

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

TEKRARLANAN ÖLÇÜMLÜ DENEMELERDE KOVARYANS YAPILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şirin ÇETİN

Samsun
Eylül - 2009

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

TEKRARLANAN ÖLÇÜMLÜ DENEMELERDE KOVARYANS YAPILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şirin ÇETİN

Danışman: Prof. Dr. Yüksel BEK

Samsun
Eylül - 2009

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyoistatistik Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Yüksel BEK, Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Üye : Doç.Dr. Mehmet Ali CENGİZ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Üye : Yrd.Doç.Dr. Yüksel TERZİ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurul'unca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof.Dr. Süleyman KAPLAN

Enstitü Müdürü

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamın gerçekleőmesinde, değerli bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yüksel BEK'e içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET
TEKRARLANAN ÖLÇÜMLÜ DENEMELERDE
KOVARYANS YAPILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Şirin ÇETİN, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Eylül 2009

Bu çalışmanın amacı tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinde varyans kovaryans yapısı hatalı seçildiğinde oluşabilecek farklılıkları saptamak, analiz sonuçları ve nihai kararları ne kadar etkilediğini test etmektir. Varyans kovaryans yapısına uygun veriler simülasyon ile türetilerek gerçek varyans kovaryans yapısı bilinen bu veri setleri farklı varyans kovaryans yapıları ile analiz edilerek, hatalı varyans kovaryans yapısı seçiminin analiz üzerine etkisi irdelendi.

Tekrarlanan ölçümlü denemelerde veriler aynı denekten elde edildiği için gözlemler birbirleriyle ilişkilidir. Ayrıca, tekrarlanan ölçümlerde aynı denekten ardışık ve yakın zaman noktalarından elde edilen gözlemler, uzak zaman noktalarından elde edilenlere göre daha fazla ilişkilidir. İlişkinin kaçınıcı zaman noktasından sonra yok olmaya başladığı önemlidir. Bu durumda zaman serisi modelleri devreye girmektedir. Sağlık alanında tekrarlanan ölçümlü veriler çok sık rastlanan veri tipidir. Tüm bireylerde aynı zaman noktalarında ölçüm yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. İşlemler her bireyde eşit aralıklarla sürdürülse dahi farklı zamanlarda başlayabilir. Bazen de işlemin bir gereksinimi olarak değişik zaman aralıkları ile ölçümlerin yapılması uygun olabilmektedir. Dolayısıyla eksik tekrarlanan ölçümlü veri yapısı ortaya çıkmaktadır. Eksik veri yapısı söz konusu olduğunda GLM analiz yöntemi ile doğru çözüm elde etmek mümkün değildir. Bu durumda MIXED analiz yöntemi kullanılması uygun olmaktadır. Bu çalışmada farklı analiz yöntemlerinin hangi veri yapılarına daha uygun olduğu hususu da ayrıyeten detaylı olarak incelendi.

Veri simülasyonlarında herhangi bir programlama dili kullanılarak veri üretme yerine, veri üretmeyi müteakiben tercih edilen analizleri de yaptırabilmek amacıyla SAS paket programı kodlama sistemi içerisinde veriler türetildi.

Uygulayıcılar açısından tercih edilen varyans kovaryans yapısı ve uygun yöntemle analizlerin kullanılabilirliğini arttırmak amacıyla da SAS ve SPSS paket programları çözümü sonuçları karşılaştırmalı olarak incelendi.

ABSTRACT
**COMPARISON OF COVARIANCE STRUCTURES IN THE REPEATED
MEASURED TRIALS**

Şirin ÇETİN, Degree of Master of Science

University of Ondokuz Mayıs Samsun, September 2009

The purpose of this study is to determine the differences that may arise when the proper variance covariance structure is not chosen in the analysis of repeated measured data and to evaluate the analysis results, find out how they affect the final decisions. Data in accordance with the required variance covariance structure have been derived by simulation and these data have been analyzed with different statistical models by using the convenient and inconvenient variance-covariance structure. The obtained results were compared and tried to explain how the decisions made affected by not chosen the proper variance covariance structure.

The observations are interrelated as the data has been obtained from the same subject in the repeated measured trials. Moreover, the consecutive observations which were obtained from near past points from the same subject in the repeated measurements are more related compared to the ones obtained from further time points. Determining from which time the point of the annihilation of the relation point starts is of importance. In this case also, the time series models will step in. The repeated measurements in health area is a widely encountered data type. Measuring in all individuals at the same time points is not always possible. Even the processes are maintained in every individual with equal intervals, they may start at different time points. Sometimes, as a requisite of the process, measuring at different time intervals can be feasible. Therefore, unequally spaced and unequally sized repeated measured data structure arises. When the data structure were inadequate obtaining correct solution by GLM analysis method is not possible. In this case, use of MIXED analysis method is appropriate. In this study, the issue of the conformance of these analysis methods to the related chosen data structures was also examined in detail.

The analyzed data has been simulated within the most used statistical packages SAS program coding system because of making the analyses following the data derivation instead of deriving data by using any other programming language.

The results obtained in SAS and SPSS statistical packages programs by using same data sets and comparative analyses of them have also been discussed in detail with the purpose of increasing the availability of analyses in terms of applicators.

KISALTMALAR

-2LL	Olabilirlik Bilgi Ölçütü
AIC	Akaike bilgi ölçütü
AICC	Düzeltilmiş Akaike'nin bilgi ölçütü
AR(1)	Birinci Dereceden Otoregresif
ARH(1)	Variyans Yapıları Heterojen Olan Birinci Dereceden Otoregresif
ARMA(1,1)	Hareketli Ortalamalı Birinci Dereceden Otoregresif
BIC	Bayesian bilgi ölçütü
CS	Birleşik Simetri
CSH	Heterojen Birleşik Simetri
GLM	Genelleştirilmiş Lineer Modeller
MLE	Maksimum Olabilirlik Yöntemi
REML	Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Yöntemi
SIC	Schwarz bilgi ölçütü
SP(POW)	Mesafe Üslü
TOEP	Toeplitz
TOEP(2)	İki Şeritli Toeplitz
TOEPH	Heterojen Toeplitz
UN	Yapılanmamış
UN(1)	Ana Köşegen Şeritli
UNR	Yapılanmamış Korelasyon

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerin Tanımı	7
2.2. Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerin Yararları	8
2.3. Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerin Sakıncaları	8
2.4. Etki Tiplerine Göre Modeller	9
2.4.1. Sabit Etkili Modeller	9
2.4.2. Şansa Bağlı Etkili Modeller	11
2.4.3. Karışık Etkili Modeller	11
2.5. Kovaryans Yapıları	14
2.5.1. Kovaryans Yapıları İle İlgili Tanımlar	14
2.5.2. Kovaryans Yapılarının Türleri	16
2.5.3. Sağlık Alanında En Sık Kullanılan Kovaryans Yapıları	18
2.5.3.1. Yapılanmamış	18
2.5.3.2. Birinci Dereceden Otoregresif	19
2.5.3.3. Birleşik Simetri	19
2.5.3.4. Toeplitz	19
2.5.3.5. Mesafe Üslü	20
2.6. Veri Yapısına Uygun Kovaryans Yapısının Seçimi	20
2.6.1. Uyum İçin Kullanılan Bilgi Ölçütleri	20
2.6.1.1. Olabilirlik Bilgi Ölçütü	21
2.6.1.2. Akaike'nin Bilgi Ölçütü	21
2.6.1.3. Bayesian'ın Bilgi Ölçütü	21

2.6.1.4. Düzeltilmiş Akaike'nin Bilgi Ölçütü	21
2.7. Tekrarlamada Yapısal Farklılıklar	22
2.7.1. Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Denemeler	22
2.7.2. Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Denemeler	22
2.7.3. Tekrarlamanın Her Denekte Farklı Zaman Dilimlerinde Yapıldığı Eksik Gözlemlili Denemeler	23
2.8. Tekrarlanan Ölçümlü Analizlerde Model Varsayımları	24
2.8.1. Normallik Tam Simetriklik ve Küresellik	24
2.9. GLM ve MIXED Modellerin Karşılaştırması	28
2.10. Parametre Tahmin Yöntemleri	31
3. MATERYAL ve YÖNTEM	33
3.1. Simülasyon İle Veri Türetme	33
3.1.1. Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Veri Türetme	33
3.1.2. Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Veri Türetme	36
3.2. Türetilen Verilerin Analizi	39
4. BULGULAR	44
4.1. Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Verilerin Analizi	44
4.2. Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Verilerin Analizi	56
4.3. Eksik Gözlemlili Tekrarlanan Ölçümlü Verilerin Analizi	62
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER	83
Ek 1 SAS Paket Programında Birinci Dereceden Otoregresif Varyans Kovaryans Yapısına Uygun Veri Türetme	83
Ek 2 Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Veriler	84
Ek 3 SPSS Paket Programı Analiz Sonuçları	87
Ek 4 SAS Paket Programında Mesafe Üslü (SPPOW) Varyans Kovaryans Yapısına Uygun Veri Türetme	88
Ek 5 Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Veriler	90

Ek 6 SAS Paket Programında Veri Türetme	102
Ek 7 Eksik Verili Tekrarlanan Gözlemler	104
Ek 8 Eksik Verili Gözlemlerin SPSS Paket Programı Analiz Sonuçları	106
9. ÖZGEÇMİŞ	107

1. GİRİŞ

Tekrarlanan ölçümlü deneme düzenleri günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. En yaygın kullanıldığı alanlar Tıp, Ziraat, Eczacılık, Psikoloji ve Sosyoloji gibi bilim dallarıdır.

Grizzle ve ark. (1969) tekrarlanan ölçümlü kategorik veri analizinin sistematik yaklaşımlarını araştırmışlardır.

Gill ve Hafs (1971) tekrarlanan ölçümlü denemelerde iki faktörlü varyans analizini incelemişler ve bu analiz için farelerden elde ettikleri verileri kullanmışlardır.

Koch ve ark. (1977) tekrarlanan ölçümlü kategorik veri analizinde Tartılı Kareler Ortalaması Metodu yaklaşımını incelemişlerdir.

Scheifey ve Schmidt (1978) yaptıkları araştırmada karışık etkili modeli ve çok değişkenli tekrarlanan ölçümlerin analizini incelemişlerdir.

Keselman ve Keselman (1984) sağlık ile ilgili araştırmalarda, farklı zamanlarda elde edilen tekrarlanan ölçümlü verilerin analizini açıklamışlardır. Ayrıca küresellik olmadığında "Greenhouse-Geisser" düzeltmesini önermişlerdir. Çoklu karşılaştırmalarda yapılması gerekenler ve Tip I hatayı kontrol altına almak için öneriler sunmuşlardır.

Tekrarlanan ölçümlü kategorik verilerin analizinde, Tartılı Kareler Ortalaması Metodu kullanılmıştır. Tartılı Kareler Ortalaması Metodunun temeli iki yönlü olasılık tablosuna dayanmaktadır. Bu tabloda satırlar bağımsız değişkenleri tanımlarken, sütunlar bağımlı değişkeni tanımlar. Eğer bağımlı değişken birden fazla ise çapraz sınıflama gibi tanımlanır. Tartılı Kareler Ortalaması Metodu yaklaşımı ise çok terimli dağılıma dayandırılır. Çok terimli dağılım iki terimli (binom) dağılımın genel bir biçimidir (Conaway, 1985).

Kunert (1985), tekrarlanan ölçümlü verilerin aynı denekten alındığı için birbirleri ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin zamanla azalacağını bildirmiştir. Ayrıca Tartılı Kareler Ortalaması Metodunu açıklamıştır.

Bek ve Efe (1986) yaptıkları çalışmada, iki veya daha fazla faktöre sahip tekrarlanan ölçümlü denemelerde hataların ilişkili olduğunu ve genellikle tek değişkenli testler için gerekli varsayımların tutmadığını bildirmişlerdir. Bu durumda yapılan tek değişkenli analizlerin yanlış yorumlara sebebiyet verebileceğini ifade etmişlerdir.

Conaway (1989) çalışmasında, tekrarlanan ölçümlü kategorik verilerin koşullu olasılık metodu ile analizini incelemiş ve bu metodun avantajları ve dezavantajlarını ifade etmiştir.

Demirhan (1990) tekrarlanan ölçümlerde varyans analizini ve tarihi gelişimini incelemiştir. Farklı tekrarlanan ölçümlü deneme düzenlerini örnek uygulama üzerinde açıklamaya çalışmıştır.

Jones ve Ackerson (1990), aynı denek üzerinden alınan ard arda gözlemler arasındaki zaman aralıkları eşit olmadığında ve her bir denek üzerinden alınan gözlem sayısı farklı olduğunda farklı metodların kullanılması gerektiğini ifade etmişlerdir.

Conaway (1992), tekrarlanan ölçümlü kategorik verilerin analizinde koşullu olasılık metodunu önermiştir.

Çamdeviren (1995), tekrarlanan ölçüm içeren deneme düzenleri için uygulanan varyans analizini ve bağımlı gözlemleri bağımsız duruma getirme amacı ile uygulanan transformasyonları incelemiştir. “Cross-over” deneme düzeni ve “trend analizi” hakkında bilgi vermiştir.

Wolfinger ve Chang (1995) tekrarlanan ölçümlü verilerin modellenmesinde SAS paket programında PROC MIXED çözüm tekniği ile PROC GLM çözüm tekniğinin farklarını ve üstünlüklerini örnek üzerinde açıklamışlar. PROC MIXED

çözüm tekniği ile tüm varyans kovaryans modellerini kullanabileceğimizi ve PROC GLM çözüm tekniği ile sadece Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans modelinin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Simülasyon gerçek sistemin yapısı ve davranışını anlayabilmek için mantıksal ve matematiksel ilişkiler içeren, sistem dışında bilgisayar veya başka araçlar ile deney yapma olanağı sağlayan bir yöntemdir. Tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovaryans yapısına uygunluğunu araştırmak için, SAS paket programı veri üretmek için oldukça geniş imkan sunmaktadır. SAS paket programında varyans kovaryans yapısına uygun veri üretme PROC IML ile başlar ve makro komutları ile devam eder. (Andrew, 1997; Graebner, 1998; Palmer, 1999; Jo ve ark., 2007).

Hızlı (1997), iki faktörlü ve üç faktörlü tekrarlanan ölçümlü deneme düzenlerini incelemiştir.

Keselman ve ark. (1998), tekrarlanan ölçümlü veri analizlerinde, varyans kovaryans yapılarının seçiminde en iyi seçim ölçütlerinin AIC (Akaike bilgi ölçütü) ve BIC (Bayesian bilgi ölçütü) olduğunu öne sürmüşlerdir. AIC ölçütünün daha çok kompleks kovaryans yapılarında tercih edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Mulvenon ve Betz (1998) yaptıkları çalışmada, SAS paket programında “MONTE CARLO” simülasyon yöntemi ile varyans kovaryans matrisi üretme işlem adımlarını bildirmişlerdir.

Kowalchuk (2000) karışık etkili model hakkında genel bilgiler vermiş, kovaryans modellerinin olası tiplerini SAS paket programında PROC MIXED çözüm tekniği ile incelemiştir. Mümkün kovaryans yapılarından en uygun olanını AIC ve BIC ölçütlerini kullanarak seçilebileceğini bildirmiştir.

Hamer ve Simpson (2000) araştırmalarında tekrarlanan ölçümlü verilerin PROC MIXED ve PROC GLM çözüm teknikleri ile analiz edilebileceğini ifade etmişlerdir. “Huynh-Feldt” varyans kovaryans yapısının özel hali olan Birleşik Simetri

(CS) varyans kovaryans yapısını açıklamışlardır. Karışık etkili kovaryet kullanımını incelemişlerdir.

Keskin ve Mendeş (2001), faktörlerden birinin seviyelerinde tekrarlanan ölçüm bulunan iki faktörlü deneme düzenlerini araştırmışlardır. Bu tip deneme düzenlerinin avantajlarını ve dezavantajlarını ortaya koymuşlardır.

Akbaş ve ark (2001), yaptıkları çalışmada tekrarlanan ölçümler ile bölünmüş parselli denemeler arasında benzerlikler olduğunu ifade etmişlerdir. Buna göre tekrarlanan ölçümlü analizde denekler arası faktör, bölünmüş parselli denemelerdeki ana-parsellere; denekler-içi faktör ise bölünmüş parselli denemelerdeki alt-parselle benzetilmiştir.

Başpınar ve ark. (2001), klasik varyans analizi ve tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniklerini incelemişler ve I. Tip hata yapma olasılıklarını karşılaştırmışlardır.

Görgülü (2002), iki faktör ve üç faktörlü tekrarlanan ölçümlü denemeleri incelemiş ve tekrarlanan ölçümlerin analizinde kullanılan "Friedman testini" açıklamıştır.

Her bir bağımsız deneme ünitesi için tekrarlı ölçülebilen iki yanıtı cevap değişkenleri olduğunda Tartılı Kareler Ortalaması Metodu kullanılmaktadır. Tartılı Kareler Ortalaması Metodu yaklaşımı, tekrarlanan ölçümler arasındaki zamana bağlılıkla ilgili konularda ön koşullar içermez. Tartılı Kareler Ortalaması Metodunun kategorik yanıt değişkenlerinin, tüm kovaryetler kategorik olduğunda ve ölçüm zamanlarının sayısı küçük olduğunda kısıtlı kullanımları vardır. Ayrıca çapraz sınıflamadaki her bir kategori içerisine düşen örnek sayısı çok geniş olduğu durumlarda da kısıtlı kullanımları vardır (Stokes ve ark., 2000; Davis, 2002; Lawal, 2003; Agresti, 2007).

Li (2003) araştırmasında tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinde, kovaryans modellerinin uygunluğunu ölçen uyum istatistiklerini SAS paket programında tek bir tablo halinde veren makro komutlarını yazmıştır.

Hamlett ve ark. (2004), çalışmalarında karışık etkili modelin tanımlamasını yaparak SAS komutlarını açıklamışlardır.

Kowalchuk ve ark. (2004) tekrarlanan ölçümlü denemelerde karışık etkili model analizini incelemişlerdir.

Vallejo ve Rojas (2005), SAS paket programında tekrarlanan ölçümlü veri analizlerini “Kenward-Roger” ve “Brown-Forsythe” çözüm metodunu kullanarak incelemişlerdir.

Gomez ve ark. (2005) tekrarlanan ölçüm analizinde “Kenward-Roger” metodunu önermişlerdir.

Yıldırım (2005) çalışmasında, tekrarlanan ölçüm analizinde kullanılan metotları tanımlamış ve bu metotları dershaneden alınan gerçek veriler üzerinde uygulamıştır.

Wang (2006) çalışmasında, tekrarlanan ölçümlü verilere en uygun varyans kovaryans modelini belirlemek için kullanılan uyum istatistiklerini SAS paket programında tek bir tablo halinde veren makro komutlarını yazmıştır.

Al-Marsadi (2007), tekrarlanan ölçümlü denemelerde varyans kovaryans seçiminde simülasyon çalışmasını “Kenward-Roger” metodunu kullanarak yapmıştır. Varyans kovaryans yapısının seçiminde Düzeltimli Akaike'nin bilgi ölçütü (AICC) ve BIC ölçütlerini kullanmanın uygun olacağını ileri sürmüştür.

Doğanay (2007), araştırmasında karışık etkili modellerin tekrarlanan ölçümlerin analizinde alternatif bir çözüm yolu olarak önermiştir. Sağlık alanından elde edilen tekrarlanan ölçümlü verilerin analizini SAS paket programı ile yapmıştır.

Bu tezin amacı analiz edilecek tekrarlanan ölçümlü verinin gerçek varyans kovaryans yapısının belirlenmesi, bu yapıya uygun analiz yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve hatalı varyans kovaryans yapısı ile yapılan analizlerde ortaya çıkacak sakıncaların tartışılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerin Tanımı

Tekrarlanan ölçümlü deneme düzenleri değişik literatür ve bilim dallarında farklı isimlerle anılmaktadır. Bunlardan bazıları uzun süreli çalışmalar, denek içi deneme düzenleri ve ilişkili modeller şeklindedir (Lindsey, 1999; Finney, 1990; Jerome ve Well, 2003).

Tekrarlanan ölçüm terimi, aynı deneme birimi üzerinden aynı özellik ile ilgili farklı zamanlarda alınan ölçümler veya aynı deneme birimine uygulanan farklı muamelelerin aynı özellik ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi olarak tanımlanabilir.

Bir nesne veya birey üzerindeki değişim veya gelişimi görmek için farklı zamanlarda ölçümler alınması durumuna tekrarlanan ölçümlü deneme denir. Bu tip ölçümleri içeren deneme düzenlerine tekrarlanan ölçümlü deneme düzenleri adı verilir.

Tekrarlanan ölçümlü deneme düzeninde iki bileşke vardır; denekler arası ve denekler içi. Denekler arası bileşke muamele olarak adlandırılır. Denekler arası bileşke içerisinde uygulamada kullanılan faktörlere ait varyasyon kaynakları yer alır. Denekler içi bileşke zaman olabileceği gibi, farklı uygulamalarda olabilir.

Tekrarlanan ölçümlü denemelerde elde edilen veriler aynı denekten elde edildiği için ilişkili gözlemlerdir. Bu aynı zamanda farklı kişilerin veya farklı aletlerin ya da farklı yöntemlerin aynı özelliği ölçmesi şeklinde olabileceği gibi; belirli bir özelliğin zaman içerisindeki değişimini izleme şeklinde elde edilen veriler de olabilir. Her iki durumda da gözlemler aynı denek üzerinden elde edildiği için gözlemler ilişkili olacaktır.

Tekrarlanan ölçümlerde aynı denekten birbirine yakın zaman noktalarından elde edilen gözlemler, uzak zaman noktalarından elde edilenlere göre daha fazla ilişkilidir. Örneğin 11 kız ve 16 erkek çocuğunun 8, 9, 10, 11 ve 12 yaşlarındaki vücut

ağırlıklarının ölçüldüğü bir denemede 8 yaşındaki vücut ağırlığı, 9 yaşındaki vücut ağırlığına 12 yaşındakinden daha yakındır. Yakın olan zaman dilimlerindeki ölçümler daha yüksek korelasyona sahiptir.

Tekrarlanan ölçümlü denemelerde, faktörün ya da faktörlerin seviyelerine ait ortalamalar arasındaki farklılıkların etkisinin önemliliğine ilişkin yapılacak hipotez testlerinde, klasik varyans analizi tekniğinin uygulanabilmesi için gerekli olan varsayımlardan “gözlemlerin bağımsızlığı” şartı sağlanmaz. Bu sebeple tekrarlanan ölçümlü deneme düzenleri varsayımların sağlandığı klasik varyans analizinden farklıdır.

2.2. Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerin Yararları

Tekrarlanan ölçümlü denemelerde ölçümler aynı denek üzerinden yapıldığı için araştırmacıya zaman ve maliyet bakımından yarar sağlamaktadır. Tekrarlanan ölçümlerin analizinde denekler içi varyasyon kaynağı hataya ait kaynaktan ayrıldığı için yapılacak hipotez testleri daha gerçekçi olmaktadır (Davis, 2002; Vittinghoff ve ark., 2005).

2.3. Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerin Sakıncaları

Tekrarlanan ölçümlü veri analizi çalışmalarında karşılaşılan iki temel zorluk vardır. Birincisi aynı deney ünitesinden yapılan tekrarlanan ölçümlerin bağımlı olmasının karışıklığa yol açmasıdır. İkincisi araştırmacının tekrarlanan ölçümleri kontrol edememesi, diğer bir ifadeyle verilerin dengesiz ya da kısmen eksik olmasıdır.

Diğer bir sakıncası taşınan etkidir. Farklı muamelelerin aynı deneklere ardışık periyotlarda uygulanması sonucunda ortaya çıkabilecek etki türüdür. Bir önceki periyotta uygulanan muamele etkisini yitirmeden, bir sonraki periyottaki muamelenin uygulanması sonucu etkiler birbirlerine karışabilmektedir.

