T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

TEKRARLI ÖLÇÜMLER ANALİZİNDE KÜRESELLİK VARSAYIMININ İNCELENMESİ

Defne YALÇINTAŞ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. İlker ÜNAL

ADANA-2019

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

TEKRARLI ÖLÇÜMLER ANALİZİNDE KÜRESELLİK VARSAYIMININ İNCELENMESİ

Defne YALÇINTAŞ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. İlker ÜNAL

ADANA-2019

KABUL ve ONAY

Biyoistatistik Anabilim Dalı
Tezli Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan
"Tekrarlı Ölçümler Analizinde Küresellik Varsayımının İncelenmesi"
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: …../…./2019

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. İlker ÜNAL
Çukurova Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Z. Nazan ALPARSLAN
Çukurova Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL
Mersin Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / /2019 tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. / /2019

Defne YALÇINTAŞ

Kayılıt olunan Program: Tezli YL.
Tezin Konusu: Tekrarlı Ölçümler Analizinde Küresellik Varsayımının İncelenmesi

Tezin Türü : Yüksek Lisans : ☐ Doktora : ☐

Danışmanın Adı-Soyadı : Doç. Dr. İlker ÜNAL
Danışmanın İletişim Bilgileri
Telefon :0(322) 338 60 60
E-Posta :

Öğrencinin İletişim Bilgileri
Telefon :
E-Posta:
Adresi:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tezim süresince ilgi ve desteğini benden sakınmayan değerli tez danışanım Doç. Dr. İlker ÜNAL'a, jüri üyelerim Prof. Dr. Z. Nazan ALPARSLAN ve Doç. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL' e ve anlayışlarından dolayı tüm bölüm hocalarıma verilerini kullanmama izin veren Dr. Tuna Şahin'e ve hayatımın her döneminde bana destek olan canım AİLEM'e teşekkür ederim.

Defne YALÇINTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY ... ii
ETİK BEYANI ... iii
TEŞEKKÜR ... iii
İÇİNDEKİLER ... v
ŞEKİLLER DİZİNİ ... vii
ÇİZELGELER DİZİNİ ... viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ... ix
ÖZET ... x
ABSTRACT ... xi
1. GİRİŞ ... 1
2. GENEL BİLGİLER ... 3
2.1. Tekrarlı Ölçüm Verileri ... 3
2.1.1. Tekrarlı Ölçüm Verilerinde Varyans Kovaryans Yapısı ... 6
2.2. Tekrarlı Ölçüm Verilerinin Analizi ... 8
2.2.1. Tek Değişkenli Yaklaşım ... 9
2.2.2. Çok Değişkenli Yaklaşım ... 11
2.2.3. Karma Model ... 13
2.3. Birleşik Simetri ... 15
2.3.1. Küresellik Varsayımı ... 16
2.3.2. Mauchly Küresellik Testi ... 17
2.3.3. John, Suguira ve Nagao Küresellik Testi ... 17
2.3.4. Box Küresellik Katsayısı ... 18
2.3.5. Küresellik Sağlanmadığı Durumda Başvurulan Yöntemler ... 18
2.3.5.1. Alt Sınır Tahmini ... 19
2.3.5.2. Greenhouse ve Geisser Düzeltmesi ... 19
2.3.5.3. Huynh ve Feldt Düzeltmesi ... 21
2.3.5.4. Diğer Düzeltmeler ... 21
2.4. Testlerin Karşılaştırılması ... 22
3. GEREÇ ve YÖNTEM ... 24

4. BULGULAR 26
4.1. Normallik Varsayımının Kontrolü 26
4.2. Zaman İçindeki Değişimin İncelenmesi 26
4.2.1. Küreselliğin İncelenmesi 26
4.2.2. Tam Veri (Complete Case) Analizi 30
4.3. Zaman İçindeki Değişimin Gruplar Arasında Karşılaştırması (Gruplarda Profil Analizi) 33
4.4. Normallik Varsayımının İhlali 35
4.4.1. Küreselliğin Kontrolü ve Parametrik Yaklaşımın Uygulanması 36
4.4.2. Alternatif Parametrik Olmayan Test Uygulaması (Friedman Testi) 37
4.5. Küreselliğin Sağlanmadığı Durumlarda Serbestlik Derecesi Düzeltmesi Tercihi 38
5. TARTIŞMA 26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 45
KAYNAKLAR 46
ÖZGEÇMİŞ 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No:**

