C _{st}	A _t	B _t	C _t
1	20.7	22.0	23.4	17.7	18.1	21.1
2	20.6	21.7	24.0	17.1	19.1	22.0
3	20.5	21.2	25.0	17.5	19.0	21.0
4	19.8	21.9	24.0	17.5	19.8	20.8
5	20.0	22.3	23.8	17.7	19.8	21.2
6	21.0	22.6	24.0	17.7	20.2	22.7
Σy	122.6	131.7	144.2	105.2	116.0	128.8
\bar{y}	20.4	21.9	24.0	17.5	19.3	21.5
Σy^2	2506.1	2891.9	3467.0	1844.8	2245.5	2767.6

TABLO-12.1 : 6.N_{A₁} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-12.1 : 6. Nokta (A₁) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha = \% 5$)
		35	160.47		F
Prep. arası	(L_p)	1	65.34	65.34	208.75
Regresyon	(L_1)	1	85.13	85.13	271.98
Paral. sapma	(L_1')	1	0.17	0.17	0.54
Quadratiklik	(L_2)	1	0.405	0.405	1.29
Quad. fark	(L_2')	1	0.027	0.027	0.09
Dozlar arası	(GA)	5	151.072	30.214	96.53
Hata	(GI)	30	9.398	0.313	

TABLO-12.2 : Varyans Analizi ($6.N_{A_1}$)

5.2.2. 5.0 ü/ml. - 10.0 ü/ml. - 20.0 ü/ml. 'lik Doz
Grubunun Bulunduğu 6. Nokta Deneyi ($6.N_{B_1}$) :

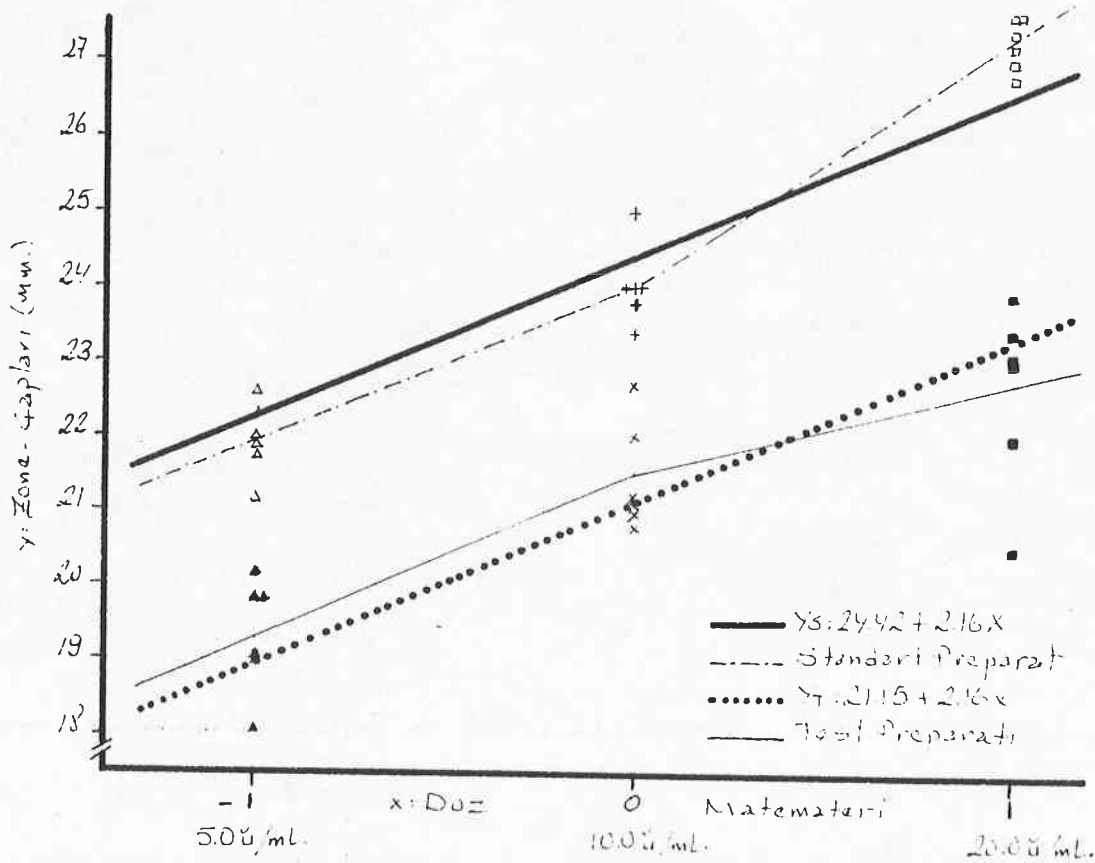
Yine 8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelinden
soyutlanan bu 6. Nokta modelinden elde edilen bulgular
aşağıda gösterilmiştir:

- Potans (R) : % 35.03
- Potans Aralığı ($R_L; R_U$): % 27.54 ; % 42.73
- Deneysel Hata : % 6.63
- $S_{\bar{x}} (L_p)$: $\bar{+}$ 4.374
- $S_{\bar{x}} (L_1')$: $\bar{+}$ 3.571
- $S_{\bar{x}} (L_2) = S_{\bar{x}} (L_2')$: $\bar{+}$ 6.186

(Bulgular ve Varyans Analizi Tablo:13.1 ; 13.2 ;
doz-cevap eğrileri de Grafik 13.1 ' de gösterilmiştir.)