Tekrarlanan ölçümlü deneme düzenlerinin analizinde taşınan etkinin yok edilmesi gerekmektedir. Bu istenmeyen etki deneme düzenindeki periyotlar arası

mesafenin değiştirilmesi ile yok edilebilir. Bu tip etkileri dikkate alan geliştirilmiş bir çok deneme düzeni vardır. Bunlar Latin kare deneme düzenleri, Change-over (koşullara göre değişen) deneme düzenleri, Switch-back (zikzak) deneme düzeni ve Reversal (ters dönüşüm) deneme düzenidir. Bu denemeler ilk olarak hayvancılıkta uygulanmış ve daha sonra bir çok alanda kullanılmıştır (Gill, 1981).

2.4. Etki Tiplerine Göre Modeller

Modeller tek bir faktörü içeriyorsa basit model olarak adlandırılır; bu etki sabit veya şansa bağlı etki olabilir. Model içerisinde sabit ve şansa bağlı etkiler varsa bu tip modeller karışık modeller olarak adlandırılır.

2.4.1 Sabit Etkili Modeller

Bir deney düzeninde, ölçümlere etki eden etkenlerin düzeyleri tüm mümkün düzeyler arasından özellikle bazı düzeyler seçilerek belirleniyorsa ya da etkenlerin tüm düzeyleri deneye alınıyorsa modele sabit etkili model denir. Modelin matris gösterimi Eşitlik (2.1)'te olduğu gibi yazılır.

$$\mathbf{Y}=\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}+\boldsymbol{\epsilon} \quad (2.1)$$

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{1p} \\ X_{21} & X_{22} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{2p} \\ X_{31} & X_{32} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{3p} \\ X_{41} & X_{42} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{4p} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ X_{n1} & X_{n2} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{np} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \\ \cdot \\ \cdot \\ \beta_p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \epsilon_3 \\ \epsilon_4 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \epsilon_n \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

Y'nin beklenen değeri Eşitlik (2.3)'de olduğu gibidir.

$$E(\mathbf{Y})=E(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}+\boldsymbol{\epsilon}) \quad (2.3)$$

$$E(\mathbf{Y})=E(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})+E(\boldsymbol{\epsilon})$$

$$E(\mathbf{Y})=\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$$

Y'nin variyansı Eşitlik (2.4)'de olduğu gibidir.

$$V(\mathbf{Y})=V(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}+\boldsymbol{\varepsilon})$$

$$V(\mathbf{Y})=V(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})+V(\boldsymbol{\varepsilon})$$

$$V(\mathbf{Y})=0+\sigma^2 \mathbf{I}$$

$$V(\mathbf{Y})=\sigma^2 \mathbf{I}$$

$$V = \text{var}(\mathbf{Y}) = \begin{bmatrix} \sigma^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma^2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma^2 \end{bmatrix} = \sigma^2 \mathbf{I} \quad (2.4)$$

σ^2 = varyans,

\mathbf{I} = n x n boyutunda birim matris.

$\mathbf{Y} \sim N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \mathbf{I}\sigma^2)$ varsayılır.

Modelin matris gösteriminde \mathbf{Y} n x 1 boyutlu gözlenebilir yanıt vektörünü, n gözlem sayısını, \mathbf{X} kovaryet değerlerinin matrisini ifade ederken \mathbf{X} matrisinde her kovaryet ayrı bir sütun halinde gösterilir. Kovaryetler kategorik ise X'in alacağı değerler 0 ve 1'den ibarettir. Bu etkinin var veya yok olduğuna göre değişmektedir. Kovaryetler eğer sürekli değişken ise o zaman değerler X'in gerçek değerleri olarak yazılır. \mathbf{X} n x p boyutlu ($n \geq p$) tasarım matrisidir. $\boldsymbol{\beta}$ px1 boyutlu bilinmeyen parametre vektörüdür. $\boldsymbol{\varepsilon}$ nx1 boyutlu hata vektörüdür. Sabit etki modeline göre tüm gözlemlerin birbirlerinden bağımsız oldukları varsayılır.

2.4.2 Şansa Bağlı Etkili Modeller

Bir deney düzeninde, kullanılan etkenlerin düzeyleri tüm mümkün düzeyler arasından tesadüfi olarak seçilerek belirleniyorsa bu modele Şansa bağlı etkili model denir.

Modelin matris gösterimi Eşitlik (2.5)'de olduğu gibidir.

$$\mathbf{Y}=\mathbf{Z}\mathbf{u}+\boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.5)$$

Modelin matris gösteriminde \mathbf{Y} n x 1 boyutlu gözlenebilir yanıt vektörünü, n gözlem sayısını, \mathbf{u} qx1 boyutlu tesadüfi seçimli etkiler vektörünü, \mathbf{Z} nxq boyutlu tesadüfi seçimli etkilere ilişkin tasarım matrisini, $\boldsymbol{\varepsilon}$ nx1 boyutlu hata vektörünü gösterir.

2.4.3 Karışık Etkili Modeller

Karışık etkili model sabit ve şansa bağlı etkileri içerir. Karışık modelin matris formunda yazılışı Eşitlik (2.6)'da olduğu gibidir.

$$\mathbf{Y}=\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}+\mathbf{Z}\mathbf{u}+\boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.6)$$

Modelde \mathbf{Y} nx1 boyutlu gözlenebilir yanıt vektörünü, \mathbf{X} n x p boyutlu sabit etkilere ilişkin tasarım matrisini, \mathbf{Z} nxq boyutlu tesadüfi seçimli etkilere ilişkin tasarım matrisini, $\boldsymbol{\beta}$ px1 boyutlu sabit etki parametrelerini içeren vektörü, \mathbf{u} qx1 boyutlu tesadüfi seçimli etkiler vektörünü gösterir (Wallace ve Gren, 2002;Galwey, 2006).

n gözlem sayısıdır. \mathbf{u} 'nun ve $\boldsymbol{\varepsilon}$ 'nin beklenen değerleri sırasıyla $E(\mathbf{u}) = 0$ ve $E(\boldsymbol{\varepsilon})=0$ şeklindedir. $Cov(\mathbf{u}, \boldsymbol{\varepsilon}) = 0$ olduğu varsayımı altında $V(\mathbf{u}) = G$ ve $V(\boldsymbol{\varepsilon}) = R$ dir.

$$E \begin{bmatrix} u \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad Var \begin{bmatrix} u \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G & 0 \\ 0 & R \end{bmatrix}$$

\mathbf{G} $q \times q$ boyutlu şansa bağlı etkilerin varyans kovaryans matrisi ve \mathbf{R} $n \times n$ boyutlu residuallerden oluşan varyans kovaryans matrisini gösterir.

\mathbf{Y} 'nin beklenen değeri;

$$E(\mathbf{Y})=E(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}+\mathbf{Z}\mathbf{u}+\boldsymbol{\epsilon})$$

$$E(\mathbf{Y})=E(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}) + E(\mathbf{Z}\mathbf{u}) + E(\boldsymbol{\epsilon})$$

$$E(\mathbf{Y})=\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}E(\mathbf{u}) + E(\boldsymbol{\epsilon})$$

$$E(\mathbf{Y})=\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z} \cdot \mathbf{0} + \mathbf{0}$$

$$E(\mathbf{Y})=\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \text{ şeklindedir.}$$

\mathbf{Y} 'nin varyansı;

$$\text{var}(\mathbf{Y})=\text{var}(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}+\mathbf{Z}\mathbf{u}+\boldsymbol{\epsilon})$$

$$\text{var}(\mathbf{Y})=\text{var}(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})+\text{var}(\mathbf{Z}\mathbf{u})+\text{var}(\boldsymbol{\epsilon})$$

$$\text{var}(\mathbf{Y})=\text{var}(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})+ \mathbf{Z}\text{var}(\mathbf{u}) \mathbf{Z}' + \text{var}(\boldsymbol{\epsilon})$$

$$\text{var}(\mathbf{Y})= \mathbf{0}+ \mathbf{Z}\mathbf{G} \mathbf{Z}' + \mathbf{R}$$

$$\text{var}(\mathbf{Y})= \mathbf{Z}\mathbf{G} \mathbf{Z}' + \mathbf{R} \text{ şeklindedir.}$$

$\mathbf{R}=\sigma^2 \mathbf{I}$ olup, burada \mathbf{I} $n \times n$ boyutunda birim matrisdir.

Tablo 2.1 Tekrarlı ölçüm veri gösterimi

		Zaman Noktası			
Grup	Denek	Zaman 1	Zaman 2	...	Zaman m
1	1	Y_{111}	Y_{112}	...	Y_{11m}
1	2	Y_{211}	Y_{212}	...	Y_{21m}
1
1
1	r_1	Y_{r11}	Y_{r12}	...	Y_{r1m}
...
...
q	1	Y_{1q1}	Y_{1q2}	...	Y_{1qm}
q	2	Y_{2q1}	Y_{2q2}	...	Y_{2qm}
q
q
q	r_q	Y_{qrq1}	Y_{qrq2}	...	Y_{qrqm}

Y_{ijk} k. Zamanda i. gruptaki j. denek üzerinden alınan gözlem, r_i i. gruptaki denek sayısı, $i=1, \dots, q$ $j=1, \dots, r_i$ $k=1, \dots, m$ dir.

Model Eşitlik (2.7)'de olduğu gibi yazılırsa;

$$Y_{ijk} = \mu + \beta_i + \gamma_k + (\beta\gamma)_{ik} + u_{ij} + e_{ijk} \quad (2.7)$$

Eşitlik (2.7)'de μ populasyon ortalamasını, β_i i. grup etkisini, γ_k k. zaman etkisini, $(\beta\gamma)_{ik}$ i. grup ve k. zaman etkileşimini, u_{ij} denekler arası değişimden kaynaklanan hatayı, e_{ijk} denekler içi değişimden kaynaklanan hatayı göstermektedir (Littell ve ark, 2000).

Y_{ijk} 'nin varyansı ve Y_{ijk} ile Y_{lmn} 'nin kovaryansı aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

$$\text{Var}(Y_{ijk}) = \text{Var}(u_{ij} + e_{ijk}) = \sigma_u^2 + \text{Var}(e_{ijk})$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{lmn}) = \text{Cov}[(u_{ij}, e_{ijk}), (u_{lm}, e_{lmn})]$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{lmn}) = \text{Cov}(u_{ij}, u_{lm}) + \text{Cov}(u_{ij}, e_{lmn}) + \text{Cov}(u_{lm}, e_{ijk}) + \text{Cov}(e_{ijk}, e_{lmn})$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{lmn}) = \text{Cov}(u_{ij}, u_{ij}) + \text{Cov}(e_{ijk}, e_{ijn})$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{lmn}) = \sigma_u^2 + \text{Cov}(e_{ijk}, e_{ijn})$$

2.5. Kovaryans Yapıları

Tekrarlanan ölçümlü denemelerde verilerin ilişkili olması söz konusudur. Ancak denemenin tasarımı veya faktörlerin yapısına göre ilişkinin yapısı farklılık göstermektedir. Tekrarlanan ölçümlü verilerde bu ilişki yapısı verinin varyans kovaryans yapısı şeklinde adlandırılır.

Tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinden doğru sonuçlar elde edebilmek için gerçek kovaryans yapısını içeren bir kovaryans modeline ihtiyaç vardır. Eğer veriler arasındaki pozitif korelasyon ihmal edilerek tekrarlanan ölçümler analiz edilir ise, Tip I hatanın büyüme riski artarken, standart hata olması gerekenden daha küçük tahmin edilir. Eğer çok kompleks bir model seçilir ise bu taktirde testin gücü ve etkinliğinden fedakarlık yapılmış olur. Kovaryans modellerinden hangi tip modelin kullanılacağına iki farklı yol ile karar verilir. Bunlardan birincisi kovaryans modellerinin uygunluğunu ölçen bilgi ölçütleri olarak isimlendirilen uyum test istatistikleri, ikincisi farklı zamanlardaki gözlemler arasındaki kovaryans yapısını izlemeye yardımcı olan grafik yöntemidir (Wolfinger, 1993; Littell ve ark., 2006).

2.5.1 Kovaryans Yapıları ile İlgili Tanımlar

Kısaca varyans kovaryans bileşenlerinin nasıl elde edildikleri ile ilgili bilgi verilir ise;

Birleşik Simetri (CS), Yapılanmamış (UN) ve Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) varyans ve kovaryansları aşağıdaki gibi verilmektedir.

Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) kovaryans yapısı için:

$$\text{Var}(Y_{ijk}) = \sigma_u^2 + \text{Var}(e_{ijk}) = \sigma_u^2 + \sigma_e^2$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{ijn}) = \sigma_u^2 + \text{Cov}(e_{ijk}, e_{ijn}) = \sigma_u^2 + \sigma_e^2 \rho^{|k-n|}$$

Burada σ_u^2 denekler (kişiler) arası varyanstır. $\sigma_e^2 \rho^{|k-n|}$ denekler içi kovaryanstır.

Birleşik Simetri (CS) kovaryans yapısı için:

$$\text{Var}(Y_{ijk}) = \sigma_u^2 + \text{Var}(e_{ijk}) = \sigma_u^2 + \sigma_1 + \sigma_e^2$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{ijn}) = \sigma_u^2 + \text{Cov}(e_{ijk}, e_{ijn}) = \sigma_u^2 + \sigma_1$$

σ_u^2 ve σ_1 'dan herhangi birini tahmin etmek için bunlardan herhangi birini 0'a eşitlemek gerekir (Liu ve ark., 2007).

Yapılanmamış (UN) kovaryans yapısı için:

$$\text{Var}(Y_{ijk}) = \sigma_u^2 + \text{Var}(e_{ijk}) = \sigma_u^2 + \sigma_k^2$$

$$\text{Cov}(Y_{ijk}, Y_{ijn}) = \sigma_u^2 + \text{Cov}(e_{ijk}, e_{ijn}) = \sigma_u^2 + \sigma_{kn}$$

σ_u^2 ve σ_{kn} 'den herhangi birini tahmin etmek için diğerini 0'a eşitlemek gerekmektedir.

$\sigma_{kn} = 0$ 'a eşitlenirse zaman içerisindeki gözlemlerin bağımsız olduğu varsayılır. Ancak bu zaman içerisinde alınan tekrarlı ölçümler için geçerli bir varsayım değildir. Dolayısı ile $\sigma_u^2 = 0$ olarak alınır (Liu ve ark., 2007).

Diğer kovaryans yapıları içinde (Mesafe Üslü, Toeplitz vb) aynı şekilde varyans ve kovaryanslar yazılabilir (Wolfinger, 1996; Weiss, 2005).

Kovaryans yapılarında kullanılan ifadeler Tablo 2.2'de özetlenmektedir (Kincaid, 2005).

Tablo 2.2 Kovaryans yapılarına göre parametre sayısı ve (i,j) elemanları

Model	Tanım	Parametre	(i,j) nci eleman
AR(1)	Birinci Dereceden Otoregresif	2	$\sigma^2 \rho^{ i-j }$
CS	Birleşik Simetri	2	$\sigma_1 + \sigma_1^2 (i = j)$
UN	Yapılanmamış	$m(m+1)/2$	σ_{ij}
TOEP	Toeplitz	m	$\sigma_{ i-j } + 1$
SP(POW)	Mesafe Üslü	2	$\sigma^2 \rho^{dij}$
ARH(1)	Variyans Yapıları Heterojen Olan AR(1)	m+1	$\sigma_i \sigma_j \rho^{ i-j }$
TOEPH	Heterojen Toeplitz	2m-1	$\sigma_i \sigma_j \rho_{ i-j }$

m: tekrarlanan ölçüm sayısıdır.

2.5.2 Kovaryans Yapılarının Türleri

Birleşik Simetri (Compound Symmetry) CS	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 \end{pmatrix}$
Yapılanmamış (Unstructured) UN	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \sigma_{13} & \sigma_{14} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{23} & \sigma_{24} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{34} \\ \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Ana Köşegen Şeritli (Banded Main Diagonal) UN(1)	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$

<p>Birinci Dereceden Otoresif (First-Order Autoregressive)</p> <p style="text-align: center;">AR(1)</p>	$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$
<p>Variyans Yapıları Heterojen Olan Birinci Dereceden Otoresif (Heterogeneous ARH(1))</p> <p style="text-align: center;">ARH(1)</p>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho & \sigma_1\sigma_3\rho^2 & \sigma_1\sigma_4\rho^3 \\ \sigma_2\sigma_1\rho & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho & \sigma_2\sigma_4\rho^2 \\ \sigma_3\sigma_1\rho^2 & \sigma_3\sigma_2\rho & \sigma_3^2 & \sigma_3\sigma_4\rho \\ \sigma_4\sigma_1\rho^3 & \sigma_4\sigma_2\rho & \sigma_4\sigma_3\rho & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
<p style="text-align: center;">Toeplitz</p> <p style="text-align: center;">TOEP</p>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2\rho_2 & \sigma^2\rho_3 \\ \sigma^2\rho_1 & \sigma^2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2\rho_2 \\ \sigma^2\rho_2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2 & \sigma^2\rho_1 \\ \sigma^2\rho_3 & \sigma^2\rho_2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2 \end{pmatrix}$
<p style="text-align: center;">İki Şeritli Toeplitz (Toeplitz with Two Bands)</p> <p style="text-align: center;">TOEP(2)</p>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma_1 & 0 & 0 \\ \sigma_1 & \sigma^2 & \sigma_1 & 0 \\ 0 & \sigma_1 & \sigma^2 & \sigma_1 \\ 0 & 0 & \sigma_1 & \sigma^2 \end{pmatrix}$
<p style="text-align: center;">Heterojen Toeplitz (Heterogeneous Toeplitz)</p> <p style="text-align: center;">TOEPH</p>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho_1 & \sigma_1\sigma_3\rho_2 & \sigma_1\sigma_4\rho_3 \\ \sigma_2\sigma_1\rho_1 & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho_1 & \sigma_2\sigma_4\rho_2 \\ \sigma_3\sigma_1\rho_2 & \sigma_3\sigma_2\rho_1 & \sigma_3^2 & \sigma_3\sigma_4\rho_1 \\ \sigma_4\sigma_1\rho_3 & \sigma_4\sigma_2\rho_2 & \sigma_4\sigma_3\rho_1 & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
<p style="text-align: center;">Mesafe Üslü</p> <p style="text-align: center;">SP(POW)</p>	$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho^{d12} & \rho^{d13} & \rho^{d14} \\ \rho^{d21} & 1 & \rho^{d23} & \rho^{d24} \\ \rho^{d31} & \rho^{d32} & 1 & \rho^{d34} \\ \rho^{d41} & \rho^{d42} & \rho^{d43} & 1 \end{pmatrix}$
<p>Hareketli Ortalamalı Birinci Dereceden Otoresif (First-Order Autoregressive Moving-Average)</p> <p style="text-align: center;">ARMA(1,1)</p>	$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \gamma & \gamma\rho & \gamma\rho^2 \\ \gamma & 1 & \gamma & \gamma\rho \\ \gamma\rho & \gamma & 1 & \gamma \\ \gamma\rho^2 & \gamma\rho & \gamma & 1 \end{pmatrix}$

Heterojen Birleşik Simetri (Heterogeneous CS) CSH	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho & \sigma_1\sigma_3\rho & \sigma_1\sigma_4\rho \\ \sigma_2\sigma_1\rho & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho & \sigma_2\sigma_4\rho \\ \sigma_3\sigma_1\rho & \sigma_3\sigma_2\rho & \sigma_3^2 & \sigma_3\sigma_4\rho \\ \sigma_4\sigma_1\rho & \sigma_4\sigma_2\rho & \sigma_4\sigma_3\rho & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Yapılanmamış Korelasyon (Unstructured Correlations) UNR	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1\sigma_2\rho_{12} & \sigma_1\sigma_3\rho_{13} & \sigma_1\sigma_4\rho_{14} \\ \sigma_2\sigma_1\rho_{21} & \sigma_2^2 & \sigma_2\sigma_3\rho_{23} & \sigma_2\sigma_4\rho_{24} \\ \sigma_3\sigma_1\rho_{31} & \sigma_3\sigma_2\rho_{32} & \sigma_3^2 & \sigma_3\sigma_4\rho_{34} \\ \sigma_4\sigma_1\rho_{41} & \sigma_4\sigma_2\rho_{42} & \sigma_4\sigma_3\rho_{43} & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$

Bu kovaryans yapılarından biyolojik çalışmalarda en çok kullanılanlar Birinci Dereceden Otoregresif (AR1), Birleşik Simetri (CS), Yapılanmamış (UN), Toeplitz (TOEP) ve Mesafe Üslü (SPPOW) modelleridir (Anderson, 2004; Wolfinger, 1997). Bu sebeble araştırmamızda özellikle bu kovaryans yapıları incelendi.

2.5.3 Sağlık Alanında En Sık Kullanılan Kovaryans Yapıları

2.5.3.1. Yapılanmamış (UN)

$$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \sigma_{13} & \sigma_{14} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{23} & \sigma_{24} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{34} \\ \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$$

Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli Genel (General) model olarak da adlandırılır. Bu kovaryans yapısında köşegende yer alan varyanslar $(\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_m^2)$ farklıdır. Köşegen dışında yer alan kovaryanslar da $(\sigma_{12}, \sigma_{13}, \sigma_{14}, \sigma_{23}, \sigma_{24}, \sigma_{34})$ birbirlerinden farklıdır. Bu modelde parametre sayısı $[m(m+1)/2]$ şeklindedir $(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_{12}, \sigma_{13}, \sigma_{14}, \sigma_{23}, \sigma_{24}, \sigma_{34})$ ve $m =$ tekrarlanan ölçüm sayısıdır.

2.5.3.2 Birinci Dereceden Otoregresif (AR(1))

$$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) modelinde varyanslar σ^2 'ye eşittir ve kovaryanslar ($\sigma^2\rho, \sigma^2\rho^2, \sigma^2\rho^3$) üssel şekilde azalır. Bu modelde parametre (σ^2, ρ) sayısı 2'dir (Littell ve ark, 2000).

2.5.3.3 Birleşik Simetri (CS)

$$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 \end{pmatrix}$$

Birleşik Simetri (CS) modelinde varyanslar ve kovaryanslar birbirlerine eşittir. Bu modelde parametre (σ, σ_1) sayısı 2'dir.

2.5.3.4 Toeplitz (TOEP)

$$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2\rho_2 & \sigma^2\rho_3 \\ \sigma^2\rho_1 & \sigma^2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2\rho_2 \\ \sigma^2\rho_2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2 & \sigma^2\rho_1 \\ \sigma^2\rho_3 & \sigma^2\rho_2 & \sigma^2\rho_1 & \sigma^2 \end{pmatrix}$$

Toeplitz modelinde köşegende yer alan varyanslar (σ^2) aynı, şerit halinde köşegen dışında yer alan kovaryanslar (köşegen +i), $i = 1, 2, \dots, m-1$ olacak şekilde farklılık gösterir. Yani iz köşegenin bir üstündeki şerit, iki üstündeki şerit köşegenlerde vs elemanlar benzerdir. Her şerit farklı kovaryansa sahiptir. Bu modelde parametre sayısı m'dir. ($\sigma, \rho_1, \rho_2, \rho_3$) Burada m tekrarlanan ölçüm sayısıdır (Littell ve ark, 2000).

2.5.3.5. Mesafe Üslü (SPPOW)

$$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho^{d12} & \rho^{d13} & \rho^{d14} \\ \rho^{d21} & 1 & \rho^{d23} & \rho^{d24} \\ \rho^{d31} & \rho^{d32} & 1 & \rho^{d34} \\ \rho^{d41} & \rho^{d42} & \rho^{d43} & 1 \end{pmatrix}$$

Mesafe Üslü (SPPOW) modelinde, köşegende yer alan varyanslar (σ^2) aynıdır. Köşegen dışında yer alan kovaryanslar ölçüm aralıklarının bir fonksiyonu şeklinde değişir ($\sigma^2 \rho^{d12}, \sigma^2 \rho^{d13}, \sigma^2 \rho^{d14}, \sigma^2 \rho^{d23}, \sigma^2 \rho^{d24}$). Bu modelde parametre sayısı 2'dir. (σ^2, ρ)

2.6. Veri Yapısına Uygun Kovaryans Yapısının Seçimi

Pek çok varyans kovaryans yapısı arasından analiz edilen veri için en uygun olanını seçmek her zaman o kadar kolay değildir. Amaç verilerin gerçek yapısına en uygun varyans kovaryans yapısını seçmektir.