Şekil 4.1. SAB ölçümün zaman içindeki değişimi 33

Şekil 4.2. SAB ölçümünün gruplara göre zaman içindeki değişimi 35

Şekil 4.3. Frekans Alanı ölçümünün zaman içindeki değişimi 38

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge No		Sayfa No:
Çizelge 2.1.	Varyans kovaryans yapıları	6
Çizelge 2.2.	Çok Değişkenli Yaklaşım için test istatistikleri	12
Çizelge 4.1.	Sistolik Arter Basıncı (SAB) için Shapiro-Wilk Normallik testi sonuçları	26
Çizelge 4.2.	Sistolik Arter Basıncı (SAB) için tanımlayıcı istatistikler	27
Çizelge 4.3.	SAB ölçümü için Küresellik testi sonuçları	27
Çizelge 4.4.	SAB ölçümü için tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu	28
Çizelge 4.5.	SAB ortalamalarının çok değişkenli analiz ile karşılaştırma sonuçları	28
Çizelge 4.6.	SAB ölçümü için ardışık ölçümler karşılaştırma tablosu	29
Çizelge 4.7.	SAB ölçümü için ikili karşılaştırmalar tablosu – sadece anlamlı bulunan karşılaştırmalar	30
Çizelge 4.8.	Sistolik Arter Basıncı (SAB) için tanımlayıcı istatistikler	31
Çizelge 4.9.	SAB ölçümü için Küresellik testi sonuçları	31
Çizelge 4.10.	SAB ölçümü için tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu	32
Çizelge 4.11.	SAB ortalamalarının çok değişkenli analiz ile karşılaştırma sonuçları	32
Çizelge 4.12.	SAB ölçümü için ikili karşılaştırmalar tablosu – sadece anlamlı bulunan karşılaştırmalar	32
Çizelge 4.13.	SAB ölçümü için gruplar içinde Küresellik testi sonuçları	33
Çizelge 4.14.	SAB ölçümü için gruplar içinde tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu	34
Çizelge 4.15.	SAB ortalamalarının gruplar içinde Çok Değişkenli Analiz ile karşılaştırma sonuçları	34
Çizelge 4.16.	Frekans alanı için normallik testi	36
Çizelge 4.17.	Frekans Alanı değişkeni için Küresellik testi sonuçları	36
Çizelge 4.18.	Frekans alanı değişkeni için tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu	37
Çizelge 4.19.	Frekans alanı ortalamalarının çok değişkenli analiz ile karşılaştırma sonuçları	37
Çizelge 4.20.	Frekans Alanı değişkeni için Friedman testi sonuçları	37
Çizelge 4.21.	Greenhouse-Geisser ve Huynh&Feldt için elde edilen p değerlerinin uyumsuz olduğu durum	39

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA : Varyans Analizi

AR (1) : Otoregresif (1)

ARH(1) : Heterojen AR(1)

CS : Compound Symetry – Bileşik Simetri

CSH : Heterojen Bileşik Simetri

ε : Box Küresellik Katsayısı

$\hat{\varepsilon}$: Greenhouse ve Geisser Düzeltmesi

$\tilde{\varepsilon}$: Huynh ve Feldt Düzeltmesi

MANOVA : Çok Değişkenli Varyans Analizi

SAB : Sistolik Arter Basıncı

Std.Sapma : Standart Sapma

Std.Hata : Standart Hata

TOEP : Toeplitz

TOEPH : Heterojen Toeplitz

UN : Unstructured – Yapılandırılmamış

VC : Varyans Bileşenleri

WSD : Tukey's Wholly Significant Difference – Tukey'in Tümüyle Anlamlılık Testi

ÖZET

Tekrarlı Ölçümler Analizinde Küresellik Varsayımının İncelenmesi

Birçok alanda olduğu gibi tıpta da sıklıkla kullanılan tekrarlı ölçümler, aynı bireyler üzerinde bir ölçümün çeşitli durumlar nedeniyle tekrar ölçülmesi sonucunda ortaya çıkar. Elde edilen ölçümlerde tekrara neden olan olayın ölçüm üzerindeki etkisi tek değişkenli veya çok değişkenli yaklaşımlarla incelenebilir. Tekrarlı ölçümler arasındaki varyans-kovaryans yapısı belirli formlarda olması bu yaklaşımların önemli varsayımlarındandır. Bu yapılardan biri olan Bileşik Simetri yapısı tekrarlı ölçümler analizinde sık kullanılan yapılardan biridir.