TEKRAR	D O Z L A R					
	B _{st}	C _{st}	D _{st}	B _t	C _t	D _t
1	22.0	23.4	27.6	18.1	21.1	23.1
2	21.7	24.0	27.4	19.1	22.0	23.9
3	21.2	25.0	27.0	19.0	21.0	23.0
4	21.9	24.0	26.8	19.8	20.8	22.0
5	22.3	23.8	27.6	19.8	21.2	20.5
6	22.6	24.0	27.3	20.2	22.7	23.4
Σy	131.7	144.2	163.7	116.0	128.8	135.9
\bar{y}	21.9	24.0	27.3	19.3	21.5	22.7
Σy^2	2891.9	3467.0	4466.8	2245.5	2767.6	3085.6

TABLO-13.1 : 6.N_{B₁} İçin İnhibisyon Zone-Çapları (mm.)



GRAFİK-13.1 : 6. Nokta (B₁) Modeli İçin Doz-Cevap Eğrileri

G E N E L		SD	KT	KO	($\alpha = \% 5$)
		35	233.103		F
Prep. arası	(L _p)	1	96.367	96.367	181.48
Regresyon	(L ₁)	1	112.234	112.234	211.36
Paral. sapma	(L ₁ ^o)	1	6.100	6.100	11.49
Quadratiklik	(L ₂)	1	0.235	0.235	0.44
Quad. fark	(L ₂ ^o)	1	2.240	2.240	4.22
Dozlar arası	(GA)	5	217.176	43.435	81.80
Hata	(GI)	30	15.927	0.531	

TABLO-13.2 : Varyans Analizi (6.N_{B1})

T A R T I Ő M A

Biyolojik deneylerde potans tahmini yapmadan önce deneysel hata bulunmalı² , deneyin geçerliliği tartişılmalı, varyans analizi yapılmalıdır¹ .

S.S.Y.B. laboratuvarlarda rutin olarak yapılan biyolojik deneylere " Antibiyotiklerin Biyolojik Miktar Tayini " adı altında bir standart getirmiřtir⁷ .

Ancak, TF. 74 yöntemi olarak anılan bu yöntem aslında simetrik olmayan paralel doğru deney modelidir. Bu nedenle elde edilen bulgulara ayrıca istatistik analiz uygulanmamış, varyans analizi yapılmamıştır. Diğer taraftan bu yöntemle 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinde kullanılan dozların oranları bakımından da fark vardır.

TF. 74 yönteminde dozlar arası oran 1/4 olarak saptanır. 2k. Nokta modellerinde ise ardışık dozlar arasındaki oran 1/2 olarak saptanmış ve uygulanmıştır. Bu farklı oran, bu iki yöntemi çeşitli varyasyon kaynakları bakımından karşılaştırmaya engel olmaktadır. Eğer ardışık dozlar arasındaki oran aynı alınınsaydı (1/4) bu sefer de yüksek düzeyde doz kullanılan diskler (veya oyukları) etrafında oluşan önlemin bölgeleri (zone) üst üste çakışacak, ölçüm yapılamayacak veya hatalı ölçümler elde edilecekti. Büyük petri kutularının kullanılması bir önlem olarak ileri sürülebilir. Ancak araştırmada faydalanılan bütün yöntemler (TF.74 ve 2k. Nokta modelleri) aynı anda ve aynı ortamda gerçekleşti-

rildiğinden özellikle yer unsuru (^{inkübatör} kapasitesi) ve kullanılan malzemelerin maliyeti ve boyutu (çalışmalarda bir seferde toplam 36 petri kutusu kullanılmıştır) önemli bir faktör olarak ortaya çıkacaktı.

Aslında TF. 74 Modeli Türkiye'de standart olarak kullanılması bakımından ve bir bilgi vermek amacıyla çalışmalara eklenmiştir.

Tek disk yöntemi ise Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından benimsenmiş olmakla beraber oldukça geniş tartışma ortamı yaratmıştır¹⁰⁻¹⁵ : Diskin etrafındaki önlemin bölgesinin (Zone) varlığı veya yokluğu esasına dayanan duyarlık (hassasiyet) hakkında yargıya varabilmek için muhtelif kuvvette (kapasitede) birden çok disk kullanılması, birçok araştırmacı tarafından, önerilmiştir^{7, 10, 22}. Ancak elde edilen bulgular (zone-çapları) sadece standart bulgularla karşılaştırılmakta ve " mikroorganizmalar test edilen anti-biyotiğe karşı duyarlı-az duyarlı-dirençlidir " şeklinde sonuca varılmakta, deneyin geçerliliği ise tartışılmamaktadır^{2,15,16,22}.