Tekrarlanan ölçümlü veri setlerinde, özellikle de tekrarlanan ölçüm sayısı az olduğunda, kovaryans yapıları arasında çok az farklılık görülecektir. Eğer farklılıklar çok küçük ise bu durumda Birleşik Simetri (CS) kovaryans modeli güvenilir bir şekilde kullanılabilir.

Kovaryans yapılarını seçmek için SAS ve SPSS paket programlarında hesaplanabilen aşağıdaki uyum istatistikleri kullanılabilir (Fernandez, 2007).

2.6.1. Uyum için Kullanılan Bilgi Ölçütleri

Olabilirlik bilgi ölçütü (" $-2\text{Res Log Likelihood}$ ", 2Ln(L)), Akaike bilgi ölçütü (AIC), Bayesian bilgi ölçütü (BIC) yada Schwarz bilgi ölçütü (SIC) ve Düzeltilmiş Akaike'nin bilgi ölçütü (AICC)'dir

2.6.1.1. Olabilirlik Bilgi Ölçütü (-2 Res Log Likelihood),

$$\boxed{(-2 \text{ Res Log Likelihood}) = n \text{Ln}\left(\frac{\text{SSE}}{n}\right)} \quad (2.8)$$

Burada SSE hata kareler toplamı, n gözlem sayısıdır.

2.6.1.2. Akaike'nin Bilgi Ölçütü (AIC),

$$\boxed{\text{AIC} = -2 \cdot \text{Ln}(L) + 2 \cdot k} \quad (2.9)$$

Burada k varyans kovaryans matrisindeki şansa bağlı etki parametrelerinin sayısıdır (Konishi ve Kitagawa, 2008).

2.6.1.3. Bayesian'in Bilgi Ölçütü (BIC),

$$\boxed{\text{BIC} = -2 \cdot \text{Ln}(L) + k \cdot \text{Ln}(n)} \quad (2.10)$$

Burada n gözlem sayısı ve k varyans kovaryans matrisindeki şansa bağlı etki ile ilgili parametrelerinin sayısı olarak verilir (Konishi ve Kitagawa, 2008).

2.6.1.4. Düzeltilmiş Akaike'nin Bilgi Ölçütü (AICC),

$$\boxed{\text{AICC} = \text{AIC} + \frac{2k(k+1)}{n-k-1}} \quad (2.11)$$

Burada n gözlem sayısı ve k varyans - kovaryans matrisindeki şansa bağlı etki ile ilgili parametrelerinin sayısı olarak verilir (Konishi ve Kitagawa, 2008).

Bilgi ölçütlerinden Olabilirlik bilgi ölçütü model uyumunda pek fazla tercih edilmeyen bir istatistiktir, Çünkü bu ölçüt parametre sayısını dikkate almaz. Bu nedenle karşılaştırmalar için direkt olarak kullanılamaz. Varyans kovaryans model seçiminde genellikle AIC ve BIC bilgi ölçütleri kullanılır (Anderson ve ark., 1998; Moser, 2004;).

Genel olarak, örnek sayısı çok büyük olduğunda varyans kovaryans model seçiminde AIC ve BIC ölçütlerinin her ikisinin de başarı oranı yüksektir. Tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovaryans yapısına karar verirken özellikle küçük

örneklerde n ve parametre sayısının dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle küçük örneklerde BIC kullanılır (Brown ve Prescott, 2006).

2.7. Tekrarlamada Yapısal Farklılıklar

2.7.1. Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Denemeler

Zaman içerisinde deneklerden alınan tekrarlanan ölçümlerin zaman aralıkları eşit ise (2.saat, 4.saat, 6.saat, 8.saat, 10.saat), eşit zaman aralıklı tekrarlanan ölçümlü denemeler olarak adlandırılır. Bu denemelerde Birleşik Simetri (CS), Yapılanmamış (UN), Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) ve Toeplitz (TOEP) kovaryans modelleri kullanılabilir (Fitzmaurice ve ark., 2004).

2.7.2 Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Denemeler

Zaman içerisinde deneklerden alınan tekrarlanan ölçümlerin zaman aralıkları eşit olmadığında (2. saat, 3.saat, 7. saat, 15. saat ve 18. saat), yapılan ölçümler eşit aralıklı olmayan ölçümler olarak adlandırılır. Bu tip verilere en uygun kovaryans modeli, ölçüm zamanlarını da dikkate alan Mesafe Üslü (SPPOW) modelidir. Fakat Birleşik Simetri (CS) ve Yapılanmamış (UN) modelleri de bu şekildeki tekrarlanan ölçümlü verilerde kullanılabilir. Ancak ideal çözüm değildir. Çünkü bu modellerde korelasyonların sabit kabul edilmesi sebebi ile zaman aralıklarının eşit olup olmaması dikkate alınmaz. Bu sebeple eğer eşit aralıklı olmayan ölçümlü veriler, Birleşik Simetri (CS) ve Yapılanmamış (UN) model ile çözümlenir ise zaman dikkate alınmadan çözüm yapılmış olur. Ancak bu tip tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinde korelasyonu (ρ) dikkate alan Toeplitz (TOEP) ve Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) modelleri asla kullanılmaz (Littell ve ark., 2006).

2.7.3 Tekrarlamamın Her Denekte Farklı Zaman Dilimlerinde Yapıldığı Eksik Gözlemlili Denemeler

Farklı deneklerde farklı zaman noktalarında alınan (1. denek: 4. ay, 6. ay, 8. ay, 10. ay; 2. denek: 1. ay, 2. ay, 3. ay, 5.ay, 10.ay vb) tekrarlanan ölçümlü veri analizlerinde ise; Birleşik Simetri (CS) modeli ve Mesafe Üslü (SPPOW) kovaryans modelleri kullanılabilir (Fitzmaurice ve ark., 2004).

Tablo 2.3 Zaman aralıklarına göre kovaryans kullanımı

	Eşit Aralıklı Ölçümler	Eşit Aralıklı Olmayan Ölçümler	Farklı Deneklerde Farklı Zamanlardaki Ölçümler
Birleşik Simetri (CS)	Evet	Evet	Evet
Yapılanmamış (UN)	Evet	Evet	Hayır
Birinci Dereceden Otoregresif (AR1)	Evet	Hayır	Hayır
Toeplitz (TOEP)	Evet	Hayır	Hayır
Spatial Power (SPPOW)	Evet	Evet	Evet

2.8 Tekrarlanan Ölçümlü Analizlerde Model Varsayımları

2.8.1. Normallik Tam Simetriklik ve Küresellik

Tekrarlanan ölçümlü veriler klasik varyans analizi ile analiz edilmek istenilir ise, verilerin varyans analizinin temel varsayımları olan normallik ve varyansların homojenliği varsayımlarını sağlaması yanında, tam simetriklik ve küresellik varsayımlarını da sağlaması gerekir.

Tam simetriklik varyans-kovaryans matrisinde; kovaryansların ve varyansların homojen olmasıdır. Küresellik ise varyansların homojen olmasıdır. Ancak bu iki varsayım tek bir varsayım olarak ele alınarak, küresellik varsayımı başlığı altında özetlenir. Varyans kovaryans matrisi için küresellik varsayımı sağlanmadığında “hata kareler ortalaması” daha küçük, buna bağlı olarak hesaplanacak F - değeri de daha büyük olur. Bu durum II. Tip hata yapma olasılığını artırır. Yani testin gücü azalır. Dolayısıyla F test istatistiğinin F dağılım tablosundaki değerle karşılaştırılma olasılığı kaybolur.

Varyans kovaryans matrisinin küreselliğini kontrol için geliştirilen küresellik testi Mauchly tarafından geliştirilmiş Eşitlik (2.12) yardımı ile hesaplanır.

$$W = \frac{(m-1)^{(m-1)} |CSC'|}{(trCSC')^{(m-1)}} \quad (2.12)$$

Burada ;

S = kovaryans matrisinin örnek tahmini

m = muamele (uygulama) sayısı

C = (m-1) x m boyutlu ve (m-1) tane ortalamalar arasındaki bağımsız (orthogonal) kontrastları içeren normalize edilmiş (orthonormal) bir hipotez matrisidir. Bu matris aynı zamanda, Helmert matrisinin bir alt matrisi olarak da tanımlanır.

C matrisi elde edilirken örneğin 3 muamele olduğunda ortogonal karşılaştırma (contrasts) sayıları Tablo 2.3’de olduğu gibidir. Önce (m-1) tane karşılaştırma katsayısı oluşturulur. Muamele sayısı 3 olduğundan 2 tane ortogonal karşılaştırma katsayısı söz konusudur. Bunlar Tablo 2.4 ‘de verildiği şekilde tanımlanır.

Tablo 2.4 Üç muamele için ortogonal karşılaştırma sayıları

	1.Karşılaştırma	2. Karşılaştırma
1. Muamele	1	1
2. Muamele	-1	1
3. Muamele	0	-2

	1.Karşılaştırma	2.Karşılaştırma
1. Muamele	1	1
2. Muamele	0	-2
3. Muamele	-1	1

	1.Karşılaştırma	2.Karşılaştırma
1. Muamele	0	-2
2. Muamele	1	1
3. Muamele	-1	1

Tablo 2.4'ün matris formunun normalize edilebilmesi için, her bir karşılaştırma içinde yer alan katsayıların kareleri toplamları ayrı ayrı hesaplanır.

1. Karşılaştırma için; kareler toplamı $(1)^2 + (-1)^2 + 0^2 = 2$ olur.

2. Karşılaştırma için; kareler toplamı $(1)^2 + (1)^2 + (-2)^2 = 6$ olur.

Her karşılaştırma içinde yer alan katsayı, kareler toplamının kareköküne bölünerek normalize edilmiş katsayılar elde edilir. Karşılaştırmalar için elde edilen normalize katsayıların kareleri toplamı 1' e eşittir.

$$C = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{0}{\sqrt{2}} \\ \frac{1}{\sqrt{6}} & \frac{1}{\sqrt{6}} & \frac{-2}{\sqrt{6}} \end{pmatrix}$$

$$C' = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{1}{\sqrt{6}} \\ -1 & 1 \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{1}{\sqrt{6}} \\ 0 & -2 \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{1}{\sqrt{6}} \end{pmatrix}$$

Dikkat edilecek olursa; C' matrisinin her bir sütunun kendi içinde, elemanlarının kareleri toplamı 1'e eşittir.

Eşitlik (2.12)'deki istatistiğin yaklaşık dağılımı $\left(\frac{m(m-1)}{2}\right)-1$ serbestlik dereceli χ^2 dağılımı olup, (2.13) Eşitliği yardımı ile bulunur.

$$\chi^2 = -\left[\frac{v - 2m^2 - 3m + 3}{6(m-1)}\right] \ln(W) \quad (2.13)$$

Hesaplanan ki-kare değeri $\left(\frac{m(m-1)}{2}\right)-1$ serbestlik dereceli Ki - kare tablo değeri ile karşılaştırılır. Hesaplanan değer, tablo değerinden küçük ise ilgili varyans kovaryans matrisinin küresel olduğuna karar verilir.

Küresellik varsayımı tutmuyorsa F testini geçerli kılmak için düzeltme yapılabilir. Düzeltmeler F değerinin serbestlik derecesi üzerinde yapılır. Tüm düzeltmelerde serbestlik derecesi küreselliğin bozulma miktarına göre azaltılarak yapılır. Serbestlik derecesini küçültmekle F testi daha konservatif hale getirilir. Serbestlik derecesindeki düzeltmenin birkaç yolu vardır. Bunlar "Greenhouse-Geisser" ölçütü, "Huynh-Feldt" ölçütü, "Lower-bound" ölçütleridir. Test istatistiği olarak kullanılan Wilks Lamda istatistiği (Wilks' Lambda), Pillai İz istatistiği (Pillai's Trace), Hotelling's İz İstatistiği (Hotelling's Trace) ve Roy'un en büyük özdeğere dayalı test istatistiği (Roy's Largest Root) de bu düzeltmelere konu olabilmektedir.

Varyans analizi sonucu hesaplanan F- istatistiğinin serbestlik dereceleri düzeltme ölçütleri ile çarpılarak düzeltilmiş serbestlik dereceli F- değeri bulunur. F-tablo değeri ile karşılaştırılır. Bu ölçütler 1'den küçük olduklarından serbestlik dereceleri azaltılarak F- tablo değerinin büyümesini sağlarlar. Bu durum II. Tip hata yapma olasılığını küçültmüş olur (Alpar, 2003).

Bu ölçütlerden Greenhouse-Geisser ölçütü;
Greenhouse –Geisser ϵ ,

$$\epsilon_{GG} = \frac{m^2(\bar{s}_{ii} - \bar{s}_{..})}{(m-1)(\sum \sum s_{ij}^2 - 2m \sum s_i^{-2} + m^2 \bar{s}_{..}^{-2})} \quad (2.14)$$

Burada;

m: tekrarlamaya sayısını

\bar{s}_{ii} : varyans kovaryans matrisinin köşegen elemanlarının ortalamasını

$\bar{s}_{..}^{-2}$: varyans kovaryans matrisinin bütün elemanlarının ortalamasını

s_{ij}^2 : varyans kovaryans matrisinin bütün elemanlarının kareleri

s_i^{-2} : varyans kovaryans matrisinin i. satır elemanlarının ortalamasının karesini

göstermektedir.

“Huynh-Feldt” epsilon (ϵ_{HF}) ise “Greenhouse – Geisser” in epsilonuna bağlı bir yaklaşımdır.

$$\epsilon_{HF} = [n(m-1)\epsilon_{GG}] - \frac{2}{(m-1)[n-g-(m-1)\epsilon_{GG}]} \quad (2.15)$$

Burada ;

m: tekrarlamaya sayısını

g: grup sayısını

n: deney ünitesi sayısını göstermektedir.

Eşit zamanlı tekrarlanan ölçümlerin muamele sayısı ile epsilon (ϵ) arasında kabaca $\frac{1}{(m-1)}$ bağıntısı vardır. ϵ değeri 0 ile 1 arasında değişirken bozulmanın derecesi

hakkında bilgi verir. Buna göre $\epsilon = 1$ ise en düşük düzeyde bozulma söz konusudur. Yani küresellik tam sağlandığı durumda $\epsilon = 1$ dir. “Huynh-Feldt” ϵ değeri 0,75’den büyük ise “Huynh–Feldt” ölçütü kullanılır. Eğer “Huynh-Feldt” ϵ değeri 0,75’den küçük ise “Greenhouse-Geisser” ölçütü kullanılır. Eğer küresellik ile ilgili hiçbirşey bilinmiyorsa “Lower-bound” düzeltme ölçütü kullanılmaktadır (Khattree ve Naik, 1999).

Düzeltilme ölçütleri ile çarpılan serbestlik dereceleri tam sayı olarak bulunamayabilir. Bu nedenle böyle serbestlik derecelerine sahip F- değerleri, doğrudan doğruya F- tablosundan elde edilememektedir. Ondalıklı serbestlik derecelerine sahip F- değerlerinin olasılıkları, Eşitlik (2.16)'daki F-dağılımına sahip olasılık yoğunluk fonksiyonunda v_1 ve v_2 serbestlik derecelerinin yerine konulmasıyla hesaplanır.

$$P(F) = \frac{\left(\frac{v_1 + v_2 - 2}{2}\right)!}{\left(\frac{v_1 - 2}{2}\right)! \left(\frac{v_2 - 2}{2}\right)!} \left(\frac{v_1}{v_2}\right)^{1/2} \frac{F^{(v_1 - 2)/2}}{\left(1 + \frac{v_1 F}{v_2}\right)^{(v_1 + v_2)/2}} \quad (2.16)$$

Burada;

v_1 : F- istatistiğinin payındaki varyansın serbestlik derecesini

v_2 : F- istatistiğinin paydasındaki varyansın serbestlik derecesini göstermektedir.

2.9. GLM ve MIXED Modellerinin Karşılaştırması

Tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi SAS paket programında, GLM ve MIXED çözüm teknikleri ile yapılır. GLM çözüm tekniği sadece Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans yapısını kullanarak analiz yaparken, MIXED çözüm tekniği ise tüm varyans kovaryans matrislerini kullanarak analiz yapar (Wolfinger ve Chang, 1995; Hamer ve Simpson, 2000).

MIXED çözüm tekniği tekrarlanan ölçümlü verilerin modellenmesi için GLM çözüm tekniğinden daha fazla alternatif sunar (Yarandi, 2003). Sağlık alanında yapılan tekrarlanan ölçümlü veri analizlerinde, eksik verili gözlemlerin ortaya çıkması muhtemeldir. Eksik verili gözlemlerin olması durumunda, her denek aynı sayıda tekrarlanan gözleme sahip olmayacağından, kullanılan istatistiksel analizler, eksik veriye sahip gözlemleri dikkate almadan tüm zaman dilimlerinde ölçüm değeri olan gözlemlerle çalışmayı olanaklı kılar. GLM çözüm tekniği eksik gözlemi olan denekleri işleme almaz. Bu durumda verilerin büyük bir kısmı analiz dışı kalır. Ölçülmüş birçok verinin analiz dışı kalması istenmeyen bir durumdur. Bu sorunu çözmek için MIXED çözüm tekniğinden yararlanmak gerekmektedir. MIXED çözüm tekniği, eksik gözlemi

olan deneklerin de analize katılmasına olanak sağlar (Bushnell ve Steiner, 1997; Johnson, 1999).

MIXED çözüm tekniği en yüksek olabilirlik yaklaşımı ile çözüm sağladığı için olabilirlik istatistikleri kullanılır. Dolayısıyla da en küçük kareler yönteminde kullanılan KT oranlarına dayanan F istatistiği MIXED çözüm tekniği kullanılamaz, Wald istatistiğine dayanan F testleri kullanılır.

GLM çözüm tekniği klasik varyans çözümü yaklaşımı ile En Küçük Kareler Yöntemine göre tek ve çok değişkenli analizleri (ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA vb) yaparken, MIXED çözüm tekniği Olabilirlik Metodunu esas alan Maksimum Olabilirlik (MLE), Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik (REML) ve En Küçük Normlu Karesel Yansız Tahmin (MIVQUEO) yöntemleri ile değişik varyans kovaryans matris yapılarını kullanarak olabilirlik çözümlerini sağlarlar.

GLM çözüm tekniği tekrarlanan ölçümlü veri analizinde sadece Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans yapısını kullanır. Birleşik Simetri (CS) kovaryans modelinde, tüm zaman dilimleri aralarındaki korelasyonlar (1. zaman ölçümü ile 2. zaman ölçümü arasındaki korelasyon, 1. zaman ölçümü ile 4. zaman ölçümü veya 3. zaman ölçümü ile 4. zaman ölçümü arasındaki korelasyona) eşit kabul edilir. Bu durum tüm deneklerde zaman içindeki ölçümlerin her zaman aralığındaki değişimlerinin aynı derecede ilişkili olduğunu varsayar. O halde Birleşik Simetri (CS) modeli her zaman gerçekçi değildir. Ancak bu sorun diğer varyans kovaryans yapılarının da kullanımına izin veren MIXED çözüm tekniği ile çözüme kavuşturulabilir (Howell, 2008).

Varyans kovaryans matrisinin küresellik testi GLM çözüm tekniği ile yapılabilir. Küresellik sağlanmadığında, F testi için serbestlik derecesi düzeltilmesi “Greenhouse-Geisser” ve “Huynh – Feldt” düzeltme ölçütleri kullanılarak yapılabilir. Fakat bu ölçütleri kullanmak merkezi olmayan F dağılışına tam yaklaşım sağlandığını söyleyebilmekte tam gerçekçi değildir.

Wolfinger ve Chang (1995)’ de Tablo 2.5 ’de verilen GLM çözüm tekniği ile MIXED çözüm tekniğinin karşılaştırmasını yapmışlardır.

Tablo 2.5 SAS Paket Programıyla PROC GLM ve PROC MIXED analiz karşılaştırması

PROC GLM	PROC MIXED
Dengeli veriye gereksinim duyar.	Tesadüfen kaybolan, eksik gözlemi olan verilerin analizine müsaade eder.
Denekler içi analizlerde tam anova modelini varsayar.	Hem tam anova modeli, hem de denekler içi etkiler için indirgenmiş model analizi yapar.
“Printe” opsiyonu ile otomatik olarak küresellik testi yapar.	Küresellik testi sonuçları “Type=UN” ve “Type=HF” kullanılarak elde edilir.
Type H veya denekler içi Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans matrislerini verir.	Çok çeşitli yapılarda (UN,CS,TOEP...) varyans kovaryans yapılarını kullanmamıza olanak sağlar.
Kovaryans parametre tahminini Momentler Metodunu kullanarak yapar.	Kovaryans parametre tahminini, Maksimum Olabilirlik, Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik ve En Küçük Normlu Karesel Yansız Tahmin Metotları ile yapar.
Tek bir çalıştırmada bütün önem testlerini verir ve hızlı bir şekilde çalışır.	Yoğun bir çalıştırma gerektirir, her kovaryans yapısı için ayrı ayrı çalıştırmak gerekir.
Kareler ortalama oranı ile F testi hesaplanır.	Wald-type quadratik form ile F testi hesaplanır.
Tekrarlanan ölçüm testlerinden “Greenhouse-Geisser” ölçütü ve “Huynh – Feldt” epsilon düzeltme ölçütlerini hesaplar ve ilgili testleri verir.	Tekrarlanan ölçüm testlerinden sadece tek değişkenli analizi hesaplar.
Çok değişkenli tekrarlanan ölçüm testlerinden Wilks’ Lambda, Pillai İz, Hotelling-Lawley İz ve Roy En Büyük Kök istatistiklerini hesaplar.	Wald-type F ve Hotelling- Lawley İz istatistiklerini hesaplar.

Her ayrı değişken için En Küçük Kareler ortalamalarını (LSMEANS) hesaplar.	Tekrarlanan ölçümler boyunca En Küçük Kareler ortalamalarını (LSMEANS) ve uygun kovaryans yapılarına göre standart hataları hesaplar.
--	---

2.10. Parametre Tahmin Yöntemleri

Tekrarlanan ölçümlü verilerin MIXED çözüm tekniği ile analizinde genellikle Olabilirlik Metodunu esas alan Maksimum Olabilirlik (Maximum Likelihood Estimation, MLE), Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik (Restricted Maximum Likelihood, REML) ve En Küçük Normlu Karesel Yansız Tahmin (MIVQUE0) yöntemleri ile parametre tahminleri yapılmaktadır.

Bu yöntemler çok değişkenli normallik varsayımı altında parametre tahmininde kullanılırlar. Amaç hataların normal dağıldığı $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2 I)$ varsayımı altında hatalara ilişkin olabilirlik fonksiyonunu en büyük yapan parametre değerini bulmaktır. Tekrarlanan ölçümlü verilerde $Y \sim N(X\beta, \Sigma)$ varsayımı altında β parametresi ve Σ varyans- kovaryans matrisini nitelendiren parametrelerin tahmini olabilirlik yöntemleri kullanılarak elde edilir. Olabilirlik fonksiyonu Eşitlik (2.17)'de olduğu gibi yazılabilir.

$$L(\varepsilon; \beta, \Sigma) = (2\pi)^{-\frac{N}{2}} \sum \exp\left[-\frac{1}{2} \varepsilon' \Sigma^{-1} \varepsilon\right] \quad (2.17)$$

$$L(\varepsilon; \beta, \Sigma) = (2\pi)^{-\frac{N}{2}} \sum \exp\left[-\frac{1}{2} (Y - X\beta)' \Sigma^{-1} (Y - X\beta)\right]$$

Burada $N = \sum_{i=1}^g n_i$ tüm gözlem sayısını göstermektedir. İşlem kolaylığı sağlaması için olabilirlik fonksiyonunun tabii logaritması alınır; Eşitlik (2.18)'de olduğu gibi yazılır.

$$\ln(\varepsilon; \beta, \Sigma) = -\frac{N}{2} \ln(2\pi) - \frac{N}{2} \ln(\Sigma) - \frac{1}{2} (Y - X\beta)' \Sigma^{-1} (Y - X\beta) \quad (2.18)$$

Bu fonksiyonun β 'ya göre türevi alınıp, sıfıra eşitlenirse;

$$\frac{\partial \text{LnL}(\epsilon; \beta, \Sigma)}{\partial \beta} = -\frac{2X'\Sigma^{-1}(Y - X\beta)}{2}$$

$$X'\Sigma^{-1}Y - X'\Sigma^{-1}X\hat{\beta} = 0$$

elde edilir. Buradan $\hat{\beta}$, Eşitlik (2.19)'da olduğu gibi yazılır.

$$\hat{\beta} = (X'\Sigma^{-1}X)^{-1}X'\Sigma^{-1}Y \quad (2.19)$$

Maksimum Olabilirlik Yöntemiyle elde edilen $\hat{\beta}'$ 'nin kovaryans matrisi, Eşitlik (2.20)'de olduğu gibi yazılır.

$$\text{Cov}(\hat{\beta}) = [X'\hat{\Sigma}^{-1}X]^{-1} \quad (2.20)$$

Maksimum Olabilirlik ve Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Tahmin Yöntemleri kullanılarak elde edilen β tahminleri oldukça benzerdir. Çok büyük olmayan örneklerde β 'nin Maksimum Olabilirlik tahmin edicisinin yansız olmasına rağmen Σ 'nin Maksimum Olabilirlik tahmin edicisinin yanlı olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple çok büyük olmayan örneklerde Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik tahmin yöntemi kullanılmaktadır.

Sonuç olarak Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Tahmini Maksimum Olabilirlik Tahminine göre daha az yanlıdır ve dengeli olmayan verilerde güvenli olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan Maksimum Olabilirlik Tahmini varyans bileşenlerini negatif çıkarmaz (Johnson, 2003).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Simülasyon İle Veri Türetme

Tekrarlanan ölçümlü veri analizinde, veriye en uygun varyans kovaryans yapısını belirleyerek analiz yapmak gerekmektedir. Eğer uygun olmayan varyans kovaryans yapısı seçilerek analiz yapılır ise bu durumda önemli olarak çıkması gereken sonuçlar önemsiz çıkabilir ya da bunun tersi olabilir. Bu sebeple gerçek yapısı bilinen sanal veriler türetilerek bunların farklı model ve analiz teknikleri ile analiz sonucu karşılaştırılarak sakıncaları ortaya konmaya çalışıldı. Örneğin Birinci Dereden Otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısına uygun veri türetip, bu veri üzerinde farklı bir varyans kovaryans yapısı örneğin Birleşik Simetri (CS) kullanıldığında analiz üzerinde etkisi irdelendi. Bölüm 3.1.1'de SAS paket programı ile zaman aralıkları eşit olan veri türetme işlemi ve Bölüm 3.1.2'de SAS paket programı ile zaman aralıkları eşit olmayan veri türetme işlemi gerçekleştirildi. Bu işlemler tanımlanırken SAS kütüphane dökümanlarından yararlanıldı.

3.1.1 Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlerde Veri Türetme

Zaman içerisinde deneklerden alınan tekrarlanan ölçümlerin zaman aralıkları eşit ise (2.saat, 4.saat, 6.saat, 8.saat, 10.saat) Bölüm 2.7.1'de eşit zaman aralıklı tekrarlanan ölçümlü denemeler olarak adlandırıldı. Bu denemelerde sağlık alanında en fazla kullanılan kovaryans yapılarından, Birleşik Simetri (CS), Yapılanmamış (UN), Birinci Derededen Otoregresif (AR1) ve Toeplitz (TOEP) kovaryans modelleri kullanılabilir. Bu araştırmada ilk olarak Birinci Derededen Otoregresif (AR1) kovaryans yapısına uygun veri türetme işlem adımları aşağıda verildi.

```
%macro rptdar1(kisisayisi=,ölçüm sayısı=,hata=,varyansbileseni=,rho=);
```

Bu adım simülasyonun ilk adımı olup, makronun başladığını belirten adım olarak verildi ve içinde programda kullanılacak değişkenler tanımlandı.

```

proc iml worksize=100; /* matris oluşturmak için kullanılır PROC IML ile başlar quit
ile sonlanır */
hata=&hata;
rho=&rho;
m=&ölcümsayısı;
cov=j(m,m,1);
do saat=1 to m;
do j=1 to m;
cov[saat,j]=hata*rho**abs(saat-j); /* AR(1) modeli için kovaryans hesaplar */
end;
end;
print cov; /* kovaryans matrisini yazdırır */
l=t(root(cov)); /* cov matrisinin cholesky matrisini bulur */
print l; /* l matrisini yazdırır */
n=&kisisayısı;
z=normal(j(ncol(cov),n,0)); /* normal dağılıma uygun veri üretir */
x=l*z;
tx=t(x);
create ar1s from tx; /* AR1 kovaryans yapısını oluşturur ve tx formuna atar */
append from tx; /* create komutu ile oluşturulana ekleme yapar */
quit;

```

PROC IML ile başlayan ve quit ile sonlanan bu işlem adımlarında, AR(1) kovaryans yapısına uyumlu veri türetildi.

```

data veri;
retain hasta 0; /* retain veriyi saklar hafızaya alır */
array e{&ölcümsayısı} col1-col&ölcümsayısı; /* oluşturulan matris bileşenleri için yer
açar */
set ar1s; /* array komutu ile hazırlanan dizinlere AR1 kovaryans modelini atar */
hasta+1;

```

```

ran_hasta=rannor(0)*sqrt(&variyanbileseni); /* rannor normal dağılımlı veri üretir
                                             rannor(0), sistemin saatini esas olarak
                                             türetme yapar */

do ilac=1 to k;
do saat= 1 to &ölcümsayısı;
  x=rannor(0); /* çekirdek sayı için sistemin saatini esas olarak veri türetme yapar */
  y=ran_hasta + e{saat} + ilac;
  output;
end;
end;
run;

```

Yukarıdaki işlem adımlarında, her bir deneğin (bu simülasyon çalışmasında denek hasta olarak ifade edildi) gözlenen değerleri y eşitliğinde tanımlandı. Bu işlem adımlarında “array” komutunun oluşturma değil var olana ekleme yaptığı unutulmamalıdır. Burada k ilaç düzeyinin son değerini göstermektedir.

```

proc mixed data=veri;
  class ilac hasta saat;
  model y=ilac saat ilac*saat;
  repeated saat/sub=hasta(ilac) type=ar(1) r rcorr;

```

Bu işlem adımlarında simülasyon komutları ile türetilen veri, PROC MIXED komutu altında; model tanımlaması yapılarak, AR(1) kovaryans yapısı ile analiz edildi.

```

%mend rptdar1;
%rptdar1(kisisayısı=x,ölcümsayısı=y,variyanbileseni=z,hata=t,rho=r);
proc print;
run;

```

Başlangıçta “%macro rptdar1” ile başlayan makro “%mend rptdar1” komutu ile sonlandırılarak, “run” komutu ile program çalıştırıldı.

3.1.2 Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlerde Veri Türetme

Eğer deneklerden (hastalardan) zaman içerisinde alınan tekrarlanan ölçümlerin zaman aralıkları eşit değil ise (11.saat, 15.saat, 20.saat, 22.saat, 30.saat ve 36.saat) yapılan ölçümler Bölüm 2.7.2' de eşit aralıklı olmayan ölçümler olarak adlandırmıştı. Bu tip bir veri yapısını analiz etmek için Mesafe Üslü (SPPOW) kovaryans yapısının uygun olacağı Bölüm 2.7.2'de ifade edildi. Bu sebeple bu kovaryans yapısına uygun veri türetmek için aşağıdaki makroda tanımlanan veri türetme işlemleri takip edildi.

```
%macro rptdpow(kisisayisi=,olcumsayisi=,vsaat=,hata=,variyanbileseni=,rho=);
```

Bu adım simülasyonun ilk adımı olup komutların bir makro içerisinde çalıştırılacağını tanımlamakta ve makronun ilk komutu olarak verilmektedir. Parantez içinde makro içinde kullanılacak değişkenler tanımlandı.

```
proc iml worksize=100; /* matris oluşturmak için kullanılır PROC IML ile başlar quit
ile sonlanır*/
hata=&hata;
rho=&rho;
m=&olcumsayisi;
vt=&vsaat;
cov=j(m,m,1);
do saat=1 to m;
do j=1 to m;
cov[saat,j]=hata*rho**abs(vt[1,saat]-vt[1,j]); /* SP(POW) modeli için kovaryans
hesaplar */
end;
end;
print cov; /* kovaryans matrisini yazdırır */
l=t(root(cov)); /* cov matrisinin cholesky matrisini bulur */
print l; /* l matrisini yazdırır */
```

```

n=&kisisayisi;
z=normal(j(ncol(cov),n,0)); /* normal dağılıma uygun veri türetir */
x=l*z;
print x; /* x matrisini yazdırır */
tx=t(x);
create sppow from tx; /* SPPOW kovariyans yapısını oluşturur ve tx formuna atar */
append from tx; /* create komutu ile oluşturulana ekleme yapar */
create times from vt;
append from vt;
quit;

```

PROC IML ile başlayan ve quit ile sonlanan bu işlem adımlarında, Mesafe Üslü (SPPOW) kovariyans yapısına uyumlu veri türetilmiştir.

```

data times;
set times;
rename %do saat=1 %to &olcumsayisi;
col&saat=time&saat
%end; ;
run;
proc print data=times; run;
data test;
retain hasta 0 seed1 512345;
array e{&olcumsayisi} col1-col&olcumsayisi;
array ttime{&olcumsayisi} time1-time&olcumsayisi; /*oluşturulan matris
bileşenleri için yer açar*/
set sppow; /* array komutu ile hazırlanan dizinlere sppow kovariyans modelini atar */
hasta+1;
if _n_=1 then set times;
ran_hasta=rannor(12345)*sqrt(&varyansbileseni); /* rannor normal dağılımlı veri
türetir*/

```

```

do ilac=1 to s;
do saat= 1 to &olcumsayisi;
time=ttime{saat};
y=ran_hasta + e{saat} + ilac;
output;
end;
end;
drop seed1;
run;

```

Yukarıdaki işlem adımlarında, her bir deneğin (bu simülasyon çalışmasında denek hasta olarak ifade edildi) gözlenen değerleri y eşitliğinde tanımlandı. Bu işlem adımlarında “array” komutunun oluşturma değil; var olana ekleme yaptığı unutulmamalıdır. Bu işlem adımlarında s ilaç düzeyinin son değeridir.

```

proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model y=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=sp(pow)(ölçümZamani) r rcorr;
run;

```

Bu işlem adımlarında simülasyon komutları ile türetilen veri, PROC MIXED komutu altında; model tanımlaması yapılarak, Mesafe Üslü (SPPOW) kovaryans yapısı ile analiz edildi.

```

%mend rptdpow;
%rptdpow(kisisayisi=x,olcumsayisi=y,vsaat={z1 z2 z3 z4 z5 z6
,variyansbileseni=t,hata=k,rho=r);
proc print;
run;

```


Burada $z_1, z_2, z_3, z_4, z_5, z_6$ farklı aralıklarla ölçüm zamanlarıdır. Başlangıçta “%macro rptdpow” ile başlayan makro “%mend rptdpow” komutu ile sonlandırılarak, “run” komutu ile program çalıştırıldı.

3.2. Türetilen Verilerin Analizi

Mevcut bir tekrarlanan ölçümlü verinin analizi SAS paket programında, GLM ve MIXED çözüm teknikleri ile aşağıdaki komut çizelgelerinde genel haliyle tanımlandı.

```
PROC MIXED <options >; /* İngilizce */
CLASS variables;
MODEL dependent=< fixed - effects > </ options >;
RANDOM random effects </options >;
REPEATED < repeated-effects > </options >;
LSMEANS fixed effects </ options >;
RUN;
```

```
PROC MIXED <seçenekler >; /* Türkçe */
CLASS değişkenler;
MODEL bağımlı=< sabit - etkiler > </ seçenekler >;
RANDOM şansa bağlı etkiler </seçenekler >;
REPEATED < tekrarlanan -etkiler > </seçenekler >;
LSMEANS sabit - etkiler </ seçenekler >;
RUN;
```

```
PROC MIXED <seçenekler > Method=ML; /* parametre tahminini Maksimum Olabilirlik Yöntemi ile yapar */
```

```
PROC MIXED <seçenekler > Method=REML; /* parametre tahminini Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Yöntemi ile yapar */
```

```
PROC MIXED <seçenekler > Method= METHOD=MINQUE0; /* parametre tahminini En Küçük Normlu Karesel Yansız Tahmini Yöntemi ile yapar */
```

PROC MIXED <seçenekler >; /* eğer metot belirtilmez ise parametre tahminini Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Yöntemi ile yapar */

CLASS değişkenler; /* kullanılacak veriler tanımlanır */

MODEL bağımlı=< sabit - etkiler > < / seçenekler > /DDFM= BETWITHIN; /* BETWITHIN çözüm metodu ile analiz yapar */
MODEL bağımlı=< sabit - etkiler > < / seçenekler > /DDFM= RESIDUAL; /* RESIDUAL çözüm metodu ile analiz yapar */
MODEL bağımlı=< sabit - etkiler > < / seçenekler > /DDFM= KENWARDROGER; /* KENWARDROGER çözüm metodu ile analiz yapar */
MODEL bağımlı=< sabit - etkiler > < / seçenekler > ; /* Eğer metot belirtilmezse "BETWITHIN" metodu ile analiz yapılmaktadır * /

RANDOM şansa bağlı etkiler < /seçenekler >; /* rastgele etkiler tanımlanır * /

REPEATED < tekrarlanan -etkiler > < /seçenekler > Type=CS; /* tekrarlanan ölçümlü faktör tanımlanır. Type komutu ile verilen CS, Birleşik Simetri varyans kovaryans yapısı ile analiz yapar */
REPEATED < tekrarlanan -etkiler > < /seçenekler > Type=UN; /* Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans yapısı ile analiz yapar * /
REPEATED < tekrarlanan -etkiler > < /seçenekler > Type=AR(1); /* Birinci Dereceden Otoresif (AR1) varyans kovaryans yapısı ile analiz yapar * /
REPEATED < tekrarlanan -etkiler > < /seçenekler > Type=TOEP; /* Toeplitz varyans kovaryans yapısı ile analiz yapar * /
REPEATED < tekrarlanan -etkiler > < /seçenekler > Type=SP(POW); /* Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısı ile analiz yapar * /

LSMEANS sabit - etkiler < / seçenekler >; /* sabit etkiler için genelleştirilmiş En Küçük Kareler Tahminlerini verir */

LSMEANS sabit - etkiler < / seçenekler > /DIFF ; /* ikili karşılaştırmaları verir */

LSMEANS fixed effects < / options > ; /DIFF ADJUST=BON; /* çoklu karşılaştırmaları “Bonferroni” düzeltmesi yaparak verir */

LSMEANS fixed effects < / options > ; /DIFF ADJUST=DUNNET; /* çoklu karşılaştırmaları “Dunnet” yöntemini kullanarak verir */

LSMEANS fixed effects < / options > ; /DIFF ADJUST=SCHEFFE; /* çoklu karşılaştırmaları “Scheffe” düzeltmesi yaparak verir */

LSMEANS fixed effects < / options > ; /DIFF ADJUST=SIDAK; /* çoklu karşılaştırmaları “Sidak” düzeltmesi yaparak verir */

LSMEANS fixed effects < / options > ; /DIFF ADJUST=TUKEY; /* çoklu karşılaştırmaları “Tukey ” yöntemini kullanarak verir */

Proc mixed data=veri method=ML;

Class ilac hasta saat;

Model test=ilac saat ilac*saat/DDFM= BETWITHIN;

Repeated saat/sub=hasta(ilac) type=CS r rcorr;

Lsmeans ilac saat ilac*saat/DIFF ADJUST=BON ;

Run;

Yukarıdaki SAS kodu, Maksimum Olabilirlik parametre tahmini ile, “Betwithin” metodunu kullanır. Birleşik Simetri (CS) kovaryans yapısı ile, tüm çoklu karşılaştırmaları “Bonferroni” düzeltmesi yaparak verir.

```

PROC GLM < options > ; /* İngilizce */
CLASS variables < / options > ;
MODEL dependents=independents < / options > ;
LSMEANS effect < / options > ;
REPEATED factor-specification < / options > ;

```

```

PROC GLM < seçenekler > ; /* Türkçe */
CLASS değişkenler < / seçenekler > ;
MODEL bağımlı=bağımsızlar < / seçenekler > ;
LSMEANS etki < / seçenekler > ;
REPEATED faktör-tanımlama < / seçenekler > ;

```

```

PROC GLM < seçenekler > ; / * analiz edilecek veri seti tanımlanır * /

```

```

CLASS değişkenler < / seçenekler > ; / * analizde kullanılacak veriler tanımlanır * /

```

```

MODEL bağımlı=bağımsızlar < / seçenekler > ; /* model tanımlanır */

```

```

MODEL bağımlı=bağımsızlar < / seçenekler > /nonuni; /* tekrarlanan ölçüm zaman noktalarında bireyler arası etkiler için standart tek yönlü ANOVA yapılmaması için kullanılmaktadır * /

```

LSMEANS etki < / seçenekler > ; / * muamele etkilerine ait standart En Küçük Kareler Tahminlerini verir */

LSMEANS etki < / seçenekler > /PDIFF ; /* İkili karşılaştırma testlerine ait p değerlerini hesaplar */

LSMEANS etki < / seçenekler > /PDIFF ADJUST= DUNNET /* çoklu karşılaştırmaları “Dunnet” düzeltmesi yaparak verir */

REPEATED faktör-tanımlama < / seçenekler > / * tekrarlanan ölçümlerin alındığı zaman (saat, gün gibi) tanımlanır * /

REPEATED faktör-tanımlama < / seçenekler > / PRINTE /* küresellik testi yapar */

PROC GLM data=veri;

Class ilac;

Model saat1-saat3=ilac /nouni;

Repeated saat / printe;

Run;

Yukarıdaki SAS kodları, üç farklı saatte alınan ölçümlerin küresellik testini yaparak analiz sonuçlarını verir.

4. BULGULAR

4.1. Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Verilerin Analizi

Veriler türetilirken belirli bir hastalık üzerine tanı konmuş bireylerin üç farklı ilaç ile (A ilacı, B ilacı ve C ilacı) tedavi edildiği varsayıldı. İlaçların etkisi incelenmek istenildiğinde, hastaların 1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat ve 5. saatlerdeki tanı için kullanılan bir değer ölçüldüğünü varsayarak, 35 hasta için Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) varyans kovaryans yapısına uygun tekrarlanan ölçümlü veri türetimi yapıldı. Bu simülasyondaki tekrarlanan ölçümler her hastadan aynı zaman noktalarında elde edildi. Tanı değerleri bu araştırmada bağımlı değişken olarak alındı.

Similasyonda kullanılan model:

$$Y_{ijk} = \mu + \beta_i + \gamma_k + (\beta\gamma)_{ik} + u_{ij} + e_{ijk} \text{ şeklinde tanımlandı.}$$

Modelde, Y_{ijk} gözlem değerlerini, μ popülasyon ortalamasını, β_i ilaç etkisini, γ_k zaman etkisini, u_{ij} denekler arası değişimden kaynaklanan hatayı ve e_{ijk} denekler içi değişimden kaynaklanan hatayı göstermektedir.

Tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi çözümleri SAS ve SPSS paket programlarında ayrı ayrı yapıldı.

Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısına uygun veri türetimi için yazılan kodlar Ek 1 de verildi.

Elde edilen verilerin hasta, ilaç ve saat kombinasyonuna göre dizilişi Ek 2 de verildi.

Tablo 4.1 SAS paket programında analiz için veri girişi

ilac	hasta	saat1	saat2	saat3	saat4	saat5
1	1	8.47	10.34	11.83	13.52	16.15
1	2	7.67	9.73	11	13.47	15.52
1	3	5.42	8.17	10.55	12.28	14.32
1	4	6.54	8.45	11.36	12.48	13.16
1	5	7.16	8.50	9.37	12.75	14.30
1	6	12.31	14.56	16.46	18.47	20.40
1	7	8.76	10.69	11.19	12.22	14.13
1	8	12.31	13.31	13.53	15.13	17.38
1	9	4.36	6.54	6.92	8.75	11.27
.
.
.
3	29	5.09	7.26	9.00	11.11	13.01
3	30	9.24	9.83	11.89	14.35	15.61
3	31	14.56	15.96	17.41	19.3	21.10
3	32	9.64	10.41	12.97	14.29	14.85
3	33	7.35	9.37	12.05	14.43	15.85
3	34	9.78	12.15	13.49	16.40	18.22
3	35	11.08	12.11	13.71	14.82	15.37

SAS paket programında GLM çözümü Tablo 4.1’de olduğu gibi yığılmamış tipde veri girişi gerektirmektedir. Diğer bir ifade ile her hastanın verisi tek bir satırda yer alacak şekilde veri girişi yapılır. SAS paket programında MIXED çözümü için veri girişi her iki şekilde de olabilir. Yığılmamış şekilde (Tablo 4.1) olabileceği gibi, Yığılmış şekilde (Tablo 4.2)’de verildiği gibi de olabilir.

Tablo 4.2 SAS paket programında analiz için veri girişi

```

data test;
input hasta ilac saat test;
cards;
1 1 1 8.4697
1 1 2 10.3399
1 1 3 11.8341
1 1 4 13.5202
1 1 5 16.1508
1 2 1 9.4697
1 2 2 11.3399
. . . .
. . . .
. . . .
35 3 1 11.0845
35 3 2 12.113
35 3 3 13.7143
35 3 4 14.8151
35 3 5 15.37

```

SPSS paket programında GLM çözümü yığılmamış şekilde, MIXED çözümü ise yığılmış şekilde veri girişi gerektirmektedir. Eldeki veriler eğer istenilenden farklı bir şekilde girilmiş ise bu durumda, yığılmamış veri Tablo 4.3’de olduğu gibi “Varstocases” komutu ile yığılmış veri tipine çevrilebilir. Yığılmış veri ise Tablo 4.4’de olduğu gibi “Casestovars” komutu ile yığılmamış veri şekline çevrilebilir.

Tablo 4.3 SAS paket programında analiz için veri girişi

```
data list free / ilac hasta saat1 saat2 saat3 saat4 saat5 saat6.
begin data.
1,00      1,00      8,47      10,34      11,83      13,52      16,15
2,00      1,00      7,67      9,73      11,00      13,47      15,52
3,00      1,00      5,42      8,17      10,55      12,28      14,32
.         .         .         .         .         .         .
.         .         .         .         .         .         .
.         .         .         .         .         .         .
end data.
VARSTOCASES
/MAKE test from saat1 TO saat6
/INDEX = saat(6).
```

Tablo 4.4 SAS paket programında analiz için veri girişi

```
data list free /hasta ilac saat test.
begin data.
1      1      1      8,4697
1      1      2      10,3399
1      1      3      11,8341
1      1      4      13,5202
1      1      5      16,1508
1      2      1      9,4697
.      .      .      .
.      .      .      .
.      .      .      .
end data.
sort cases by ilac hasta.
casestovars
/id = ilac hasta
/drop saat.
list.
```

Tekrarlanan ölçüm verilerini analiz ederken öncelikle SAS paket programında küresellik testi PROC GLM ile yapıldı. SAS paket programında PROC GLM analizi Tablo 4.5 ‘de görüldüğü gibidir.