Yukarıda kısaca açıklanan nedenlerle çalışmalarda kullanılan deney modellerinden TF. 74 modeli hariç sadece 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modelleri, kendi aralarında ve varyasyon kaynaklarına göre tartışılacaktır.

A. DENEYSEL HATALAR :

Elde edilen potans değeri hakkında doğru karara varabilmek için verilerin yeterli olup olmadığını test etmek gerekir. Bunun için bir gruptaki değerlerin kendi aralarında yaptıkları varyasyonun (grup içi varyans) küçük olması

yani değerlerin homojen olması beklenir. Deneysel hata denilen grup içi varyansın genel varyans içinde az bir yer kaplaması (% 50'den az) istenir² .

Çalışmalarda kullanılan bütün 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinde deneysel hatalar çok küçük bulunmuştur (Tablo : 2,; Tablo : 3). Bu nedenle verilerin yeterli, deneylerin güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

B. VARYANS ANALİZLERİ :

Bütün 2k. Nokta modellerinde ardışık dozlar eşit lo-
garitmik aralıklarla seçildiğinden, doz-cevap eğrilerinin çizimlerinde orthogonal katsayılar (Ek.1) kullanılabilmiş,
varyans analizleri yapılabilmiştir.

Gruplar arası (dozlar arası) serbestlik dereceleri
4.Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinde 3;6. Nokta
Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinde 5;8. Nokta Simet-
rik Paralel Doğru Deney Modellerinde ise 7'dir¹ . Bu nedenle
her bir serbestlik derecesi, varyasyon kaynağı olarak ortho-
gonal elemanlar (kontrastlar) halinde analiz edilmiştir.

Serbestlik derecelerine karşı gelen varyasyon kaynak-
ları ise şu şekilde isimlendirilir :

1. Preparatlar arası (L_p)
2. Regresyona uyum (L_1)
3. Parallellik (L_1^*)
4. Quadratik eğim (L_2)
5. Quadratik eğimden sapma (L_2^*)
6. Qubik eğim (L_3)
7. Qubik eğimden sapma (L_3^*)

DENEY MODELİ BULGULAR	4.N _B	4.N _C	4.N _{A1}	4.N _{B1}	4.N _{B2}	4.N _{C2}	4N _{A3}	4.N _{B3}	4.N _{C3}
Deneysel Hata (%)	8.95	8.43	6.37	8.80	7.94	2.87	4.95	6.96	6.05
$L_P \bar{S}_x$ (L _p)	-24.78	-38.67	-29.57	-26.73	-26.27	-42.97	-33.17	-31.17	-43.27
$L_I \bar{S}_x$ (L _I)	2.07	-12.67	0.17	3.47	0.67	-17.37	1.77	0.37	12.47
R(Potans) (%)	42.79	50.88	30.25	43.75	39.59	37.23	31.57	42.65	32.44
R _L (Pot.Alt Sın.) (%)	27.82	37.21	16.63	29.02	25.21	28.36	19.75	29.69	18.96
R _U (Pot.üst Sın.) (%)	55.93	63.13	42.59	56.70	52.27	45.43	42.34	54.21	44.56

TABLO-2 : 4. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deneysel Modellerine Göre Bulguların Dağılımı

DENEY MODELİ BULGULAR	6.N _A	6.N _B	6.N _{Al}	6.N _{B1}	8.N
Deneysel Hata (%)	8.02	3.94	5.91	6.63	6.20
$L_p \bar{f} S_{\bar{x}} (L_p)$	-40.8 \bar{f} 3.372	-56.3 \bar{f} 3.192	-48.5 \bar{f} 3.35	-58.9 \bar{f} 4.374	-76.3 \bar{f} 4.57
$L_1 \bar{f} S_{\bar{x}} (L_1)$	3.5 \bar{f} 2.753	-16.7 \bar{f} 2.606	2.0 \bar{f} 2.74	-12.1 \bar{f} 3.571	-30.9 \bar{f} 17.71
$L_2 \bar{f} S_{\bar{x}} (L_2)$	4.7 \bar{f} 4.769	10.5 \bar{f} 4.514	5.4 \bar{f} 4.74	1.3 \bar{f} 6.186	-
$L_2' \bar{f} S_{\bar{x}} (L_2')$	3.3 \bar{f} 4.769	-17.9 \bar{f} 4.514	-1.4 \bar{f} 4.74	-12.7 \bar{f} 6.186	-
R(Potans) (%)	37.93	35.10	37.09	35.03	33.33
R_L (Pot.alt sın) (%)	29.86	29.37	30.26	27.54	28.07
R_U (Pot.üst sın) (%)	46.23	40.96	44.09	42.73	38.95

TABLO-3 : 6. ve 8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deneysel Modellerine Göre Bulguların Dağılımı

1. Preparatlar Arası Varyasyon (L_p) :

Çalışmalarda kullanılan bütün 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinde farklı düzeylerde doz grupları test edilmiştir. Farklı dozlara alınan cevapların da farklı olması beklenir. Nitekim bütün deney modellerinde preparatlar arası varyasyon anlamlı bulunmuştur (Tablo:4).