Tablo 4.5 SAS paket programında PROC GLM analizi

```

data test;
Input ilac hasta saat1-saat5 ;
cards;
1 1 8.47 10.34 11.83 13.52 16.15
1 2 7.67 9.73 11.00 13.47 15.52
1 3 5.42 8.17 10.55 12.28 14.32
1 28 10.3 11.13 13.67 15.88 17.71
. . . . .
. . . . .
. . . . .
3 30 9.24 9.83 11.89 14.35 15.61
3 31 14.56 15.96 17.41 19.30 21.10
3 32 9.64 10.41 12.97 14.29 14.85
3 33 7.35 9.37 12.05 14.43 15.85
3 34 9.78 12.15 13.49 16.40 18.22
3 35 11.08 12.11 13.71 14.82 15.37
;
proc GLM data=test;
class ilac;
model saat1-saat5=ilac /noui;
repeated saat / printe;
run;

```

Tablo 4.6 SAS paket programında PROC GLM analiz sonucu

The GLM Procedure						
Repeated Measures Analysis of Variance						
Tests of Hypotheses for Between Subjects Effects						
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	
ilac	2	350.000000	175.000000	5.67	0.0046	
Error	102	3150.289498	30.885191			

The GLM Procedure							
Repeated Measures Analysis of Variance							
Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects							
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	
saat	4	3349.862081	837.465520	1543.03	<.0001	<.0001	<.0001
saat*ilac	8	0.000000	0.000000	0.00	1.0000	1.0000	1.0000
Error(saat)	408	221.437759	0.542740				

Printe komutu ile elde edilen küresellik test sonucu Tablo 4.7’te verildi.

Tablo 4.7 SAS GLM küresellik çıktısı

Sphericity Tests				
Variables	DF	Mauchly's Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq
Transformed Variates	9	0.0143242	426.34955	<.0001
Orthogonal Components	9	0.0684464	269.28781	<.0001
		Greenhouse-Geisser Epsilon	0.4160	
		Huynh-Feldt Epsilon	0.4303	

Mauchly - W = 0,068 olarak bulundu. $\chi^2 = 269,28$ $p < 0,05$ olduğundan küresellik varsayımı sağlanmadı. “Hata Kareler Ortalaması” küçük olduğundan, buna bağlı olarak hesaplanan F-değeri de daha büyük olarak bulundu. Bu durum II. Tip hata yapma olasılığını artırmaktadır. Yani testin gücünü azaltmaktadır. Dolayısı ile F test istatistiğinin F dağılışına ait tablo değeri ile karşılaştırılma olasılığı kaybolmaktadır. Bu durumda F testinin geçerliliğini sağlamak için düzeltme ölçütlerini kullanmak gerekir. Serbestlik derecesindeki düzeltmenin birkaç yolu vardır. Bunlar “Greenhouse-Geisser” ölçütü, “Huynh-Feldt” ölçütü, “Lower-bound” ölçütleridir. Bu ölçütler 1’den küçük olduklarından serbestlik derecelerini azaltırlar ve F- tablo değerinin büyümesini sağlarlar. Bu durum II. Tip hata yapma olasılığını ortadan kaldırır. Sonuçta varyans analizi sonucu hesaplanan F- istatistiğinin serbestlik dereceleri ile çarpılarak bulunan düzeltilmiş serbestlik dereceli F- Tablo değerine bakılarak karar verilir.

Bu ölçütlerden Tablo 4.7 ‘de sadece “Huynh-Feldt” ve “Greenhouse-Geisser” düzeltmeleri verilmektedir. Oysaki SPSS paket programında bunlara ilaveten “Lower-bound” düzeltmeside yer almaktadır. SPSS paket programında GLM analizi Tablo 4.8’ te verildi.

Tablo 4.8 SPSS paket programında GLM analizi

```

data list free /hasta ilac saat1 saat2 saat3 saat4 saat5.
begin data.
1,00      1,00      8,47      10,34      11,83      13,52      16,15
2,00      1,00      7,67      9,73      11,00      13,47      15,52
3,00      1,00      5,42      8,17      10,55      12,28      14,32
.         .         .         .         .         .         .
.         .         .         .         .         .         .
.         .         .         .         .         .         .
end data.

GLM saat1 saat2 saat3 saat4 saat5 BY ilac
  /WSFACTOR = saat 5
  /WSDSIGN=saat
  /DESIGN=ilac
  /EMMEANS=tables( saat*ilac)
  /PLOT = profile( saat*ilac).

```

Tablo 4.9 SPSS paket programında küresellik çıktısı

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	Df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
Saat	,068	269,288	9	,000	,416	,430	,25

Bu bulunan ölçütlerinden hangisi kullanılmalıdır? Sorusuna yanıt olarak eğer “Huynh-Feldt” ϵ değeri 0,75’den büyük ise “Huynh-Feldt” ölçütü kullanılır. Eğer “Huynh-Feldt” ϵ değeri 0,75’den küçük ise “Greenhouse-Geisser” ölçütü kullanılır. Eğer küresellik ile ilgili hiçbirşey bilinmiyorsa “Lower-bound” düzeltme ölçütü kullanılmaktadır. Huynh-Felth düzeltme ölçütü 0,43 olduğundan, bu araştırmada “Greenhouse-Geisser” ölçütü kullanılmalıdır. ϵ değeri 0 ile 1 arasında değişir ve bozulmanın derecesi hakkında bilgi verir. Bu araştırmada $\epsilon = 0,41$ dir. O halde $\epsilon < 0,75$ olduğundan bozulma vardır ve küresellik şartı sağlanmaz. O halde bu tekrarlanan ölçümlü veri seti için GLM çözümü uygun değildir. Bu sebeple verilerin MIXED analizi ile diğer kovaryans yapılarına uygunlukları araştırıldı.

Tablo 4.10 SAS paket programında Birleşik Simetri (CS) modeli ile PROC MIXED algoritması

```

data test;
Input  ilac hasta ölçüm1 ölçüm2 ölçüm3 ölçüm4 ölçüm5;
saat=1; test=ölçüm1; output;
saat=2; test=ölçüm2; output;
saat=3; test=ölçüm3; output;
saat=4; test=ölçüm4; output;
saat=5; test=ölçüm5; output;
cards;
1      1      8.47 10.34 11.83 13.52 16.15
1      2      7.67 9.73  11      13.47 15.52
1      3      5.42 8.17 10.55 12.28 14.32
1      4      6.54 8.45 11.36 12.48 13.16
1      5      7.16 8.5   9.37 12.75 14.3
1      6      12.31 14.56 16.46 18.47 20.4
.....
;
proc mixed data=test;
  class ilac hasta saat;
  model test=ilac saat ilac*saat;
  repeated saat/sub=hasta(ilac) type=cs r rcorr;
run;

```

Tablo 4.10'da Ek 2'deki tekrarlanan ölçümlü verinin analizi Birleşik Simetri (CS) kovaryans modeli ile analiz edildi.

Tablo 4.11 Birleşik Simetri (CS) modeli analiz sonucu

The Mixed Procedure				
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	102	5.67	0.0046
saat	4	408	1541.66	<.0001
ilac*saat	8	408	0.00	1.0000

Tablo 4.11'de MIXED modelin Birleşik Simetri (CS) kovaryans modeli ile analiz sonuçları, GLM analiz sonuçları (Tablo 4.6) ile karşılaştırıldığında GLM çözüm tekniğinin Birleşik Simetri (CS) kovaryans yapısı ile analiz yaptığı görüldü. Bu sebeple araştırmanın bundan sonraki kısımlarında Ek 2'deki tekrarlanan ölçümlü verilerin Birinci Dereceden Otoregresif (AR1), Yapılanmamış (UN) ve Toeplitz (TOEP) kovaryans modellerine uygunlukları uyum istatistikleri ile araştırıldı.

Tablo 4.12. SAS paket programında Yapılanmamış (UN) modeli ile PROC MIXED algoritması

```

data test;
Input  ilac hasta  ölçüm1 ölçüm2 ölçüm3 ölçüm4 ölçüm5;
saat=1; test=ölçüm1; output;
saat=2; test=ölçüm2; output;
saat=3; test=ölçüm3; output;
saat=4; test=ölçüm4; output;
saat=5; test=ölçüm5; output;
cards;
1      1      8.47  10.34  11.83  13.52  16.15
1      2      7.67  9.73   11     13.47  15.52
1      3      5.42  8.17   10.55  12.28  14.32
1      4      6.54  8.45   11.36  12.48  13.16
1      5      7.16  8.5    9.37   12.75  14.3
1      6      12.31 14.56  16.46  18.47  20.4
.....
;
proc mixed data=test;
  class ilac hasta saat;
  model test=ilac saat ilac*saat;
  repeated saat/sub=hasta(ilac) type=un r rcorr;
run;

```

Tablo 4.12’de tekrarlanan ölçümlü veri Yapılanmamış (UN) kovaryans modeli ile analiz edildi.

Tablo 4.13 SAS paket programında Yapılanmamış (UN) modelinin uyum istatistikleri çıktısı

Fit Statistics	
-2 Res Log Likelihood	1325.1
AIC (smaller is better)	1355.1
AICC (smaller is better)	1356.1
BIC (smaller is better)	1394.9

Yapılanmamış (UN) modeli için BIC değeri 1394,9 olarak bulundu.

Tablo 4.14 SAS paket programında Toeplitz (TOEP) modeli ile PROC MIXED algoritması

```

proc mixed data=test;
  class ilac hasta saat;
  model test=ilac saat ilac*saat;
  repeated saat/sub=hasta(ilac) type=toep r rcorr;
run;

```

Tablo 4.14'de tekrarlanan ölçümlü verinin Toeplitz (TOEP) kovaryans modeli ile analizi yapıldı.

Tablo 4.15 SAS paket programında Toeplitz (TOEP) kovaryans modelinin uyum istatistikleri çıktısı

Fit Statistics	
-2 Res Log Likelihood	1368.6
AIC (smaller is better)	1378.6
AICC (smaller is better)	1378.7
BIC (smaller is better)	1391.8

Toeplitz (TOEP) kovaryans modeli için BIC değeri 1391,8 olarak bulundu.

Tablo 4.16 SAS paket programında Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) modeli ile PROC MIXED Algoritması

```

proc mixed data=test;
  class ilac hasta saat;
  model test=ilac saat ilac*saat;
  repeated saat/sub=hasta(ilac) type=AR(1) r rcorr;
run;

```

Tablo 4.16'da tekrarlanan ölçümlü verinin Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) kovaryans modeli ile analizi yapıldı.

Tablo 4.17 SAS paket programında Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) modelinin uyum istatistikleri çıktısı

Fit Statistics	
-2 Res Log Likelihood	1377.0
AIC (smaller is better)	1381.0
AICC (smaller is better)	1381.0
BIC (smaller is better)	1386.3

Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) kovariyans yapısı için BIC değeri 1386,3 olarak bulundu.

Tablo 4.18 Uyum istatistiklerinin karşılaştırılması

Uyum İstatistikleri	Kovariyans Yapıları		
	AR(1)	UN	TOEP
AIC	1381,0	1355,1	1378,6
AICC	1381,0	1356,1	1378,7
BIC	1386,3	1394,9	1391,8
-2LnL	1377,0	1325,1	1368,6

Tablo 4.18’de her üç kovariyans modeline ait bilgi ölçütleri özet halinde verildi. Bu bilgi ölçütlerinden kovariyans modeli seçiminde bilgi ölçütlerinden Olabilirlik bilgi ölçütü model uyumunda pek fazla tercih edilmeyen bir istatistiktir, çünkü bu ölçüt parametre sayısını dikkate almaz. Bu nedenle karşılaştırmalar için direkt olarak kullanılamaz. Varyans kovariyans model seçiminde genellikle AIC ve BIC bilgi ölçütleri kullanılır. Tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovariyans yapısına karar verirken özellikle küçük örneklerde n ve parametre sayısının dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle bu araştırmada model seçiminde BIC bilgi ölçütü kullanıldı. Burada en küçük BIC, Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) modelinde görüldü. Bu nedenle bu araştırmadaki tekrarlanan ölçümlü veri setinin analizinde AR(1) kovariyans yapısının uygun olduğuna karar verilerek bu modele ait sonuçlar daha detaylı irdelendi. Analiz sonuçları aşağıdaki tablolarda verildi.

Tablo 4.19 SAS Paket Programı iterasyon adımları çıktısı

Iteration History				
Iteration	Evaluations	-2 Res Log Like	Criterion	
0	1	2463.88457923		
1	2	1380.63406789	0.01342766	
2	1	1377.21707279	0.00096625	
3	1	1376.99463990	0.00000528	
4	1	1376.99347522	0.00000000	

Tablo 4.19’da SAS paket programında MLE’de iterasyonun adımları ve yaklaşım kriteri verilmektedir. MLE iterasyonunda bir başlangıç değeri otomatik olarak program tarafından seçilmektedir. Bu değer gerçek değere yakınlığı iterasyon sayısını

azaltmaktadır. Bir önceki değer ile son bulunan değer arasındaki fark tanımlanan kritik değerden küçük olduğunda iterasyon sonlanmaktadır.

Tablo 4.20 SAS Paket programında kovaryans matrisi çıktısı

Estimated R Matrix for hasta(ilac) 1 1					
Row	Col1	Col2	Col3	Col4	Col5
1	6.9432	6.7118	6.4882	6.2720	6.0630
2	6.7118	6.9432	6.7118	6.4882	6.2720
3	6.4882	6.7118	6.9432	6.7118	6.4882
4	6.2720	6.4882	6.7118	6.9432	6.7118
5	6.0630	6.2720	6.4882	6.7118	6.9432

Tablo 4.20'de SAS paket programı sonuçlarından 5 x 5 tipinde varyans kovaryans matrisi aşağıdaki gibi yazılır. Kovaryans matrisindeki sütun numaraları ölçüm zamanlarını ifade etmektedir.

$$R = \begin{bmatrix} 6,9432 & 6,7118 & 6,4882 & 6,2720 & 6,0630 \\ 6,7118 & 6,9432 & 6,7118 & 6,4882 & 6,2720 \\ 6,4882 & 6,7118 & 6,9432 & 6,7118 & 6,4882 \\ 6,2720 & 6,4882 & 6,7118 & 6,9432 & 6,7118 \\ 6,0630 & 6,2720 & 6,4882 & 6,7118 & 6,9432 \end{bmatrix}$$

Tablo 4.21 SAS paket programı kovaryans parametre tahminleri çıktısı

Covariance Parameter Estimates		
Cov Parm	Subject	Estimate
AR(1)	hasta(ilac)	0.9667
Residual		6.9432

Tablo 4.22 SAS paket programında MIXED analizi çıktısı

The Mixed Procedure				
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square	Pr >	ChiSq	
1	1086.89	<	.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	102	5.32	0.0064
saat	4	408	756.32	<.0001
ilac*saat	8	408	0.00	1.000

Olabilirlik oran testine ait $\chi^2 = 1086,89$ önemli bulunduğundan ($p < 0,0001$) modelin $N(0, \sigma^2 \mathbf{I})$ varsayımının geçerli olmadığını göstermektedir.

İlaç ve saat etkileri önemlidir (sırasıyla $p = 0,0064$; $p < 0,0001$). İnteraksiyon etkisi önemli değil, bütün ilaçların zaman içindeki etkileri aynı profile sahiptir. Hangi ilacın önemli olduğunu ortaya çıkarmak için Bölüm 3.2’de verilen SAS paket programı komut çizelgesi kullanılabilir.

Bu verinin AR(1) kovaryans yapısı ile analizi SPSS paket programındaki analizi Tablo 4.22 ‘de yapıldı.

Tablo 4.23 SPSS paket programında (AR1) kovaryans modeli ile analiz

```

data list free /hasta ilac saat1 saat2 saat3 saat4 saat5.
begin data.
1,00      1,00      8,47      10,34      11,83      13,52      16,15
2,00      1,00      7,67      9,73      11,00      13,47      15,52
3,00      1,00      5,42      8,17      10,55      12,28      14,32
4,00      1,00      6,54      8,45      11,36      12,48      13,16
.....
.....
102,00    3,00      9,64      10,41      12,97      14,29      14,85
103,00    3,00      7,35      9,37      12,05      14,43      15,85
104,00    3,00      9,78      12,15      13,49      16,40      18,22
105,00    3,00      11,08     12,11      13,71      14,82      15,37
end data.

VARSTOCASES
  /MAKE test from saat1 TO saat5
  /INDEX = saat(5).

MIXED test BY ilac saat
  /FIXED = ilac saat ilac*saat
  /REPEATED = saat | SUBJECT(hasta) COVTYPE(ar1).

```

Tablo 4.23 sonucunda elde edilen SPSS sonuçları Ek 3 de verildi. SPSS paket programında elde edilen sonuçlar ile SAS paket programında elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı ve aynı olduğu görüldü.

4.2. Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Verilerin Analizi

Veri üretirken belirli bir hastalık üzerine tanı konulan bireylerin üç farklı ilaç ile (A ilacı, B ilacı ve C ilacı) tedavi edildiği varsayıldı. İlaçların etkisi incelenmek istendiğinde, hastaların 1. saat, 5. saat, 11. saat, 20. saat, 22. saat ve 100. saatlerdeki tanı için kullanılan bir değer ölçüldüğünü varsayarak, 30 hasta için Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısına uygun tekrarlanan ölçümlü veri üretimi yapıldı. Bu simülasyondaki tekrarlanan ölçümler her hastadan aynı zaman noktalarında elde edildi. Tanı değerleri bu araştırmada bağımlı değişken olarak alındı.

Similasyonda kullanılan model:

$$Y_{ijk} = \mu + \beta_i + \gamma_k + (\beta\gamma)_{ik} + u_{ij} + e_{ijk} \text{ şeklinde tanımlandı.}$$

Modelde, Y_{ijk} gözlem değerlerini, μ popülasyon ortalamasını, β_i ilaç etkisini, γ_k zaman (saat) etkisini, u_{ij} denekler arası değişimden kaynaklanan hatayı ve e_{ijk} denekler içi değişimden kaynaklanan hatayı göstermektedir.

Bu araştırmada, tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi çözümü SAS paket programında yapıldı.

Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısına uygun veri üretimi için yazılan kodlar Ek 4' te verildi.

Elde edilen verilerin tamamı hasta, ilaç ve saat kombinasyonuna göre dizilişi Ek 5' te verildi.

Bu tip verilere en uygun kovaryans modelinin ölçüm zamanları arasındaki mesafeyi de dikkate alan Mesafe Üslü (SPPOW) modeli olduğu Bölüm 2.7.2'de ifade edilmişti. Bu araştırmadaki tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi Mesafe Üslü (SPPOW) modeli ile analiz edilmesi gerekirken; eğer Birleşik Simetri (CS), Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) ve Toeplitz (TOEP) Yapılanmamış (UN) kovaryans modelleri ile analiz edilseydi ne gibi hatalar yapılacağı ifade edildi.

Tablo 4.24 SAS Paket Programında Birleşik Simetri (CS) modeli ile PROC MIXED Algoritması

```

data test;
Input hasta ilac saat ölçümZamani test;
cards;
1 1 1 1 15.1815
1 1 2 5 14.8169
1 1 3 11 9.6510
1 1 4 20 15.0125
1 1 5 22 18.8207
1 1 6 100 13.2160
1 2 1 1 16.1815
1 2 2 5 15.8169
1 2 3 11 10.6510
1 2 4 20 16.0125
1 2 5 22 19.8207
1 2 6 100 14.2160
.....
.....
.....
30 3 1 1 17.8145
30 3 2 5 20.9676
30 3 3 11 19.7061
30 3 4 20 12.1496
30 3 5 22 21.2140
30 3 6 100 11.5527
;
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=cs r rcorr;
run;

```

Tablo 4.24' de tekrarlanan ölçümlü verinin Birleşik Simetri (CS) kovaryans modeli ile analizi yapıldı.

Tablo 4.25 SAS Paket programında Birleşik Simetri (CS) kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				3199.2
AIC (smaller is better)				3203.2
AICC (smaller is better)				3203.2
BIC (smaller is better)				3208.2
The Mixed Procedure				
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr >	ChiSq
1	83.31		<	.0001
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	2.48	0.0893
saat	5	435	38.37	<.0001
ilac*saat	10	435	0.00	1.0000

Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans modeli için BIC değeri 3208,2 olarak bulundu. İlaç etkisi önemsiz ($p = 0,08$), saat etkisi önemli ($p < 0,0001$) olarak bulundu.

Tablo 4.26 SAS paket programında Toep kovaryans modeli ile PROC MIXED algoritması

```
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=toep r rcorr;
run;
```

Tablo 4.26' de tekrarlanan ölçümlü veri Toeplitz (TOEP) kovaryans modeli ile analiz edildi.

Tablo 4.27 SAS paket programında TOEP kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				3171.9
AIC (smaller is better)				3183.9
AICC (smaller is better)				3184.1
BIC (smaller is better)				3198.9
The Mixed Procedure				
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
5	110.59		<.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	2.44	0.0931
saat	5	435	62.60	<.0001
ilac*saat	10	435	0.00	1.0000

Toeplitz varyans kovaryans modeli için BIC değeri 3198,9 olarak bulundu. İlaç etkisi önemsiz ($p = 0,09$), saat etkisi önemli ($p < 0,0001$) olarak bulundu.

Tablo 4.28 SAS paket programında AR(1) kovaryans modeli ile PROC MIXED algoritması

```
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=AR(1) r rcorr;
run;
```

Tablo 4.28' de tekrarlanan ölçümlü verinin Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) kovaryans modeli ile analizi yapıldı.

Tablo 4.29 SAS paket programında AR(1) kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				3198.1
AIC (smaller is better)				3202.1
AICC (smaller is better)				3202.1
BIC (smaller is better)				3207.1
The Mixed Procedure				
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
1	84.41		<.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	3.08	0.0508
saat	5	435	48.24	<.0001
ilac*saat	10	435	0.00	1.0000

AR(1) varyans kovaryans modeli için, BIC değeri 3207,1 olarak bulundu. İlaç etkisi önemsiz ($p = 0,0508$) ve saat etkisi önemli ($p < 0,0001$) olarak bulundu.

Tablo 4.30 SAS paket programında UN kovaryans modeli ile PROC MIXED algoritması

```
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=UN r rcorr;
run;
```

Tablo 4.30' da tekrarlanan ölçümlü verinin Yapılanmamış UN kovaryans modeli ile analizi yapıldı.

Tablo 4.31 SAS paket programında UN kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
20	227.16		<.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	2.48	0.0893
saat	5	87	108.03	<.0001
ilac*saat	10	87	0.00	1.0000

Tablo 4.32 SAS paket programında Mesafe Üslü (SPPOW) kovaryans modeli ile analiz

```

proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=sp(pow)(ölçümZamani) r rcorr;
run;

```

Tablo 4.32’de SAS paket programında tekrarlanan ölçümlü verinin Mesafe Üslü (SPPOW) kovaryans modeli ile analizi yapıldı.

Tablo 4.33 SAS paket programında Mesafe Üslü SP(POW) kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				3173.6
AIC (smaller is better)				3177.6
AICC (smaller is better)				3177.6
BIC (smaller is better)				3182.6
The Mixed Procedure				
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
1	108.92		<.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	3.73	0.0279
saat	5	435	46.75	<.0001
ilac*saat	10	435	0.00	1.0000

SP(POW) varyans kovaryans modeli için BIC değeri 3182,6 olarak bulundu. İlaç etkisi ve saat etkisi önemli (sırasıyla $p=0,027$; $p<0,0001$) bulundu.

Bu algoritmaların sonunda elde edilen sonuçlar Tablo 4.34’de özetlenmektedir.

Tablo 4.34 SAS paket programında kovaryans modellerinin analiz sonuçlarının karşılaştırılması

Kovaryans Yapısı	Parametre Sayısı	Etki	Serbestlik Derecesi	Type III F	Pr > F
Spatial Power SP(POW)	2	İlaç	2	3,73	0,0279
		Saat	5	46,75	<0,0001
		İlaç*Saat	10	0,00	1,0000
Birleşik Simetri (CS)	2	İlaç	2	2,48	0,0893
		Saat	5	38,73	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,00	1,0000
Toeplitz (TOEP)	6	İlaç	2	2,44	0,0931
		Saat	5	62,60	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,00	1,0000
AR(1)	2	İlaç	2	3,08	0,0508
		Saat	5	48,24	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,00	1,0000
Yapılanmamış (UN)	21	İlaç	2	2,48	0,0893
		Saat	5	108,03	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,00	1,0000

Tablo 4.34 'de görüldüğü gibi Yapılanmamış (UN) ve Birleşik Simetri (CS) kovaryans yapıları ile analizde ilaç etkisi ($p = 0,089$) olarak bulunduğundan Yapılanmamış (UN) kovaryans modeli karşılaştırma işlemine alınmamıştır.