Bu da çeşitli düzeydeki dozlara (4.Nokta Modeli için iki düzeyde; 6.Nokta Modeli için üç düzeyde; 8.Nokta Modeli için ise dört düzeyde doz kullanılmaktadır) alınan cevaplar arasında fark bulunduğunu gösterir.

Gerek 6. gerekse 8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinden soyutlanan bütün 4. ve 6. Nokta Modellerinde de aynı sonuç gözlenmiştir (Tablo:4) .

2. Regresyona Uyum (L_1) :

Finney (1952), iyi bir deneyde regresyon için kareler ortalamasının oldukça büyük olması gerektiğini ve doz-cevap ilişkisinde regresyon yoksa bu ilişkinin potans tahmininde kullanılamayacağını savunur¹ .

Yapılan Varyans Analizi sonuçlarına göre gerek orjinal gerekse 6. ve 8. Nokta Modellerinden soyutlanan bütün 2k. Nokta Modellerinde bu varyasyon kaynağının anlamlı olduğu, dolayısıyla doz-cevap ilişkilerinde regresyonun varlığı saptanmıştır (Tablo : 4).

Finney¹ ve Pugsley¹⁷ de , logaritmik dozlar yardımıyla alınan cevapların ortalama doğrusal regresyon gösterdiğini ifade ederler.

Nitekim bulgular bölümündeki doz-cevap regresyon eğri-

Contrastlar DENEY MODELLERİ	L _p	L ₁	L ₁ '	L ₂	L ₂ '	L ₃	L ₃ '
4. NB	F: 74.766; P < 0.05	F: 49.866; P < 0.05	F: 0.52 ; P > 0.05	—	—	—	—
4. NC	F: 61.77 ; P < 0.05	F: 65.01 ; P < 0.05	F: 6.59 ; P < 0.05	—	—	—	—
4. NA ₁	F: 134.296 ; P < 0.05	F: 45.11 ; P < 0.05	F: 0.001 ; P > 0.05	—	—	—	—
4. NB ₁	F: 74.132 ; P < 0.05	F: 52.105 ; P < 0.05	F: 1.263 ; P > 0.05	—	—	—	—
4. NB ₂	F: 91.089 ; P < 0.05	F: 50.974 ; P < 0.05	F: 0.048 ; P > 0.05	—	—	—	—
4. NC ₂	F: 247.35 ; P < 0.05	F: 121.77 ; P < 0.05	F: 40.23 ; P < 0.05	—	—	—	—
4. NA ₃	F: 170.97 ; P < 0.05	F: 61.8 ; P < 0.05	F: 0.45 ; P > 0.05	—	—	—	—
4. NB ₃	F: 98.23 ; P < 0.05	F: 65.05 ; P < 0.05	F: 0.009 ; P > 0.05	—	—	—	—
4. NC ₃	F: 129.6 ; P < 0.05	F: 49.13 ; P < 0.05	F: 10.68 ; P < 0.05	—	—	—	—
6. NA	F: 146.329 ; P < 0.05	F: 199.525 ; P < 0.05	F: 1.614 ; P > 0.05	F: 0.972 ; P > 0.05	F: 0.478 ; P > 0.05	—	—
6. NB	F: 311.12 ; P < 0.05	F: 363.675 ; P < 0.05	F: 41.06 ; P < 0.05	F: 5.41 ; P < 0.05	F: 15.724 ; P < 0.05	—	—
6. NA ₁	F: 208.75 ; P < 0.05	F: 271.98 ; P < 0.05	F: 0.54 ; P > 0.05	F: 1.29 ; P > 0.05	F: 0.09 ; P > 0.05	—	—
6. NB ₁	F: 181.48 ; P < 0.05	F: 211.36 ; P < 0.05	F: 11.49 ; P < 0.05	F: 0.44 ; P > 0.05	F: 4.22 ; P < 0.05	—	—
8. N	F: 278.177 ; P < 0.05	F: 553.674 ; P < 0.05	F: 9.124 ; P < 0.05	F: 2.144 ; P > 0.05	F: 9.5 ; P < 0.05	F: 0.161 ; P > 0.05	F: 1.22 ; P > 0.05

TABLO-4 : Farklı Deney Modellerinde Varyans Analizi Sonuçlarına Göre "F" ve "p" Değerleri.

leri aynı zamanda log-doğrusal matematerine göre çizildiğinden doğrusallık belirgin şekilde gözlenmektedir.

3. Paralellik (L_1^*) :

Simetrik paralel doğru deney modellerinin esas karakteri cevap dağılımlarında doğrusallık, test ve standart preparatların regresyon eğrilerinde ise paralelliktir.

Log-doğrusal matemater olarak kullanıldığı zaman standart ve test regresyon eğrilerinin paralel olması talep edilir¹.

Tablo : 4 ' de de gözlemlendiği gibi; yüksek dozun (20.0 μ /ml.) yer aldığı 2k. Nokta modellerinde ($4N_C$; $6.N_B$ ve $8.N$) paralellikten sapmalar anlamlı bulunmuştur. 6.Nokta ve 8.Nokta modellerinden soyutlanan $4.N_C$; $4.N_C$ ve $6.N_B$ modellerinde de durum aynıdır. 0 halde 20.0 μ /ml.²lik doz¹, 2k. Nokta Simetrik paralel doğru deney modellerinde test ve standart preparatlara ait doz-cevap regresyon eğrilerinin paralellikini bozma etkisi göstermektedir (Grafik : $4.N_C$; $6.N_B$; $8.N$ $4.N_C$; $4.N_C$ ve $6.N_B$) .

4. Quadratik Eğim (L_2) ve Quadratiklikten Sapma (L_2^*)

" Orthogonal Kontrastlar Tablosu " eşit şekilde yerleştirilmiş logaritmik doz aralıklarının quadratik elemanları için 6.Nokta modelinde 1 -2 1; 8.Nokta modelinde ise 1 -1 -1 1 katsayılarını verir ve bu değerlerin test ve standart preparata da yerleştirilmesi quadratik eğime karşılık gelen elemanı (L_2) ortaya çıkarır. Elde edilen bu katsayıların, standart preparat için işaretlerinin değiştirilmesi ise quadratik eğimler arası farkı (quadratiklikten sapma) (L_2^*) verir¹ (Ek : 1) .

Doğrusal olmayan regresyon testi için quadratik elemanın (varyasyon kaynağının) dozlar içi (hata) varyasyon kaynağı ile karşılaştırılması gerekir.

Çalışmalarda kullanılan bütün 2k. Nokta modellerinde regresyona uyum sağlanmıştır. Ancak $6.N_B$; $6.N_{B_1}$ ve $8.N$ modellerinde doğrusallıktan sapmalar nedeniyle paralellikten sapma da (L'_1) anlamlı bulunmuştur.

Sonuçta her üç modelde de quadratik eğimden sapmanın (L'_2) anlamlı olduğu anlaşılmıştır (Tablo : 2 , Tablo : 3 ve Tablo:4) .

Böylece gerek orjinal $6.N_B$ ve $8.N$; gerekse $8.N$ dan soyutlanan $6.N_{B_1}$ modellerinde standart ve test preparatlarına alınan cevapların dağılımının doğrusallığı açısından ciddi kuşku doğmuştur. Bu durum Grafik : $6.N_B$; $6.N_{B_1}$ ve $8.n$ ' de de gözlenmektedir.

5. Qubik Eğim (L_3) ve Qubiklikten Sapma (L'_3) :

Bundan önceki kontrastlara ek olarak 8.Nokta simetrik paralel doğru deney modellerinde qubik'liğin incelenmesine gereksinme duyulmaktadır. Gerçekte quadratikliğin (L_2 ve L'_2) önemliliği qubikliğin (L_3 ve L'_3) önemsizliği ile -veya tersi- aynı anlamı taşır¹. Nitekim 8. Nokta modelinde qubiklik ile ilgili kontrastlar anlamlı bulunamamıştır (Tablo : 4). Böylece 8.Nokta simetrik paralel doğru deney modelimizde de doğrusallık ve paralellik yönlerinden doğan kuşku keskinleşmiştir.

Yukarıda maddeler halinde tartışılan varyasyon kaynak-

ları bir bütün olarak yeniden değerlendirilirse sonuçta, yüksek dozun (20.0 ü/ml.) yer aldığı 4.N_C , 6.N_B ve 8.N simetrik paralel doğru deney modellerinde doğrusallığın önemli ölçüde bozulduğu, paralellığın sağlanamadığı gözlenmiştir (Grafik : 4.N_C; 6.N_B; 8.N). Aynı durum, 8.N modelinden soyutlanan ve yine yüksek dozun (20.0 ü/ml) bulunduğu 4.N_C ve 6.N_B ile 6.N_B' den soyutlanan 4.N_C modellerinde de görülmüştür¹ (Grafik : 4.N_C₂ , 4.N_C₃ , 6.N_B₁²).

4.Nokta modelinin en önemli eksikliği doğrusallıkla ilgili hiçbir test vermemesidir. Çünkü her bir cevap eğrisi için sadece iki nokta üzerinde çalışılır, diğer taraftan eğer test preparatının dozları standart preparatın dozlarına hemen hemen eşit ise gerçek doz-cevap ilişkisi doğrusallıktan farklı bile olsa yeter derecede paraleldir¹. Finney'in bu yargısı yukarıdaki sonuçlarla kanıtlanmaktadır. Nitekim eşit dozlar alınmakla beraber 4.Nokta Simetrik paralel doğru deney modellerine, tahmini potansın geçerliliği bakımından pek güvenilemeyeceği sonucuna varılmıştır.

6. Nokta ve 8. Nokta Simetrik paralel doğru deneylerinin yüksek dozlar (x = 20.0 ü/ml.) bulunan modellerinde ise (6.N_B; 6.N_B₁ ve 8.N) özellikle paralellikten sapmalar anlamlı sonuçlar¹ vermiştir.