Tablo 4.35 Uyum istatistiklerinin karşılaştırılması

Uyum İstatistikleri	Kovaryans Yapıları			
	SP(POW)	CS	AR(1)	TOEP
AIC	3177,6	3203,2	3202,1	3183,9
AICC	3177,6	3203,2	3202,1	3184,1
BIC	3182,6	3208,2	3207,1	3198,9
-2LnL	3173,6	3199,2	3198,1	3171,9

Bu araştırmada tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi için en uygun varyans kovaryans yapısı, BIC değeri (3182,6) minimum olan olan Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans modeli olarak belirlendi. Veri Mesafe Üslü (SPPOW) ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemli (0,027) olarak bulundu. Diğer modellerde ilaç etkisi önemli değildi. Birleşik Simetri (CS), kovaryans yapısı ile analiz edildiğinde önemli olarak bulunması gereken ilaç etkisi önemsiz ($p = 0,089$) bulundu. Yine aynı veri Toeplitz (TOEP) kovaryans yapısı ile analiz edildiğinde önemli olarak bulunması gereken ilaç etkisi önemsiz (0,093) bulundu. Bu durum gerçekçi kovaryans yapısı seçiminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

4.3. Eksik Gözlemlili Tekrarlanan Ölçümlü Verilerin Analizi

Veri türetirken belirli bir hastalık üzerine tanı konulmuş bireylerin üç farklı ilaç ile (A ilacı, B ilacı ve C ilacı) tedavi edildiği varsayıldı. İlaçların etkisi incelenmek istendiğinde, hastaların 1. saat, 5. saat, 11. saat, 15. saat, 30. saat ve 80. saatlerdeki tanı için kullanılan bir değer ölçüldüğünü varsayarak, 30 hasta için Mesafe Üslü SP(POW) varyans kovaryans yapısına uygun tekrarlanan ölçümlü veri türetimi yapıldı. Bu simülasyondaki tekrarlanan ölçümler her hastadan aynı zaman noktalarında ancak farklı zaman sayıları için elde edildi. Tanı değerleri bu araştırmada bağımlı değişken olarak alındı.

Similasyonda kullanılan model:

$$Y_{ijk} = \mu + \beta_i + \gamma_k + (\beta\gamma)_{ik} + u_{ij} + e_{ijk} \text{ şeklinde tanımlandı.}$$

Modelde, Y_{ijk} gözlem değerlerini, μ popülasyon ortalamasını, β_i ilaç etkisini, γ_k zaman (saat) etkisini, u_{ij} denekler arası değişimden kaynaklanan hatayı ve e_{ijk} denekler içi değişimden kaynaklanan hatayı göstermektedir.

Bu araştırmada, tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi çözümlemesi SAS paket programı ve SPSS paket programında yapıldı.

Veri türetimi için yazılan kodlar Ek 6'da verildi. Simülasyon ile türetilen tekrarlanan ölçümlü verilerinden bazıları eksik verili gözlem elde etmek için tesadüfen yok edildi. Böylece eksik gözlemlili veri oluşturuldu. Eksik gözlemlili tekrarlanan ölçüm verilerinin tamamı hasta, ilaç ve saat kombinasyonuna göre dizilişi Ek 7'de verildi. Eksik gözlemlili veriler ile GLM ile analiz yapıldığında verilerin büyük bir kısmı analiz dışında kalır. Ölçülmüş birçok verinin analiz dışı kalması istenmeyen bir durumdur. Bu sorunu çözmek için MIXED modelden yararlanarak çözüm gerekmektedir. MIXED eksik gözlemi olan verilerin analizini de olanaklı kılar. Bu araştırmada aynı veriler hem GLM hem de MIXED model ile analiz edildi ve sonuçlar karşılaştırıldı. SAS paket programında eksik gözlemlili verilerin MIXED modeli ile analizi Tablo 4.36'da yapıldı.

Tablo 4.36 Eksik gözlemlili veriler için SAS paket programında MIXED model analizi

```

data test;
input ilac hasta ölçüm1 ölçüm2 ölçüm3 ölçüm4 ölçüm5 ölçüm6 ;
saat=1; test=ölçüm1; output;
saat=2; test=ölçüm2; output;
saat=3; test=ölçüm3; output;
saat=4; test=ölçüm4; output;
saat=5; test=ölçüm5; output;
saat=6; test=ölçüm6; output;
cards;
1 1 7,75 11,58 12,52 11,42 . .
1 2 4,83 8,04 8,03 9,01 10,6 .
1 3 6,87 8,95 8,75 11,78 . .
1 4 6,94 . . . . .
...
;
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=cs r rcorr;
run;

```

Tablo 4.37 Eksik gözlemliler için GLM analizi

```

data test;
Input ilac hasta saat1-saat6 ;
cards;
1 1 7,75 11,58 12,52 11,42 . .
1 2 4,83 8,04 8,03 9,01 10,6 .
1 3 6,87 8,95 8,75 11,78 . .
1 4 6,94 . . . . .
...
;
proc GLM data=test;
class ilac;
model saat1-saat6=ilac /nouni;
repeated saat / printe;
run;

```

Eksik gözlemlilerle tekrarlanan ölçümlü verinin GLM analizi Tablo 4.37’de yapıldı.

Tablo 4.38 SAS Paket Programında Eksik Gözlemliler için MIXED model Analiz Sonuçları

Dimensions	
Covariance Parameters	2
Columns in X	28
Columns in Z	0
Subjects	90
Max Obs Per Subject	6
Observations Used	431
Observations Not Used	109
Total Observations	540

Tablo 4.39 SAS paket programında eksik gözlemliler için GLM analiz sonuçları

The GLM Procedure		
Class Level Information		
Class	Levels	Values
ilac	3	1 2 3
Number of observations		90

NOTE: Observations with missing values will not be included in this analysis. Thus, only 47 observations can be used in this analysis

Eksik gözlemlilerle verilerin SAS paket programında GLM ve MIXED çözüm sonuçları farklı olarak elde edildi. Tablo 4.38 ve Tablo 4.39’da bulunan sonuçlar bize MIXED ve GLM’de kullanılan gözlem sayılarının farklı olduğunu ifade etmektedir.

MIXED model analizinde 90 deneğin (30 hasta * 3 ilaç) her birinden 6'şar ölçüm alındığını ve toplam gözlem sayısının 540 (90*6) olduğunu, bu 540 gözlemin, 109 tanesinin ise eksik olduğundan dolayı geriye kalan 431 gözlemin kullanılabilir olduğu ifade edilmektedir. GLM analizinde ise 90 denekten (30 hasta * 3 ilaç) sadece 47 tanesinin 6 ölçüm zamanındaki gözlem değerleri tam olduğundan dolayı, 47 deneğin 282 (47*6=282) gözlem değerleri analize alınmıştır. Diğer 43 deneğin bazı gözlem değerleri olduğu halde analize eksik gözlemleri olması sebebi ile alınmamıştır.

Tablo 4.40 SAS paket programında eksik gözlemlerle verilerin GLM analizi sonuçları

The GLM Procedure							
Sphericity Tests							
Mauchly's							
Variables	DF	Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq			
Transformed Variates	14	0.0158072	174.60082	<.0001			
Orthogonal Components	14	0.1757489	73.199239	<.0001			
Repeated Measures Analysis of Variance							
Tests of Hypotheses for Between Subjects Effects							
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F		
ilac	2	108.3725445	54.1862722	2.64	0.0828		
Error	44	903.6950442	20.5385237				
The GLM Procedure							
Repeated Measures Analysis of Variance							
Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects							
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj G - G	Pr > F H - F
saat	5	1092.872870	218.574574	75.82	<.0001	<.0001	<.0001
saat*ilac	10	13.324860	1.332486	0.46	0.9129	0.8496	0.8704
Error (saat)	220	634.244824	2.882931				

Tablo 4.40' da görüldüğü gibi, GLM çözümünde ilaç etkisi önemsiz olarak bulundu (p = 0,08).

Tablo 4.41 SAS Paket Programında CS kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood			1799.7	
AIC (smaller is better)			1803.7	
AICC (smaller is better)			1803.7	
BIC (smaller is better)			1808.7	
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
1	185.87		<.0001	
The Mixed Procedure				
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	7.53	0.0010
saat	5	326	127.33	<.0001
ilac*saat	10	326	0.32	0.9751

Tablo 4.41 incelendiğinde MIXED çözümünde ilaç etkisi önemli ($p = 0,001$) olarak bulundu.

Eksik gözlemlili verilerin analizinde, GLM çözümü ile önemsiz olan ilaç etkisi önemli olarak bulundu. Bu farklılık GLM analizinde eksik gözlemlili verisi olan deneklerin diğer gözlemlilerinin de işlem dışı bırakılmasından kaynaklanmaktadır. Bu sebeple eksik verili tekrarlanan ölçümlerde MIXED çözüm tekniği kullanılması gerekmektedir. Aksi halde gerçekçi olmayan kararların verilmesi söz konusudur.

Aynı analiz SPSS Paket programında da Tablo 4.42’de yapıldı.

4.42 SPSS Paket Programında Eksik Gözlemler Verilerin MIXED Model Analizi

```

Data list free / ilac hasta saat1 saat2 saat3 saat4 saat5 saat6.
begin data.
1      1      7,75  11,58  12,52  11,42  .      .
1      2      4,83  8,04  8,03  9,01  10,6  .
1      3      6,87  8,95  8,75  11,78  .      .
1      4      6,94  .      .      .      .      .
.....
....
....
end data.
VARSTOCASES
/MAKE test from saat1 TO saat6
/INDEX = saat(6).

MIXED test BY ilac saat
/FIXED =ilac saat ilac*saat
/REPEATED=saat | SUBJECT(hasta) COVTYPE(cs).

```

Tablo 4.42' deki SPSS analizinin sonuçları Ek 8' de verildi.

GLM çözüm tekniği ile MIXED çözüm tekniğini karşılaştırmak için Birleşik Simetri (CS) kovaryans yapısı kullanıldı. Çünkü GLM çözüm tekniği Birleşik Simetri (CS) kovaryans yapısını kullanır. Araştırmanın bundan sonraki kısmında ise diğer varyans kovaryans modellerinin veriye uyumluluğu uyum istatistikleri ile incelendi.

Tablo 4.43 SAS paket programında AR(1) kovaryans modeli ile PROC MIXED algoritması

```

data test;
input ilac hasta ölçüm1 ölçüm2 ölçüm3 ölçüm4 ölçüm5 ölçüm6 ;
saat=1; test=ölçüm1; output;
saat=2; test=ölçüm2; output;
saat=3; test=ölçüm3; output;
saat=4; test=ölçüm4; output;
saat=5; test=ölçüm5; output;
saat=6; test=ölçüm6; output;
cards;
1      1      7,75  11,58  12,52  11,42  .      .
1      2      4,83  8,04  8,03  9,01  10,6  .
1      3      6,87  8,95  8,75  11,78  .      .
1      4      6,94  .      .      .      .      .
....
;
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=AR(1) r rcorr;
run;

```

Tablo 4.43 'de Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) kovariyans modeli ile analiz yapıldı.

Tablo 4.44 SAS Paket Programında AR(1) kovariyans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				1794.1
AIC (smaller is better)				1798.1
AICC (smaller is better)				1798.1
BIC (smaller is better)				1803.1
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
1	191.49		<.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	8.62	0.0004
saat	5	326	83.86	<.0001
ilac*saat	10	326	0.19	0.9968

Tablo 4.45 SAS paket programında UN kovariyans modeli ile PROC MIXED algoritması

```
proc mixed data=test;
  class ilac hasta saat;
  model test=ilac saat ilac*saat;
  repeated saat/sub=hasta(ilac) type=UN r rcorr;
run;
```

Tablo 4.45 'da Yapılanmamış (UN) kovariyans modeli ile analiz yapıldı.

Tablo 4.46 SAS Paket Programında UN kovariyans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				1684.6
AIC (smaller is better)				1726.6
AICC (smaller is better)				1728.9
BIC (smaller is better)				1779.1
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
20	301.00		<.0001	
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	8.36	0.0005
saat	5	87	154.79	<.0001
ilac*saat	10	87	0.15	0.9989

Tablo 4.47 SAS paket programında TOEP kovaryans modeli ile PROC MIXED algoritması

```
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model test=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=TOEP r rcorr;
run;
```

Tablo 4.47 'de Toeplitz (TOEP) kovaryans modeli ile analiz yapıldı.

Tablo 4.48 SAS Paket Programında UN kovaryans modeli ile analiz sonuçları

Fit Statistics				
-2 Res Log Likelihood				1776.1
AIC (smaller is better)				1788.1
AICC (smaller is better)				1788.3
BIC (smaller is better)				1803.1
Null Model Likelihood Ratio Test				
DF	Chi-Square		Pr > ChiSq	
5	209.46		<.0001	
The Mixed Procedure				
Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
ilac	2	87	7.76	0.0008
saat	5	326	92.54	<.0001
ilac*saat	10	326	0.21	0.9950

Tablo 4.49 SAS paket programında kovaryans modellerinin analiz sonuçlarının karşılaştırılması

Kovaryans Yapısı	Parametre Sayısı	Etki	Serbestlik Derecesi	Type III F	Pr > F
Yapılanmamış (UN)	21	İlaç	2	8,36	0,0005
		Saat	5	154,79	<0,0001
		İlaç*Saat	10	0,15	0,9989
Birleşik Simetri (CS)	2	İlaç	2	7,53	0,0010
		Saat	5	127,33	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,32	0,9751
Toeplitz (TOEP)	6	İlaç	2	7,76	0,0008
		Saat	5	92,54	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,21	0,9950
AR(1)	2	İlaç	2	8,62	0,0004
		Saat	5	83,36	<,0001
		İlaç*Saat	10	0,19	0,9968

Tablo 4.50 Uyum istatistiklerinin karşılaştırılması

Uyum İstatistikleri	Kovaryans Yapıları			
	CS	AR(1)	UN	TOEP
AIC	1803,7	1798,1	1726,6	1788,1
AICC	1803,7	1798,1	1728,9	1788,3
BIC	1808,7	1803,1	1779,1	1803,1
-2LnL	1799,7	1794,1	1684,6	1776,1

Bu araştırmada tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi için en uygun varyans kovaryans yapısı, BIC değeri (1779,1) minimum olan olan Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli olarak belirlendi. Veri Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemli (0,0005) olarak bulundu. Oysaki GLM ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemsiz (0,08) olarak bulunmuştu. Eksik verili tekrarlanan ölçümlerin analizinde GLM çözümlerinin kullanılması kararların tamamen aksi yönde verilmesine yol açtı. Bu sebeple eksik verili tekrarlanan ölçümlerde MIXED çözümlerinin kullanılması gerekmektedir. Aksi halde gerçekçi olmayan kararların verilmesi söz konusudur.

5. TARTIŞMA

Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısına uygun veri türetildi. Türetilen veriye SAS paket programında GLM tekniği ile küresellik testi yapıldı. Mauchly - W = 0,068 $\chi^2 = 269,28$ ve $p < 0,05$ olarak bulunduğundan küresellik varsayımı sağlanmadı. Daha sonra SAS ve SPSS paket programlarında “Greenhouse - Geisser” “Huynh - Feldh” ve “Lower - bound” düzeltme ölçütleri bulundu. Bu araştırmada kullanılmasına karar verilen “Greenhouse - Geisser” ölçütü 0,41 olarak hesaplandı. Bu değer 0,75’den küçük olduğundan dolayı küresellik varsayımı sağlanamadı. Araştırma neticesinde bu verilerin analizinde GLM çözüm tekniğinin uygun olmadığı sonucuna varıldı. Bu verilerin analizinde farklı varyans kovaryans yapılarının kullanılmasına imkan sağlayan MIXED çözüm tekniğinin kullanılması uygun görüldü. MIXED çözüm tekniği ile sağlık alanında en fazla kullanılan varyans kovaryans modellerinden Birinci Dereceden Otoregresif (AR1), Yapılanmamış (UN), Toeplitz (TOEP) ve Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans modellerinin uygunlukları araştırıldı. MIXED çözüm tekniğinde hangi varyans kovaryans modelinin analizde kullanılması gerektiğine bilgi ölçütleri ile karar verildi.

Genel olarak, örnek sayısı çok büyük olduğunda varyans kovaryans model seçiminde AIC ve BIC ölçütlerinin her ikisinin de başarı oranı yüksektir. Tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovaryans yapısına karar verirken özellikle küçük örneklerde n ve parametre sayısının dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle küçük örneklerde BIC kullanılmaktadır (Brown ve Prescott, 2006).

Yapılanmamış (UN) modelinin BIC ölçütü değeri 1394,9; Toeplitz (TOEP) kovaryans modeli için BIC değeri 1391,8; Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) kovaryans yapısı için BIC değeri 1386,3 olarak bulundu. BIC kriterlerinden en küçük olanı Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) modeline aittir. O halde bu veri setinin analizinde Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısının uygun olduğuna araştırma neticesinde karar verildi ve bu modele ait muamele ve grup etkilerinin önemli olduğu bulundu (sırası ile $p = 0,0064$; $p < 0,0001$). Bu varyans kovaryans veri setinin SPSS paket programında MIXED model analizi yapıldığında sonuçların aynı olduğu görüldü.

SAS paket programı kodlama sistemi ile Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısına uygun türetilen veri Birleşik Simetri (CS) modeli ile analiz edildiğinde BIC değeri 3208,2 ve muamele etkisi önemsiz ($p = 0,08$) olarak bulundu. Toeplitz (TOEP) varyans kovaryans modeli için BIC değeri 3198,9 ve muamele etkisi önemsiz ($p = 0,09$) olarak bulundu. Mesafe Üslü SP(POW) varyans kovaryans modeli ile analiz edildiğinde ise, BIC değeri 3182,6 ve muamele etkisi önemli ($p = 0,027$) bulundu. O halde önemli olarak bulunması gereken muamele etkisi gerçekçi olmayan diğer varyans kovaryans modelleri ile analiz edildiğinde önemsiz olarak bulundu. Bu varyans kovaryans seçiminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Eksik gözlemlili veri seti SAS paket programında GLM çözüm tekniği ile analiz edildi. Toplam 90 denekten ($90 \times 6 = 540$) sadece 47 tanesinin 6 ölçüm zamanındaki gözlem değerleri tam olduğundan 47 deneğin 282 ($47 \times 6 = 282$) gözlem değeri analize alındı. Diğer 43 deneğin ise bazı gözlem değerleri olduğu halde analize eksik gözlemleri olması sebebiyle alınmadı. Aynı veri MIXED çözüm tekniği ile analiz edildiğinde ise toplam 540 ($90 \times 6 = 540$) gözlemin 431 gözlemi var, geri kalan 109 gözlemi eksikti. MIXED analizde 431 gözlem değeri analize alındı. GLM'de analize dahil edilmeyen ancak MIXED model yaklaşımında analize dahil edilen 149 veri seti vardı. Bu da oldukça önemli bir bilginin GLM'de devre dışı kaldığını göstermektedir. Sonuç olarak GLM analizinde muamele etkisi önemsiz, MIXED analizinde muamele etkisi önemli olarak bulundu. Eksik verili tekrarlanan ölçümlerin analizinde GLM çözüm tekniğinin kullanılması araştırma neticesinde kararların tamamen aksi yönde verilmesine yol açtı. Bu sebeple araştırmada eksik verili tekrarlanan ölçümlerin mutlaka MIXED çözüm tekniği ile analizi gerekmektedir.

Tekrarlanan ölçümlerin analizlerinde varyans kovaryans yapılarını dikkate alarak çözüm yapan MIXED çözüm tekniği GLM çözüm tekniğinden daha fazla alternatifler sunar (Wolfinger ve Chang, 1995; Hamer ve Simpson, 2000).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Simülasyon tekniği ile gerçek varyans kovaryans yapıları bilinerek türetilen veriler farklı istatistik analiz modelleri kullanılarak analiz edildi. Analiz sonuçları incelendiğinde uygun varyans kovaryans yapısı seçilmediğinde verilen kararların tamamen aksi yönde olabildiği saptandı. Önemsiz bulunan muamele etkisinin önemli olabildiği veya bunun tersinin olabildiği gösterildi.

Tekrarlanan ölçümlü veri analizinde öncelikle dengeli verilerde GLM tekniği ile küresellik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı incelendi. Küresellik varsayımı sağlandığı durumlarda MIXED tekniği ile çözümü elde etmeksizin Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans yapısının kullanılmasının yeterli olabildiği gösterildi. Fakat küresellik şartı sağlanmadığı takdirde GLM çözüm tekniğinin yeterli olmadığı bunun yerine, MIXED model yaklaşımli çözüm tekniğinin kullanılması gerektiği gösterildi. MIXED çözüm tekniğinde ise dikkat edilmesi gereken en önemli hususun veriye uygun varyans kovaryans yapısını seçmektir. Aksi takdirde burada da gerçekçi olmayan kararlar vermek mümkündür.

Uygun varyans kovaryans yapılarının belirlenmesinde öncelikle verilerin alındıkları zaman noktaları hem aralıkların hemde sayıların eşitliği bakımından kontrol edilmesi gerekliliği ve bunun önemi saptandı. Ölçümler eşit zaman aralıkları ve eşit sayıda yapılmış, ancak küresellik varsayımı bozulmuş ise bu durumda incelemeye değer görülen tüm varyans kovaryans yapıları değerlendirmeye alınarak analizler yapılarak uygun varyans kovaryans yapısı sonuçları ile karar verildi. Model uygunluğu için bilgi ölçütleri incelendi. Bilgi ölçütlerinden BIC (Bayesian bilgi ölçütü) değerinin en küçük olduğu kovaryans modelinin veri analizine uygunluğuna karar verildi.

Ölçümler eşit sayıda ancak eşit olmayan zaman aralıklarında yapılmış ise, bu durumda Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısı ile çözümün en uygun çözüm olduğu gösterildi. Ölçümler eşit sayıda olmadığından yani eksik veri olduğunda; GLM çözüm tekniğinin uygun olmadığı analiz sonuçları ile belirlendi. Bu tür eksik gözlemlili tekrarlanan ölçümlü veri analizinde MIXED çözüm tekniğinin kullanılması gerektiği gösterildi.

7. KAYNAKLAR

- Agresti, A. (2007). *An Introduction to Categorical Data Analysis*, Second Ed., John Wiley and Sons, New Jersey.
- Akbaş, Y., Fırat, M.Z., Yakupoğlu, . (2001). Hayvancılıkta tekrarlanan ölçümlerin analizinde kullanılan farklı modellerin karşılaştırılması ve SAS uygulamaları. *Tarımsal Bilişim Teknolojileri Sempozyumu*, Kahramanmaraş.
- AL-Marshadi, A.H. (2007). The new approach to guide the selection of the covariance structure in mixed model. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, **2(2)**, 88-97.
- Alpar, R. (2003). *Uygulamalı ok Değişkenli İstatistiksel Yntemlere Giriş 1. 2. Baskı.*, Ankara.
- Anderson, D.R., Burnham, K.P., White, G. C. (1998). Comparison of akaike information criterion and consistent akaike information criterion for model selection and statistical inference from capture- recapture studies. *Journal of Applied Statistics*, **25(2)**, 263-282.
- Anderson , J. E. (2004). PROC MIXED and Repeated Measures. Erişim: [\[http://cda.morris.umn.edu/~anderson/math4601/gopher/SAS/longdata/structures.pdf\]](http://cda.morris.umn.edu/~anderson/math4601/gopher/SAS/longdata/structures.pdf). Erişim Tarihi: 09.10.2008
- Andrew, J.L.C. (1997). Genarating data with the SAS dataset. *SAS Conference 22 Proceedings: SAS Users Group International*. San Diego, California.
- Bek, Y., Efe, E., (1986). Tekrarlanan lml denemelerin $t \geq 2$ için Analizleri. ukurova.Üniversitesi. *Ziraat Fakültesi Dergisi*, **1(3)**. 52-66.