Çalışmalar sonucunda elde edilen bütün bu bulgu ve bu bulgulara göre yapılan yukarıdaki tartışmalar ışığında test edilen Tetracycline'in, standart Tetracycline HCl ' e göre potansının % 37.93 olarak tahmin edildiği ve 2.5 ü/ml - 5.0 ü/ml-10.0 ü/ml. ' lik dozların kullanıldığı 6. Nokta Simetrik pa-

ralel Doğru Deney Modelinin ($6.N_A$) bu tür deneyler için en uygun model olabileceği sonucuna varılmıştır. 8. Nokta modelinden soyutlanan ve aynı düzeydeki dozları içeren $6.N_{A_1}$ modelinde de yaklaşık olarak aynı potans (% 37.09) tahmin edilmiştir.

S O N U Ç L A R

Bu çalışmada, antibiyotik potans tahminlerinde 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinin kullanılması ve kullanılan bu modellerin sonuçlara etkisi araştırılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi laboratuvarlarında gerçekleştirilen bu deneylerde standart antibiyotik olarak Tetracycline HCl (966.16 mcg/mg), test antibiyotiği olarak da piyasadan sağlanan Tetracycline - Pfizer kullanılmıştır. TF. 74 standartına göre hazırlanan besiyerine Bacillus Cereus bakterisi ekilmiş; tamamen laboratuvar koşullarında ve 18 saatlik inkübasyon sonucunda bakteri etrafında oluşan önlenim bölgelerinin çapları (inhibisyon zone-çapları) büyük bir hassasiyetle ölçülmüş; elde edilen veriler, hazırlanan tablolara kaydedilerek, doz-cevap ilişkilerinin eğrileri çizilmiştir.

Potans tahmini yapmadan önce; deneylerin geçerliliği araştırılmış, Varyans Analizi yapılmış, bütün varyasyon kaynakları tartışılmıştır.

Antibiyotik potans tahminlerinde ;

a) 20.0 ü/ml. ve daha yüksek doz düzeylerinin hem doğrusallığı hem de paralelliği bazan tek faktör olabileceği ;

b) 4. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinin antibiyotik potans tahmini deneylerinde yetersiz kalabile-

ceği; küçük dozlar ($x < 20.0$ ü/ml) kullanılmak koşuluyla
6. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinin en ideal yöntem olabileceği; 8. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinin ise fazla zaman ve malzeme gerektirmesi nedeniyle ekonomik olamayacağı;

c) Antibiyotiklerin besiyerlerine tatbikinde, kağıt disk, cam veya porselen boncuk yerine oyuk yönteminin kullanılmasının daha uygun olabileceği sonuçlarına varılmıştır.

Diğer taraftan doz-cevap eğrilerinde doğrusallığı sağlamak üzere, doz unsuruna uygulandığı gibi cevap unsuruna da logaritmik transformasyon uygulanması veya her ikisine de başka transformasyonların (probit, kare kök, v.b.) uygulanabilirliğinin test edilmesi bir öneri olarak benimsenebilir.

Ö Z E T

Bu çalışmada, antibiyotik potans tahminlerinde 2k. Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinin kullanılması ve Varyans Analizi sonuçları tartışılmıştır.

Oldukça uzun zaman ve uğraşın gerektiği deneylerde; küçük dozlar (2.5 ü/ml - 5.0 ü/ml - 10.0 ü/ml) kullanılmak koşuluyla 6.Nokta Simetrik Paralel Doğru Deney Modellerinin antibiyotik potans tahminlerinde ideal bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

K A Y N A K Ç A

- 1- Finney, D.J. : Statistical Method in Biological Assay. Charles Griffin and Company Limited, London, 1952, passim.
- 2- Sümbüloğlu, K. : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Matış Yayınları, 1978, passim.
- 3- Emmens, C.W. : Principles of Biological Assay. London. Chapman and Hall, 1948, passim..
- 4- Sherwood, M.B. (1947).: Simple formulas for calculating percentage potency in three and four dose Assay Procedures. Science, 106. 152-153.
- 5- M. Nevzat İlaç San. A.Ş. Kefzol Sempozyumu. 11. 1974.
- 6- Yuluğ, N. : "Mikrotitrasyon sisteminin antibiyotik duyarlık testlerinde kullanılması ve besiyeri yapısının sonuçlara etkisi". (Yayınlanmamış doçentlik tezi. Hacettepe Üniversitesi, 1972).
- 7- S.S.Y.B. Türk Farmakopesi (1974). Milli Eğitim Basımevi. 435,861,İst.1974.
- 8- Bauer, A.W., Roberts, C.E., and Kirby, W.M.M. : Single disc versus multiple disc and plate dilution techniques for antibiotic sensitivity testing. Antibiot. Ann 1959;1960.
- 9- Branch, A., Starkey, D.H., and Power, E.E. : International situation with regard to the use of disc antibiotic sensitivity tests. Antimicrobial agents Chemoterappy antibiot. Ann (1958) 83, 1959.
- 10- Tezok, F., Kudar, K., ve Onur, E. : Çok çabuk sonuç veren yeni antibiyotik duyarlık testi ve sonuçları. Mikrobiyoloji Bülteni. 5,4, 363-370, 1971.
- 11- Bliss, C.I. (1946 a).:A revised cylinder-plate assay for penicillin. Journal of the American Pharmaceutical Association, 35, 6-12.