- Başpınar, E., Gürbüz, F., Çamdeviren, H. (2001). Varyans Analizi ve Tekrarlanan Ölçümlü Analiz Tekniklerinin I. Tip Hata Bakımından Karşılaştırılması. *Tarım Bilimleri Dergisi*, **7(2)**, 19-23.
- Brown, H. and Prescott, R. (2006). *Applied Mixed Models in Medicine*, **Second Edition**, John Wiley and Sons, New York.
- Bushnell, W., Steiner, M. (1997). Use of PROC MIXED in the Analysis of Repeated Measures Data from a Clinical Trial in Obsessive Compulsive Disorder. *SAS Conference 22 Proceedings: SAS Users Group International*. San Diego, California.
- Conaway, M.R. (1985). The Analysis of Categorical Data From Repeated Measures Designs. *Ph.D.Thesis*, University of Minnesota.
- Conaway, M.R. (1989). Analysis of Repeated Categorical Measurements with Conditional Likelihood Methods. *Journal of the American Statistical Association*, **84(405)**, 53-62.
- Conaway, M.R. (1992). The Analysis of Repeated Categorical Measurements Subject to Nonignorable Nonresponse. *Journal of the American Statistical Association*, **87(419)**, 817-824.
- Çamdeviren, H. (1995). Tekrarlanan Ölçümlü Deneme Düzeni. *Yüksek Lisans Tezi*, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Davis, C.S. (2002). *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*, Springer Verlag, New York.
- Demirhan, N., 1990. Tekrarlanan Ölçüm Düzenlerinde Varyans Çözümlemesi. *Bilim Uzmanlık Tezi*, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Doğanay, B. (2007). Uzunlamasına Çalışmaların Analizinde Karma Etki Modelleri.

Biyoistatistik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Fernandez, G. (2007). Model Selection in PROC MIXED- A User-friendly SAS Macro Application. *SAS Conference Proceedings: SAS Global Forum 2007*, Orlando, Florida.

Fitzmaurice, G.M., Laird, N.M., Ware, J.H. (2004). *Applied Longitudinal Analysis*, Wiley and Sons, New York.

Finney, J. D., (1990). Repeated Measurements: What is Measured and What Repeats. *Statistics in Medicine*, **9**, 639-644.

Galwey, N. W. (2006). *Introduction to Mixed Modelling: Beyond Regression and Analysis of Variance*. John Wiley & Sons Ltd.

Grizzle, J. E., Starmer, C. F., and Koch, G. G. (1969). Analysis of categorical data by linear models. *Biometrics*, **25(3)**, 489–504.

Gill, J.L., Hafz, H.D., (1971). Analysis of Repeated Measurements of Animals. *Journal of Animal Science*, **33(2)**,331-336.

Gill, J.L.,(1981). *Design analysis of experiments in the animal and medical sciences*. The Iowa State University Press. **2nd ed.**

Gomez, E.V., Schaalje, G.B., Fellingham, G. W. (2005). Performance of the Kenward-Roger Method when the Covariance Structure is Selected Using AIC and BIC. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, **34**, 377-392.

Görgülü, Ö. (2002). Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri. *Yüksek Lisans Tezi*, Mustafa Kemal Üniversitesi, Antakya.

- Graebner, R.W. (1998). Generating SAS Source Code with SAS Macros. *SAS Conference 23 Proceedings: SAS Users Group International*, Nashville, Tennessee.
- Jerome, L. M., Well, A. D., (2003). **Second ed.** *Research Design and Statistical Analysis*. Erlbaum, Mahwah, New Jersey, London.
- Johnson, M. (1999). The Effect of Missing Data on Repeated Measures Models. *SAS Conference 24 Proceedings: SAS Users Group International*. Miami Beach.
- Johnson, D. E. (2003). An Introduction to the Analysis of Mixed Models. *SAS Conference 28 Proceedings: SAS Users Group International*. Seattle, Washington.
- Jones, R.H., Ackerson, L.M., (1990). Serial correlation in unequally spaced longitudinal data. *Biometrika*, **77(4)**, 721-731.
- Jo, C. H., Gossett, J., Simpson, P. (2007). Regression Splines with Longitudinal DATA. *SAS Conference Proceedings: SAS Global Forum*, Orlando, Florida, 143-148.
- Johnson, M.(1999). Comparison between PROC GLM and PROC MIXED. *SAS Conference 24 Proceedings: SAS Users Group International*. Miami Beach, Florida.
- Hamlett, A. Ryan, L. Wolfinger, R. (2004). On the use of PROC MIXED to Estimate Correlation in the Presence of Repeated Measures. *SAS Conference 29 Proceedings: SAS Users Group International*. Montreal, Canada.
- Hamer, R. M., Simpson, P.M. (2000). Mixed-Up Mixed Models: Things That Look Like They Should Work But Don't, and Things That Look Like They Shouldn't

Work But Do. *SAS Conference 25 Proceedings: SAS Users Group International*. Indianapolis, Indiana.

Hızlı, H., 1997. Tekrarlanan Ölçümlü Deneme Planlarının Ziraat Denemelerinde Uygulanışı. *Doktora Tezi*, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Howell, D. C. 2008. Mixed Models For Repeated (Longitudinal) Data. Erişim: [<http://www.uvm.edu/~dhowell/StatPages/>]. Erişim Tarihi: 01.04.2009

Keselman, H. J., Algina, J., Kowalchuk, R. K., Wolfinger, R. D. (1998). A comparison of two approaches for selecting covariance structures in the analysis of repeated measurements. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, **27(3)**, 591-604.

Keselman, H. J., Keselman, J. C., (1984). The analysis of repeated measures designs in medical research. *Statistics in Medicine*, **3(2)**, 185-95.

Keskin, S., Mendeş, M. (2001). Faktörlerden birinin seviyelerinde tekrarlanan ölçüm bulunan iki faktörlü deneme düzenleri. *S.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, **15(25)**, 42-53.

Khattree, R., Naik, N. D. (1999). *Applied Multivariate Statistics with SAS Software*. **Second Ed.**, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Koch, G. G., Landis, J. R., Freeman, J. L., Freeman, Jr., D. H., and Lehnen, R. G. (1977). A general methodology for the analysis of experiments with repeated measurement of categorical data. *Biometrics*, **33**, 133 – 158.

Kincaid, C. (2005). Guidelines for Selecting the Covariance Structure in Mixed Model Analysis. *SAS Conference 30 Proceedings: SAS Users Group International*. Philadelphia, Pennsylvania.

- Konishi, S., Kitagawa, G. (2008). *Information Criteria and Statistical Modeling*. Springer Science, Business Media, LLC.
- Kowalchuk, R.K. (2000). Repeated Measures Multiple Comparison Procedures with A Mixed Model Analysis. *Ph.D.Thesis*. University Of Manitoba Winnipeg, Mb.
- Kowalchuk, K.R., Keselman, H.J., Algina, J., Wolfinger, R.D. (2004). The Analysis of Repeated Measurements with Mixed-model Adjusted F Tests. *Educational and Psychological Measurement*, **64(2)**, 224-242.
- Kunert, J., 1985. Optimal Repeated Measurements Designs for Correlated Observations and Analysis by Weighted Least Squares. *Biometrika*, **72(2)**, 375-389.
- Lawal, B., (2003). *Categorical Data Analysis with SAS and Spss Applications*, Mahwah New Jersey, London.
- Li, D. (2003). A SAS Macro to Automate The Covariance Structure Determination in Repeated Measures Data Analysis with Mixed Procedure. *SAS Conference 28 Proceedings: SAS Users Group International*. Seattle, Washington.
- Lindsey, J.K. (1999). *Models for Repeated Measurements*, Second Ed., Oxford University Pres, New York.
- Littell, R.C., Pendergast, J., Natarajan, R. (2000). Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. *Statistics Medicine*, **19**, 1793-1819.
- Littell, R.C., Milliken, G.A. Stroup, W.W. Wolfinger, R.D. and Schabenberger, O. (2006). *SAS for Mixed Models*, 2nd ed. SAS Press, Cary, NC.
- Liu, C., Cao, D., Chen, P., Zagar, T. (2007). Erişim:
[<http://www.lexjansen.com/mwsug/2007/Statistics/S02-2007.pdf>]. Erişim Tarihi:
02.02.2009

- Moser, E.B. (2004). Repeated Measures Modeling With PROC MIXED. *SAS Conference 29 Proceedings: SAS Users Group International*. Montreal, Canada.
- Mulvenon, S. W., Betz, M.A. (1998). Using SAS for Statistical Modeling: MONTE CARLO Simulations. *SAS Conference 23 Proceedings: SAS Users Group International*. Nashville, Tennessee.
- Palmer, J. (1999). A Generalized Rounding Alternative. *SAS Users Group International 24*. Miami Beach, Florida, 11-14.
- Scheifey, V. M., Schmidt W. H. (1978). Analysis of repeated measures data a simulation study. *Multivariate Behavioral Research*, **13**: 347-362.
- Stokes, M. E., Davis, C. S., Koch, G. G. (2000). *Categorical Data Analysis Using the SAS System, Second Ed.*, Wiley and Sons.
- Vallejo, G., Rojas, P. L. (2005). Comparison of two procedures for analyzing small sets of repeated measures data. *Multivariate Behavioral Research*, **40(2)**, 179-205.
- Vittinghoff, E., Glidden, D.V., Shiboski, S.C., McCulloch, C.E. (2005). *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*, Springer, New York.
- Wang, J. (2006). A SAS® Macro to Find the Best Fitted Model for Repeated Measures Using PROC MIXED. *SAS Conference 31 Proceedings: SAS Users Group International*. San Francisco, California.
- Wallace, D. Gren, S. B. (2002). *Modelling intraindividual variability with repeated measures data*, Chapter-5: Ed(s), Moskowitz, D. S., Hershberger, S. L. Mahwah New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates.
- Weiss, R.E. (2005). *Modelling Longitudinal Data*. Berlin, Verlag, New York.

- Wolfinger, R.D. (1993). Covariance Structure Selection in General Mixed Models, *Communications in Statistics, Simulation and Computation*, **22(4)**, 1079 - 1106.
- Wolfinger, R.D. and Chang, M. (1995) Comparing the SAS GLM and MIXED Procedures for Repeated Measures, *Proceedings of the Twentieth Annual SAS Users Group Conference*.
- Wolfinger, R.D. (1996). Heterogeneous Variance - Covariance Structures for Repeated Measures. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, **1(2)**, 205-230.
- Wolfinger, R. D. (1997) An example of using mixed models and proc mixed for longitudinal data, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **7(4)**, 481-500.
- Weiss, R. E. (2005). *Modeling Longitudinal Data*, Springer-Verlag, New York.
- Yarandi, H. N., (2003). Comparison of PROC MIXED and PROC GLM for Analysis of Repeated Measures Data. *Proceeding of the 28 Annual SAS Users Group Conference*. Florida.
- Yıldırım, Z. V. (2005). OKS'deki Başarıya Bir Dershanedeki Öğretimin Etkilerinin Tekrarlı Ölçümler Analizi ile Değerlendirilmesi. *İstatistik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*, OMÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

8.EKLER

Ek 1 SAS paket programında Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısına uygun veri türetme

```
%macro rptdar1(kisisayisi=,olcumsayisi=,hata=,varyansbileseni=,rho=);  
proc iml worksize=100;  
  hata=&hata;  
  rho=&rho;  
  m=&olcumsayisi;  
  cov=j(m,m,1);  
  do saat=1 to m;  
    do j=1 to m;  
      cov[saat,j]=hata*rho**abs(saat-j);  
    end;  
  end;  
  print cov;  
  l=t(root(cov));  
  print l;  
  n=&kisisayisi;  
  z=normal(j(ncol(cov),n,0))+4;  
  print z;  
  x=l*z;  
  print x;  
  tx=t(x);  
  create arls from tx;  
  append from tx;  
quit;  
data test;  
  retain hasta 0;  
  array e{&olcumsayisi} coll-col&olcumsayisi;  
  set arls;  
  hasta+1;  
  ran_hasta=rannor(0)*sqrt(&varyansbileseni);  
  do ilac=1 to 3;  
    do saat= 1 to &olcumsayisi;  
      x=rannor(0);  
      y=ran_hasta + e{saat} + ilac;  
      output;  
    end;  
  end;  
run;  
%mend rptdar1;  
%rptdar1(kisisayisi=35,olcumsayisi=5,varyansbileseni=3,hata=3,rho=.93  
);  
proc print;  
run;
```

Ek 2 Zaman Aralıkları Eşit Olan Tekrarlanan Ölçümlü Veriler

İlac	Hasta	saat1	saat2	Saat3	saat4	saat5
1	1	8,47	10,34	11,83	13,52	16,15
1	2	7,67	9,73	11,00	13,47	15,52
1	3	5,42	8,17	10,55	12,28	14,32
1	4	6,54	8,45	11,36	12,48	13,16
1	5	7,16	8,50	9,37	12,75	14,30
1	6	12,31	14,56	16,46	18,47	20,40
1	7	8,76	10,69	11,19	12,22	14,13
1	8	12,31	13,31	13,53	15,13	17,38
1	9	4,36	6,54	6,92	8,75	11,27
1	10	7,75	9,48	11,54	12,56	14,47
1	11	13,45	15,63	17,50	19,12	21,66
1	12	5,95	8,81	11,24	13,75	14,67
1	13	7,34	8,20	10,01	11,99	12,76
1	14	8,07	9,80	12,68	14,35	16,31
1	15	9,43	12,24	12,99	15,07	16,88
1	16	10,92	12,90	15,65	17,49	18,89
1	17	5,53	7,88	9,21	11,08	12,79
1	18	7,43	9,75	12,13	13,45	15,58
1	19	7,03	8,51	10,43	11,45	13,77
1	20	10,77	10,67	11,66	11,80	13,39
1	21	8,74	10,96	13,23	15,21	16,19
1	22	1,81	4,19	6,31	8,76	10,93
1	23	7,74	10,16	12,71	15,48	16,83
1	24	6,45	9,19	11,06	12,93	14,07
1	25	11,40	13,07	13,78	14,37	15,33
1	26	3,87	6,83	9,58	11,28	13,16
1	27	10,79	12,34	14,59	16,28	17,51
1	28	10,30	11,13	13,67	15,88	17,71
1	29	3,09	5,26	7,00	9,11	11,01
1	30	7,24	7,83	9,89	12,35	13,61
1	31	12,56	13,96	15,41	17,30	19,10
1	32	7,64	8,41	10,97	12,29	12,85
1	33	5,35	7,37	10,05	12,43	13,85
1	34	7,78	10,15	11,49	14,40	16,22
1	35	9,08	10,11	11,71	12,82	13,37
2	1	9,47	11,34	12,83	14,52	17,15
2	2	8,67	10,73	12,00	14,47	16,52
2	3	6,42	9,17	11,55	13,28	15,32
2	4	7,54	9,45	12,36	13,48	14,16
2	5	8,16	9,50	10,37	13,75	15,30
2	6	13,31	15,56	17,46	19,47	21,40
2	7	9,76	11,69	12,19	13,22	15,13
2	8	13,31	14,31	14,53	16,13	18,38
2	9	5,36	7,54	7,92	9,75	12,27

2	10	8,75	10,48	12,54	13,56	15,47
2	11	14,45	16,63	18,50	20,12	22,66
2	12	6,95	9,81	12,24	14,75	15,67
2	13	8,34	9,20	11,01	12,99	13,76
2	14	9,07	10,80	13,68	15,35	17,31
2	15	10,43	13,24	13,99	16,07	17,88
2	16	11,92	13,90	16,65	18,49	19,89
2	17	6,53	8,88	10,21	12,08	13,79
2	18	8,43	10,75	13,13	14,45	16,58
2	19	8,03	9,51	11,43	12,45	14,77
2	20	11,77	11,67	12,66	12,80	14,39
2	21	9,74	11,96	14,23	16,21	17,19
2	22	2,81	5,19	7,31	9,76	11,93
2	23	8,74	11,16	13,71	16,48	17,83
2	24	7,45	10,19	12,06	13,93	15,07
2	25	12,40	14,07	14,78	15,37	16,33
2	26	4,87	7,83	10,58	12,28	14,16
2	27	11,79	13,34	15,59	17,28	18,51
2	28	11,30	12,13	14,67	16,88	18,71
2	29	4,09	6,26	8,00	10,11	12,01
2	30	8,24	8,83	10,89	13,35	14,61
2	31	13,56	14,96	16,41	18,30	20,10
2	32	8,64	9,41	11,97	13,29	13,85
2	33	6,35	8,37	11,05	13,43	14,85
2	34	8,78	11,15	12,49	15,40	17,22
2	35	10,08	11,11	12,71	13,82	14,37
3	1	10,47	12,34	13,83	15,52	18,15
3	2	9,67	11,73	13,00	15,47	17,52
3	3	7,42	10,17	12,55	14,28	16,32
3	4	8,54	10,45	13,36	14,48	15,16
3	5	9,16	10,50	11,37	14,75	16,30
3	6	14,31	16,56	18,46	20,47	22,40
3	7	10,76	12,69	13,19	14,22	16,13
3	8	14,31	15,31	15,53	17,13	19,38
3	9	6,36	8,54	8,92	10,75	13,27
3	10	9,75	11,48	13,54	14,56	16,47
3	11	15,45	17,63	19,50	21,12	23,66
3	12	7,95	10,81	13,24	15,75	16,67
3	13	9,34	10,20	12,01	13,99	14,76
3	14	10,07	11,80	14,68	16,35	18,31
3	15	11,43	14,24	14,99	17,07	18,88
3	16	12,92	14,90	17,65	19,49	20,89
3	17	7,53	9,88	11,21	13,08	14,79
3	18	9,43	11,75	14,13	15,45	17,58
3	19	9,03	10,51	12,43	13,45	15,77
3	20	12,77	12,67	13,66	13,80	15,39
3	21	10,74	12,96	15,23	17,21	18,19

3	22	3,81	6,19	8,31	10,76	12,93
3	23	9,74	12,16	14,71	17,48	18,83
3	24	8,45	11,19	13,06	14,93	16,07
3	25	13,40	15,07	15,78	16,37	17,33
3	26	5,87	8,83	11,58	13,28	15,16
3	27	12,79	14,34	16,59	18,28	19,51
3	28	12,30	13,13	15,67	17,88	19,71
3	29	5,09	7,26	9,00	11,11	13,01
3	30	9,24	9,83	11,89	14,35	15,61
3	31	14,56	15,96	17,41	19,30	21,10
3	32	9,64	10,41	12,97	14,29	14,85
3	33	7,35	9,37	12,05	14,43	15,85
3	34	9,78	12,15	13,49	16,40	18,22
3	35	11,08	12,11	13,71	14,82	15,37

Ek 3 SPSS Paket Programı Analiz Sonuçları

Mixed Model Analysis**Model Dimension(a)**

		Number of Levels	Covariance Structure	Number of Parameters	Subject Variables	Number of Subjects
Fixed Effects	Intercept	1	First-Order Autoregressive	1	Hasta	105
	ilac	3		2		
	saat	5		4		
	ilac * saat	15		8		
Repeated Effects	saat	5		2		
Total		29		17		

Information Criteria(a)

-2 Restricted Log Likelihood	1377,013
Akaike's Information Criterion (AIC)	1381,013
Hurvich and Tsai's Criterion (AICC)	1381,037
Bozdogan's Criterion (CAIC)	1391,482
Schwarz's Bayesian Criterion (BIC)	1389,482

Type III Tests of Fixed Effects(a)

Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Intercept	1	103,673	2546,317	,000
ilac	2	103,673	5,318	,006
Saat	4	406,432	756,358	,000
ilac * saat	8	406,432	,000	1,000

Estimates of Covariance Parameters(a)

Parameter	Estimate	Std. Error
Repeated Measures AR1 diagonal	6,942990	,915748
AR1 rho	,966678	,004918

Ek 4 SAS Paket Programında Mesafe Üslü (SPPOW) Varyans Kovaryans Yapısına Uygun Veri Türetme

```

%macro
rptdpow(kisisayisi=,olcumsayisi=,vsaat=,hata=,varyansbileseni=,rho=);
proc iml worksize=100;
  hata=&hata;
  rho=&rho;
  m=&olcumsayisi;
  vt=&vsaat;
  cov=j(m,m,1);
  do saat=1 to m;
    do j=1 to m;
      cov[saat,j]=hata*rho**abs(vt[1,saat]-vt[1,j]);
    end;
  end;
  print cov;
  l=t(root(cov));
  print l;
  n=&kisisayisi;
  z=normal(j(ncol(cov),n,0))+3;
  x=l*z;
  print x;
  tx=t(x);
  create arls from tx;
  append from tx;
  create times from vt;
  append from vt;
quit;
data times;
set times;
rename %do saat=1 %to &olcumsayisi;
col&saat=time&saat
%end; ;
run;
proc print data=times; run;
data test;
  retain hasta 0 seed1 512345;
  array e{&olcumsayisi} coll-col&olcumsayisi;
  array ttime{&olcumsayisi} timel-time&olcumsayisi; set arls;
  hasta+1;
  if _n_=1 then set times;
  ran_hasta=rannor(12345)*sqrt(&varyansbileseni);
  do ilac=1 to 3;
    do saat= 1 to &olcumsayisi;
      time=ttime{saat};
      y=ran_hasta + e{saat} + ilac;
      output;
    end;
  end;
drop seed1;
run;
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model y=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=sp(pow)(ölçümZamani) r rcorr;
run;
%mend rptdpow;

```

```
%rptdpow(kisisayisi=30,olcumsayisi=6,vsaat={1 5 11 20 22  
100},varyansbileseni=3,hata=2,rho=0.78 );  
proc print;  
run;
```

Ek 5 Zaman Aralıkları Eşit Olmayan Tekrarlanan Ölçümlü Veriler

hasta	ilac	saat	ölçümZamani	Y
1	1	1	1	15,1815
1	1	2	5	14,8169
1	1	3	11	9,6510
1	1	4	20	15,0125
1	1	5	22	18,8207
1	1	6	100	13,2160
1	2	1	1	16,1815
1	2	2	5	15,8169
1	2	3	11	10,6510
1	2	4	20	16,0125
1	2	5	22	19,8207
1	2	6	100	14,2160
1	3	1	1	17,1815
1	3	2	5	16,8169
1	3	3	11	11,6510
1	3	4	20	17,0125
1	3	5	22	20,8207
1	3	6	100	15,2160
2	1	1	1	14,0554
2	1	2	5	18,0774
2	1	3	11	26,8727
2	1	4	20	15,6946
2	1	5	22	17,5203
2	1	6	100	15,7175
2	2	1	1	15,0554
2	2	2	5	19,0774
2	2	3	11	27,8727
2	2	4	20	16,6946
2	2	5	22	18,5203
2	2	6	100	16,7175
2	3	1	1	16,0554
2	3	2	5	20,0774
2	3	3	11	28,8727
2	3	4	20	17,6946
2	3	5	22	19,5203
2	3	6	100	17,7175
3	1	1	1	7,5153
3	1	2	5	14,5925
3	1	3	11	19,9150
3	1	4	20	15,4178
3	1	5	22	25,3372
3	1	6	100	15,2223
3	2	1	1	8,5153
3	2	2	5	15,5925

3	2	3	11	20,9150
3	2	4	20	16,4178
3	2	5	22	26,3372
3	2	6	100	16,2223
3	3	1	1	9,5153
3	3	2	5	16,5925
3	3	3	11	21,9150
3	3	4	20	17,4178
3	3	5	22	27,3372
3	3	6	100	17,2223
4	1	1	1	12,0267
4	1	2	5	20,7909
4	1	3	11	12,7352
4	1	4	20	18,3578
4	1	5	22	18,9539
4	1	6	100	10,2509
4	2	1	1	13,0267
4	2	2	5	21,7909
4	2	3	11	13,7352
4	2	4	20	19,3578
4	2	5	22	19,9539
4	2	6	100	11,2509
4	3	1	1	14,0267
4	3	2	5	22,7909
4	3	3	11	14,7352
4	3	4	20	20,3578
4	3	5	22	20,9539
4	3	6	100	12,2509
5	1	1	1	15,1126
5	1	2	5	10,0598
5	1	3	11	15,2082
5	1	4	20	19,0705
5	1	5	22	25,8985
5	1	6	100	10,0934
5	2	1	1	16,1126
5	2	2	5	11,0598
5	2	3	11	16,2082
5	2	4	20	20,0705
5	2	5	22	26,8985
5	2	6	100	11,0934
5	3	1	1	17,1126
5	3	2	5	12,0598
5	3	3	11	17,2082
5	3	4	20	21,0705
5	3	5	22	27,8985
5	3	6	100	12,0934
6	1	1	1	27,0671