- 12- DeBeer, E.J., and Sherwood, M.B. (1945).:The paper-disc agar-plate method for the assay of antibiotic substances. Journal of Bacteriology, 50, 459-467.
- 13- Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Scherris, J.C., and Turck, M.: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method, Am.J.Clin. Path. 45:493, 1966.
- 14- Esser, W.M., Elefson, D.E. : Experiences with the Kirby-Bauer Method of Antisiotic Susceptibility Testing. A.J. Clin. Pat. 54: 193, 1970.
- 15- Beaney, N., Goodwin, N.G., Jones, R.V., and Sippe, G.R. : Antibiotic Sensitivity Testing, Med. J.Aust. 1 : 483-484, 1970.
- 16- Sherwood, M.B., Falco, E.A., and DeBeer, E.J. (1944). : A rapid, quantitative method for the determination of penicillin. Science, 99, 247-248 .
- 17- Pugsley, L.I. : The application of the principles of statistical analysis to the biological assay of hormones. Endocrinology, 3,39, 161-176, 1946.
- 18- Knudsen, Lila F.:Control Chart Analysis of Penicillin Assays. Jour, of Bact. Aug. 1945.
- 19- Knudsen, Lila F.:Penicillin Assay. Sci. 101:46 Jan. 12,1945.
- 20- Tarcaza, E. and Garth, M.A. : Assays and Statistical Analysis for Antibiotic Standarts. J.Pharm. Sci. 67(8):1050-1053, 1978.
- 21- Ericsson, H. : The disc method in quantitative determination of sensitivity to antibiotics, Postgray, Med.J. (London) Supply 43 (Aug.), 46-9, 1967 (Eng.).

EK - I

ORTHOGONAL CONTRAST KATSAYILARI

DOZ CONTRAS	S ₁	S ₂	T ₁	T ₂	BÖLEN
L _p	-1	-1	1	1	4 n
L ₁	-1	1	-1	1	4 n
L ₁ '	1	-1	-1	1	4 n

TABLO-1: 4.Nokta Modeli İçin Orthogonal Contrast Katsayıları¹

DOZ CONTRAS	S ₁	S ₂	S ₃	T ₁	T ₂	T ₃	BÖLEN
L _p	-1	-1	-1	1	1	1	6 n
L ₁	-1	0	1	-1	0	1	4 n
L ₁ '	1	0	-1	-1	0	1	4 n
L ₂	1	-2	1	1	-2	1	12 n
L ₂ '	-1	2	-1	1	-2	1	12 n

TABLO-2 : 6.Nokta Modeli İçin Orthogonal Contrast Katsayıları²

DOZ CONTRAS	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	BÖLEN
L _p	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	8 n
L ₁	-3	-1	1	3	-3	-1	1	3	40 n
L ₁ '	3	1	-1	-3	-3	-1	1	3	40 n
L ₂	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	8 n
L ₂ '	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	8 n
L ₃	-1	3	-3	1	-1	3	-3	1	40 n
L ₃ '	1	-3	3	-1	-1	3	-3	1	40 n

TABLO-3 : 8.Nokta Modeli İçin Orthogonal Contrast Katsayıları³

1. Finney, D.J. :Statistical Method in Biological Assay. Charles Griffin and Company Limited, London,1952,s. 149.
2. İbid., s. 142.
3. İbid., s. 155

EK-II

VARYANS ANALİZLERİ VE POTANS TAHMİNLERİNDE
KULLANILAN SEMBOLLER

SEMBOL	A Ç I K L A M A L A R
b	Regresyon katsayısı
d	10 tabanına göre "D" nin logaritması ($\log_{10} D$)
g	Emniyet sınırlarının (fiducial limits) hesaplanmasında kullanılan katsayı.
k	Her preparatın doz seviyesi
n	Her dozun tekrar sayısı (Denek sayısı)
s	Tahmini standart sapma
t	"t" dağılımı tablosundaki değer
x	Doz matemateri
\bar{x}	Doz matemateri ortalaması
y	Doz'a karşı alınan cevap
\bar{y}	Doz'a karşı alınan cevap ortalaması
ü/ml.	Ünite / mililitre
D	Dozlar arası oran
F	"F" dağılımı tablosundaki değer
KO	Kareler ortalaması
KT	Kareler toplamı
N	Toplam eleman sayısı
R	Tahmini potans
R_L	Tahmini potansın alt sınırı
R_u	Tahmini potansın üst sınırı
SD	Serbestlik derecesi
S_x	Standart hata
S_1, S_2, S_3	Cevaplar toplamı (standart)
T_1, T_2, T_3	Cevaplar toplamı (test)