6	1	2	5	22,0271
6	1	3	11	20,4216
6	1	4	20	13,8660
6	1	5	22	20,2027
6	1	6	100	19,1879
6	2	1	1	28,0671
6	2	2	5	23,0271
6	2	3	11	21,4216
6	2	4	20	14,8660
6	2	5	22	21,2027
6	2	6	100	20,1879
6	3	1	1	29,0671
6	3	2	5	24,0271
6	3	3	11	22,4216
6	3	4	20	15,8660
6	3	5	22	22,2027
6	3	6	100	21,1879
7	1	1	1	19,4728
7	1	2	5	22,2122
7	1	3	11	11,3765
7	1	4	20	9,6910
7	1	5	22	8,9662
7	1	6	100	9,3297
7	2	1	1	20,4728
7	2	2	5	23,2122
7	2	3	11	12,3765
7	2	4	20	10,6910
7	2	5	22	9,9662
7	2	6	100	10,3297
7	3	1	1	21,4728
7	3	2	5	24,2122
7	3	3	11	13,3765
7	3	4	20	11,6910
7	3	5	22	10,9662
7	3	6	100	11,3297
8	1	1	1	25,2092
8	1	2	5	18,3787
8	1	3	11	19,3193
8	1	4	20	17,1290
8	1	5	22	23,8698
8	1	6	100	14,6590
8	2	1	1	26,2092
8	2	2	5	19,3787
8	2	3	11	20,3193
8	2	4	20	18,1290
8	2	5	22	24,8698
8	2	6	100	15,6590

8	3	1	1	27,2092
8	3	2	5	20,3787
8	3	3	11	21,3193
8	3	4	20	19,1290
8	3	5	22	25,8698
8	3	6	100	16,6590
9	1	1	1	12,6817
9	1	2	5	22,0567
9	1	3	11	21,2537
9	1	4	20	18,9100
9	1	5	22	22,6649
9	1	6	100	16,1451
9	2	1	1	13,6817
9	2	2	5	23,0567
9	2	3	11	22,2537
9	2	4	20	19,9100
9	2	5	22	23,6649
9	2	6	100	17,1451
9	3	1	1	14,6817
9	3	2	5	24,0567
9	3	3	11	23,2537
9	3	4	20	20,9100
9	3	5	22	24,6649
9	3	6	100	18,1451
10	1	1	1	13,3790
10	1	2	5	10,4854
10	1	3	11	19,0731
10	1	4	20	21,7973
10	1	5	22	25,8805
10	1	6	100	10,8264
10	2	1	1	14,3790
10	2	2	5	11,4854
10	2	3	11	20,0731
10	2	4	20	22,7973
10	2	5	22	26,8805
10	2	6	100	11,8264
10	3	1	1	15,3790
10	3	2	5	12,4854
10	3	3	11	21,0731
10	3	4	20	23,7973
10	3	5	22	27,8805
10	3	6	100	12,8264
11	1	1	1	8,4490
11	1	2	5	17,0998
11	1	3	11	12,1219
11	1	4	20	4,8547
11	1	5	22	16,2376

11	1	6	100	14,9238
11	2	1	1	9,4490
11	2	2	5	18,0998
11	2	3	11	13,1219
11	2	4	20	5,8547
11	2	5	22	17,2376
11	2	6	100	15,9238
11	3	1	1	10,4490
11	3	2	5	19,0998
11	3	3	11	14,1219
11	3	4	20	6,8547
11	3	5	22	18,2376
11	3	6	100	16,9238
12	1	1	1	5,5592
12	1	2	5	27,7736
12	1	3	11	16,5086
12	1	4	20	11,4619
12	1	5	22	18,4501
12	1	6	100	22,8252
12	2	1	1	6,5592
12	2	2	5	28,7736
12	2	3	11	17,5086
12	2	4	20	12,4619
12	2	5	22	19,4501
12	2	6	100	23,8252
12	3	1	1	7,5592
12	3	2	5	29,7736
12	3	3	11	18,5086
12	3	4	20	13,4619
12	3	5	22	20,4501
12	3	6	100	24,8252
13	1	1	1	4,7741
13	1	2	5	18,6716
13	1	3	11	20,5006
13	1	4	20	9,8671
13	1	5	22	14,8495
13	1	6	100	16,9720
13	2	1	1	5,7741
13	2	2	5	19,6716
13	2	3	11	21,5006
13	2	4	20	10,8671
13	2	5	22	15,8495
13	2	6	100	17,9720
13	3	1	1	6,7741
13	3	2	5	20,6716
13	3	3	11	22,5006
13	3	4	20	11,8671

13	3	5	22	16,8495
13	3	6	100	18,9720
14	1	1	1	22,1120
14	1	2	5	27,8428
14	1	3	11	21,9537
14	1	4	20	25,9797
14	1	5	22	29,2074
14	1	6	100	18,8371
14	2	1	1	23,1120
14	2	2	5	28,8428
14	2	3	11	22,9537
14	2	4	20	26,9797
14	2	5	22	30,2074
14	2	6	100	19,8371
14	3	1	1	24,1120
14	3	2	5	29,8428
14	3	3	11	23,9537
14	3	4	20	27,9797
14	3	5	22	31,2074
14	3	6	100	20,8371
15	1	1	1	19,2432
15	1	2	5	27,0576
15	1	3	11	16,1003
15	1	4	20	20,2499
15	1	5	22	21,3964
15	1	6	100	11,9518
15	2	1	1	20,2432
15	2	2	5	28,0576
15	2	3	11	17,1003
15	2	4	20	21,2499
15	2	5	22	22,3964
15	2	6	100	12,9518
15	3	1	1	21,2432
15	3	2	5	29,0576
15	3	3	11	18,1003
15	3	4	20	22,2499
15	3	5	22	23,3964
15	3	6	100	13,9518
16	1	1	1	16,7482
16	1	2	5	21,3014
16	1	3	11	18,4919
16	1	4	20	14,0190
16	1	5	22	25,1244
16	1	6	100	13,1107
16	2	1	1	17,7482
16	2	2	5	22,3014
16	2	3	11	19,4919

16	2	4	20	15,0190
16	2	5	22	26,1244
16	2	6	100	14,1107
16	3	1	1	18,7482
16	3	2	5	23,3014
16	3	3	11	20,4919
16	3	4	20	16,0190
16	3	5	22	27,1244
16	3	6	100	15,1107
17	1	1	1	15,4849
17	1	2	5	20,4378
17	1	3	11	17,4642
17	1	4	20	17,6877
17	1	5	22	22,3978
17	1	6	100	21,1653
17	2	1	1	16,4849
17	2	2	5	21,4378
17	2	3	11	18,4642
17	2	4	20	18,6877
17	2	5	22	23,3978
17	2	6	100	22,1653
17	3	1	1	17,4849
17	3	2	5	22,4378
17	3	3	11	19,4642
17	3	4	20	19,6877
17	3	5	22	24,3978
17	3	6	100	23,1653
18	1	1	1	17,6940
18	1	2	5	22,9255
18	1	3	11	18,3527
18	1	4	20	21,4196
18	1	5	22	19,8456
18	1	6	100	14,0188
18	2	1	1	18,6940
18	2	2	5	23,9255
18	2	3	11	19,3527
18	2	4	20	22,4196
18	2	5	22	20,8456
18	2	6	100	15,0188
18	3	1	1	19,6940
18	3	2	5	24,9255
18	3	3	11	20,3527
18	3	4	20	23,4196
18	3	5	22	21,8456
18	3	6	100	16,0188
19	1	1	1	17,3352
19	1	2	5	25,6646

19	1	3	11	20,5047
19	1	4	20	20,3359
19	1	5	22	27,5680
19	1	6	100	13,8646
19	2	1	1	18,3352
19	2	2	5	26,6646
19	2	3	11	21,5047
19	2	4	20	21,3359
19	2	5	22	28,568
19	2	6	100	14,8646
19	3	1	1	19,3352
19	3	2	5	27,6646
19	3	3	11	22,5047
19	3	4	20	22,3359
19	3	5	22	29,5680
19	3	6	100	15,8646
20	1	1	1	25,4632
20	1	2	5	17,1501
20	1	3	11	22,3468
20	1	4	20	17,1444
20	1	5	22	23,3392
20	1	6	100	13,2278
20	2	1	1	26,4632
20	2	2	5	18,1501
20	2	3	11	23,3468
20	2	4	20	18,1444
20	2	5	22	24,3392
20	2	6	100	14,2278
20	3	1	1	27,4632
20	3	2	5	19,1501
20	3	3	11	24,3468
20	3	4	20	19,1444
20	3	5	22	25,3392
20	3	6	100	15,2278
21	1	1	1	16,6071
21	1	2	5	13,3626
21	1	3	11	17,2253
21	1	4	20	21,3422
21	1	5	22	26,3953
21	1	6	100	8,5306
21	2	1	1	17,6071
21	2	2	5	14,3626
21	2	3	11	18,2253
21	2	4	20	22,3422
21	2	5	22	27,3953
21	2	6	100	9,5306
21	3	1	1	18,6071

21	3	2	5	15,3626
21	3	3	11	19,2253
21	3	4	20	23,3422
21	3	5	22	28,3953
21	3	6	100	10,5306
22	1	1	1	19,4188
22	1	2	5	24,0631
22	1	3	11	23,0156
22	1	4	20	13,9635
22	1	5	22	16,8291
22	1	6	100	12,2684
22	2	1	1	20,4188
22	2	2	5	25,0631
22	2	3	11	24,0156
22	2	4	20	14,9635
22	2	5	22	17,8291
22	2	6	100	13,2684
22	3	1	1	21,4188
22	3	2	5	26,0631
22	3	3	11	25,0156
22	3	4	20	15,9635
22	3	5	22	18,8291
22	3	6	100	14,2684
23	1	1	1	9,8911
23	1	2	5	12,0605
23	1	3	11	23,3575
23	1	4	20	16,5704
23	1	5	22	17,1306
23	1	6	100	11,5277
23	2	1	1	10,8911
23	2	2	5	13,0605
23	2	3	11	24,3575
23	2	4	20	17,5704
23	2	5	22	18,1306
23	2	6	100	12,5277
23	3	1	1	11,8911
23	3	2	5	14,0605
23	3	3	11	25,3575
23	3	4	20	18,5704
23	3	5	22	19,1306
23	3	6	100	13,5277
24	1	1	1	20,3069
24	1	2	5	16,7029
24	1	3	11	21,5519
24	1	4	20	22,1196
24	1	5	22	22,2013
24	1	6	100	9,8378

24	2	1	1	21,3069
24	2	2	5	17,7029
24	2	3	11	22,5519
24	2	4	20	23,1196
24	2	5	22	23,2013
24	2	6	100	10,8378
24	3	1	1	22,3069
24	3	2	5	18,7029
24	3	3	11	23,5519
24	3	4	20	24,1196
24	3	5	22	24,2013
24	3	6	100	11,8378
25	1	1	1	27,9082
25	1	2	5	24,9668
25	1	3	11	27,4393
25	1	4	20	30,3544
25	1	5	22	37,8904
25	1	6	100	15,4986
25	2	1	1	28,9082
25	2	2	5	25,9668
25	2	3	11	28,4393
25	2	4	20	31,3544
25	2	5	22	38,8904
25	2	6	100	16,4986
25	3	1	1	29,9082
25	3	2	5	26,9668
25	3	3	11	29,4393
25	3	4	20	32,3544
25	3	5	22	39,8904
25	3	6	100	17,4986
26	1	1	1	18,3768
26	1	2	5	19,0574
26	1	3	11	24,2178
26	1	4	20	20,9676
26	1	5	22	23,5113
26	1	6	100	18,1042
26	2	1	1	19,3768
26	2	2	5	20,0574
26	2	3	11	25,2178
26	2	4	20	21,9676
26	2	5	22	24,5113
26	2	6	100	19,1042
26	3	1	1	20,3768
26	3	2	5	21,0574
26	3	3	11	26,2178
26	3	4	20	22,9676
26	3	5	22	25,5113

26	3	6	100	20,1042
27	1	1	1	0,6500
27	1	2	5	16,5376
27	1	3	11	16,8676
27	1	4	20	20,5989
27	1	5	22	25,1637
27	1	6	100	7,5651
27	2	1	1	1,6500
27	2	2	5	17,5376
27	2	3	11	17,8676
27	2	4	20	21,5989
27	2	5	22	26,1637
27	2	6	100	8,5651
27	3	1	1	2,6500
27	3	2	5	18,5376
27	3	3	11	18,8676
27	3	4	20	22,5989
27	3	5	22	27,1637
27	3	6	100	9,5651
28	1	1	1	3,7341
28	1	2	5	9,7969
28	1	3	11	8,7761
28	1	4	20	9,8682
28	1	5	22	17,6278
28	1	6	100	12,9814
28	2	1	1	4,7341
28	2	2	5	10,7969
28	2	3	11	9,7761
28	2	4	20	10,8682
28	2	5	22	18,6278
28	2	6	100	13,9814
28	3	1	1	5,7341
28	3	2	5	11,7969
28	3	3	11	10,7761
28	3	4	20	11,8682
28	3	5	22	19,6278
28	3	6	100	14,9814
29	1	1	1	8,7271
29	1	2	5	12,0716
29	1	3	11	14,8197
29	1	4	20	14,1219
29	1	5	22	21,5610
29	1	6	100	12,5210
29	2	1	1	9,7271
29	2	2	5	13,0716
29	2	3	11	15,8197
29	2	4	20	15,1219

29	2	5	22	22,5610
29	2	6	100	13,5210
29	3	1	1	10,7271
29	3	2	5	14,0716
29	3	3	11	16,8197
29	3	4	20	16,1219
29	3	5	22	23,5610
29	3	6	100	14,5210
30	1	1	1	15,8145
30	1	2	5	18,9676
30	1	3	11	17,7061
30	1	4	20	10,1496
30	1	5	22	19,2140
30	1	6	100	9,5527
30	2	1	1	16,8145
30	2	2	5	19,9676
30	2	3	11	18,7061
30	2	4	20	11,1496
30	2	5	22	20,2140
30	2	6	100	10,5527
30	3	1	1	17,8145
30	3	2	5	20,9676
30	3	3	11	19,7061
30	3	4	20	12,1496
30	3	5	22	21,214
30	3	6	100	11,5527

Ek 6 SAS Paket Programında Veri Türetme

```

%macro
rptdpow(kisisayisi=,olcumsayisi=,vsaat=,hata=,varyansbileseni=,rho=);
proc iml worksize=100;
  hata=&hata;
  rho=&rho;
  m=&olcumsayisi;
  vt=&vsaat;
  cov=j(m,m,1);
  do saat=1 to m;
    do j=1 to m;
      cov[saat,j]=hata*rho**abs(vt[1,saat]-vt[1,j]);
    end;
  end;
  print cov;
  l=t(root(cov));
  print l;
  n=&kisisayisi;
  z=normal(j(ncol(cov),n,0))+3;
  x=l*z;
  print x;
  tx=t(x);
  create arls from tx;
  append from tx;
  create times from vt;
  append from vt;
quit;
data times;
set times;
rename %do saat=1 %to &olcumsayisi;
col&saat=time&saat
%end; ;
run;
proc print data=times; run;
data test;
  retain hasta 0 seed1 512345;
  array e{&olcumsayisi} coll-col&olcumsayisi;
  array ttime{&olcumsayisi} timel-time&olcumsayisi; set arls;
  hasta+1;
  if _n_=1 then set times;
  ran_hasta=rannor(12345)*sqrt(&varyansbileseni);
  do ilac=1 to 3;
    do saat= 1 to &olcumsayisi;
      time=ttime{saat};
      y=ran_hasta + e{saat} + ilac;
      output;
    end;
  end;
drop seed1;
run;
proc mixed data=test;
class ilac hasta saat;
model y=ilac saat ilac*saat;
repeated saat/sub=hasta(ilac) type=sp(pow)(ölçümZamani) r rcorr;
run;
%mend rptdpow;

```



```
%rptdpow(kisisayisi=30,olcumsayisi=6,vsaat={1 5 11 15 30  
80},variyansbileseni=2,hata=4,rho=0.9 );  
proc print;  
run;
```

Ek 7 Eksik Verili Tekrarlanan Gözlemler

1	1	7,75	11,58	12,52	11,42	.	.
1	2	4,83	8,04	8,03	9,01	10,60	.
1	3	6,87	8,95	8,75	11,78	.	.
1	4	6,94
1	5	11,39	15,70	13,14	.	.	.
1	6	8,22	10,23	10,02	12,61	12,28	8,67
1	7	5,30
1	8	6,96	10,12	14,60	13,88	10,02	5,21
1	9	7,72	11,98	13,36	14,57	11,71	.
1	10	5,48	7,88	9,81	10,48	4,82	.
1	11	4,80	9,88	10,61	13,35	.	.
1	12	8,95	9,24	11,17	11,61	4,69	7,20
1	13	5,79	7,85	10,05	.	.	.
1	14	9,61	12,14	15,63	16,43	12,08	7,79
1	15	4,42	8,66	11,97	11,45	7,48	5,55
1	16	11,66	10,71	12,04	12,05	7,54	8,73
1	17	8,26	11,84	14,54	.	.	.
1	18	9,29	8,66	12,45	14,20	10,83	5,10
1	19	9,64	12,44	15,16	13,68	.	.
1	20	8,35	14,12	15,32	16,08	12,45	7,30
1	21	9,98	10,93	13,21	14,93	11,77	6,59
1	22	13,20	14,17
1	23	4,47	7,09	7,68	10,86	11,10	4,41
1	24	7,60	9,34	10,03	13,79	.	.
1	25	9,38	10,35	13,93	15,42	7,93	11,25
1	26	9,52	12,89	16,15	18,57	12,21	12,41
1	27	4,73	5,97	8,64	11,36	8,25	5,54
1	28	1,45
1	29	5,65	7,16	8,99	9,73	6,39	5,27
1	30	8,38	11,40	9,37	6,84	5,23	9,09
2	1	8,75	12,58	13,52	12,42	9,70	7,92
2	2	5,83	9,04
2	3	7,87	9,95	9,75	12,78	7,11	9,95
2	4	7,94	10,86	14,35	11,69	8,67	8,07
2	5	12,39	16,70	14,14	12,91	11,34	8,39
2	6	9,22	11,23	11,02	13,61	13,28	.
2	7	6,30	8,06	8,77	10,28	5,61	.
2	8	7,96	11,12	15,60	14,88	11,02	.
2	9	8,72	12,98	14,36	.	.	.
2	10	6,48	8,88	10,81	11,48	5,82	9,98
2	11	5,80	10,88	11,61	14,35	10,19	7,31
2	12	9,95	10,24	12,17	.	.	.
2	13	6,79	8,85	11,05	12,24	.	.
2	14	10,61	13,14	16,63	17,43	13,08	8,79
2	15	5,42	9,66	12,97	12,45	8,48	6,55
2	16	12,66	11,71	13,04	13,05	.	.
2	17	9,26	12,84	15,54	15,13	14,72	8,58
2	18	10,29	9,66	13,45	15,20	.	.

2	19	10,64	13,44	16,16	14,68	11,15	9,12
2	20	9,35	15,12	16,32	.	.	.
2	21	10,98	11,93	14,21	15,93	12,77	7,59
2	22	14,20	15,17	11,20	12,60	14,21	9,67
2	23	5,47	8,09	8,68	11,86	.	.
2	24	8,60	10,34	11,03	14,79	13,07	7,09
2	25	10,38	11,35	14,93	16,42	8,93	12,25
2	26	10,52	13,89	17,15	19,57	13,21	.
2	27	5,73	6,97	9,64	12,36	9,25	6,54
2	28	2,45	6,21	8,96	11,66	.	.
2	29	6,65	8,16	9,99	10,73	7,39	6,27
2	30	9,38	12,40	10,37	7,84	6,23	10,09
3	1	9,75	13,58	14,52	.	.	.
3	2	6,83	10,04	10,03	11,01	.	.
3	3	8,87	10,95	10,75	13,78	8,11	10,95
3	4	8,94	11,86	15,35	.	.	.
3	5	13,39	17,70	15,14	13,91	12,34	9,39
3	6	10,22	12,23	12,02	.	.	.
3	7	7,30	9,06	9,77	11,28	6,61	8,31
3	8	8,96	12,12	16,60	15,88	12,02	7,21
3	9	9,72	13,98	15,36	16,57	13,71	11,55
3	10	7,48	9,88	11,81	.	.	.
3	11	6,80	11,88	12,61	15,35	11,19	8,31
3	12	10,95	11,24	13,17	.	.	.
3	13	7,79	9,85	12,05	13,24	13,07	8,86
3	14	11,61	14,14	17,63	18,43	14,08	.
3	15	6,42	10,66	13,97	13,45	9,48	7,55
3	16	13,66	12,71	14,04	.	.	.
3	17	10,26	13,84	16,54	16,13	15,72	9,58
3	18	11,29	10,66	14,45	16,20	.	.
3	19	11,64	14,44	17,16	15,68	12,15	10,12
3	20	10,35	16,12	17,32	.	.	.
3	21	11,98	12,93	15,21	16,93	13,77	8,59
3	22	15,20
3	23	6,47	9,09	9,68	12,86	13,10	6,41
3	24	9,60	11,34	12,03	15,79	14,07	.
3	25	11,38	12,35	15,93	17,42	9,93	13,25
3	26	11,52	14,89	18,15	20,57	.	.
3	27	6,73	7,97	10,64	13,36	10,25	7,54
3	28	3,45	7,21	9,96	12,66	.	.
3	29	7,65	9,16	10,99	11,73	8,39	7,27
3	30	10,38

Ek 8 Eksik Verili Gözlemlerin SPSS Paket Programı Analiz Sonuçları

Model Dimension(a)

		Number of Levels	Covariance Structure	Number of Parameters	Subject Variables	Number of Subjects
Fixed Effects	Intercept	1	Compound Symmetry	1	hasta	90
	ilac	3		2		
	saat	6		5		
	ilac * saat	18		10		
Repeated Effects	saat	6		2		
Total		34		20		

Information Criteria(a)

-2 Restricted Log Likelihood	1799,707
Akaike's Information Criterion (AIC)	1803,707
Hurvich and Tsai's Criterion (AICC)	1803,736
Bozdogan's Criterion (CAIC)	1813,754
Schwarz's Bayesian Criterion (BIC)	1811,754

Type III Tests of Fixed Effects(a)

Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Intercept	1	84,230	2251,488	,000
ilac	2	84,205	7,535	,001
Saat	5	327,521	127,326	,000
ilac * saat	10	327,480	,322	,975

Estimates of Covariance Parameters(a)

Parameter	Estimate	Std. Error
Repeated Measures CS diagonal offset	2,583358	,203546
CS covariance	3,964676	,716483

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı Şirin ÇETİN

Öğrenim Durumu

Lise: Amasya Lisesi

Lisans: Ondokuz Mayıs Üniv. Fen Edebiyat Fakültesi-İstatistik Bölümü

Yabancı dil

İngilizce

Bulunduğu görevler

Mustafa Kemal Üniversitesi İ.İ.B.F. Sayısal Bilimler AB.Dalı. - Uzman

Görevlendirme:

BAUM (Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi)

Hastane Otomasyonu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlük Uzman

Görevlendirme

Bilgi İşlem

Enformatik Bölümü

İletişim Bilgileri

E-Posta : scetin@omu.edu.tr

Tel : 0 362 3121919 3332