<u>SEMBOL</u>	<u>A Ç I K L A M A L A R</u>
V	Varyans
Y_S	Regresyon formülü (standart preparat)
Y_T	Regresyon formülü (Test preparatı)
$Z_S ; Z_T$	Standart ve test preparatlarının en yüksek dozları
A_{st}	2.5 ü/ml. ' lik standart preparat
B_{st}	5.0 ü/ml. ' lik standart preparat
C_{st}	10.0 ü/ml. ' lik standart preparat
D_{st}	20.0 ü/ml. ' lik standart preparat
A_t	2.5 ü/ml. ' lik test preparatı
B_t	5.0 ü/ml. ' lik test preparatı
C_t	10.0 ü/ml. ' lik test preparatı
D_t	20.0 ü/ml. ' lik test preparatı
GA	Gruplar arası
GI	Grup içi
Gn	Genel

EK-III

VARYANS ANALİZİ VE POTANS TAHMİNLERİNDE KULLANILAN
FORMÜLLER

(Bütün formüller Finney, D.J.¹ ve Sümbüloğlu, K.² dan alınmıştır.)

$$N = 2nk$$

$$L_p = (-S_1 - S_2 - \dots - S_k) + (T_1 + T_2 + \dots + T_k)$$

$$\bar{y}_S - \bar{y}_T = -L_p / nk$$

$$b = \frac{3L_1}{2nk(k^2-1)}$$

$$Y = \bar{y} + b (x - \bar{x})$$

$$L_1 = -(k-1)(S_1 + T_1) - (k-3)(S_2 + T_2) - \dots + (k-1)(S_k + T_k) \text{ (k. çift ise)}$$

$$L_1 = -\frac{1}{2}(k-1)(S_1 + T_1) - \frac{1}{2}(k-3)(S_2 + T_2) - \dots + \frac{1}{2}(k-1)(S_k + T_k) \text{ (k. Tek ise)}$$

$$L_1' = (k-1)(S_1 - T_1) + (k-3)(S_2 - T_2) + \dots - (k-1)(S_k - T_k) \text{ (k. çift ise)}$$

$$L_1' = \frac{1}{2}(k-1)(S_1 - T_1) + \frac{1}{2}(k-3)(S_2 - T_2) + \dots - \frac{1}{2}(k-1)(S_k - T_k) \text{ (k. Tek ise)}$$

$$S_{\bar{x}} (L_p) = s \sqrt{N}$$

$$S_{\bar{x}} (L_1') = s \sqrt{\frac{1}{3} N(k^2-1)} \text{ (k. çift ise)}$$

$$S_{\bar{x}} (L_1) = s \sqrt{\frac{1}{12} N(k^2-1)} \text{ (k. tek ise)}$$

$$S_{\bar{x}} (L_2 = L_2') = s \sqrt{2N}$$

$$d = \text{Log}_{10} D$$

$$R = \frac{Z_S}{Z_T} \text{ Antilog } \left\{ \frac{d(k^2-1)L_p}{3L_1} \right\} \text{ (k. çift ise)}$$

$$R = \frac{Z_S}{Z_T} \text{ Antilog } \left\{ \frac{d(k^2-1)L_p}{6L_1} \right\} \text{ (k. tek ise)}$$

$$g = \frac{Nt^2 s^2 (k^2-1)}{3L_1^2} \text{ (k. çift ise)}$$

$$g = \frac{Nt^2 s^2 (k^2-1)}{12L_1^2} \text{ (k. tek ise)}$$

$$R_L; R_u = \frac{Z_S}{Z_T} \text{ Antilog } \left[\frac{d(k^2-1)}{3L_1 (1-g)} \left\{ L_p \bar{+} ts \sqrt{N \left\{ (1-g) + \frac{(k^2-1)L_p^2}{3L_1^2} \right\}} \right\} \right] \text{ (k. çift ise)}$$

$$R_L; R_u = \frac{Z_S}{Z_T} \text{ Antilog } \left[\frac{d(k^2-1)}{6L_1 (1-g)} \left\{ L_p \bar{+} ts \sqrt{N \left\{ (1-g) + \frac{(k^2-1)L_p^2}{12L_1^2} \right\}} \right\} \right] \text{ (k. tek ise)}$$

$$GAV = \frac{GAKO - GIKO}{k}$$

$$k = \frac{n - \frac{\sum n_i^2}{n}}{\text{grup sayısı} - 1}$$

$$GIV = GIKO$$

$$GnV = GAV + GIV$$

$$\text{Deneysel Hata} = \frac{GIV \times 100}{Gn.V}$$

$$G_{nKT} = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

$$G_{AKT} = \sum_{j=1}^k \frac{(\sum y_j)^2}{n_j} - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

$$G_{IKT} = G_{nKT} - G_{AKT}$$

$$G_{nSD} = n-1$$

$$G_{ASD} = \text{grup sayısı} - 1$$

$$G_{ISD} = n - \text{grup sayısı}$$

$$G_{AKO} = \frac{G_{AKT}}{G_{ASD}}$$

$$G_{IKO} = \frac{G_{IKT}}{G_{ISD}}$$

$$F = \frac{G_{AKO}}{G_{IKO}}$$