Bileşik Simetri varyans-kovaryans yapısının genelleştirilmiş hali olan Küresellik kavramı, ölçümler arasındaki farkların varyanslarının sabit olmasını ifade eder. Tekrarlı ölçümler analizi çoğunlukla veride küresellik varsayımının sağlandığı durumlarda yapılır. Ancak özellikle ölçüm tekrarına neden olan olayın zaman olması durumunda ölçümler arası farkın varyansının sabitliği gözlenmeyebilir. Bu durumda Küresellik varsayımının sağlanmaması nedeniyle analizlerde farklı yaklaşımlar kullanılır.

Bu tez çalışmasında; tekrarlı ölçüm verilerinin analizinde kullanılan yöntemlerde küresellik varsayımının yöntem sonuçlarına etkisinin incelenmesi, varsayımın sağlanmadığı durumlarda izlenilebilecek yöntemlerin belirlenmesi ve bu durumlarda önerilen düzeltmelerin avantaj ve eksikliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için sağlık alanından elde edilen gerçek bir veri seti kullanılarak gerekli analizler yapılmıştır. Analizlerde, çalışma grupları içinde, takip boyunca sistolik arter basıncında zamana bağlı değişimin olup olmadığı incelenmiştir.

Elde edilen bulgulara göre Tekrarlı Ölçüm varyans analizi varsayımlarının sağlanmaması durumunda bu yaklaşımın hatalı sonuçlar verebileceği görülmüştür. Küresellik varsayımının sağlanmadığı durumlarda düzeltme tercihinin sonuca etkisi olabileceği gösterilmiştir. Düzeltme tercihinde küresellik indeksi için uygun tahmin değerinin kullanılması gerektiği gösterilmiştir. Tekrarlı Ölçüm varyans analizin diğer varsayımı olan normallik varsayımının sağlanmadığı durumda bu analizinin kullanılması halinde Tip II hatanın artabileceği görülmüştür. Benzer şekilde çok değişkenli yaklaşımın da normallik varsayımının sağlanmaması halinde hatalı sonuç verebileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada sonuç olarak, özellikle küresellik varsayımı ihlalinde Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi yaklaşımı için önerilen düzeltmeler kullanılmasına rağmen yeterli olamayabileceği görülmüştür. Bu sebeple, tekrarlı ölçüm verilerinin analizinde, küresellik için önerilen varyans-kovaryans yapısı dışında, veriye uyabilecek diğer yapıları içeren analiz tekniklerinin incelenmesi önerilmektedir.

<u>Anahtar Kelimeler:</u> Tekrarlı Ölçümler, Küresellik, Greenhouse-Geisser, Huynh - Feldt, Mauchly Küresellik Testi

ABSTRACT

Investigating Sphericity Assumption In Repeated Measures Desings

The term "repeated measurements" refers to data in which the response of each subject is observed on multiple occasions or under multiple conditions. The effect of the condition caused to the repetition can be analyzed with the univariate or multivariate methods. For these methods, the structure of the variance-covariance matrix between the measurements is assumed to be in proper form. Compound symmetry is one of the proper structures in repeated measurements analysis.

Sphericity, generalized form of the compound symmetry, states that the variances of all pairwise differences between variables are equal. Repeated measurements analysis is usually assumed the sphericity. However, especially in case of the event which causes to the repetition being time, the equality of variances may not be practical. Several approaches for hypothesis testing were proposed for the situation where the sphericity assumption is violated.

In this thesis, it is aimed to examine the effect of the sphericity assumption on the results of methods using for repeated measurements analysis, to state the suitable methods for the analysis of repeated measurements in case of the violation of sphericity assumption and to present the advantages and disadvantages of these methods by comparing them using the data from the field of the medicine. All analyzes were performed by using a real data set obtained from the field of medicine. In the analyzes, it examined whether there was a time-dependent change in systolic arterial pressure throughout the study groups.

According to the findings, it can be seen that univariate approach may give incorrect results if the repeated measurement variance analysis assumptions are not met. It is shown that; the choice of the correction may have an effect on the result when the assumption of sphericity is violated, and the appropriate estimation value should be used for the sphericity index in the correction preference. Moreover, it is observed that Type II error may increase if this analysis is used when the normality assumption is violated. Similarly, it is shown that multivariate approach may also give incorrect results if the assumption of normality is violated.

As a result of this study, it can be said that although there are proposed corrections for violation of the sphericity assumption in the Repeated Measures Analysis of Variance, this approach is not satisfactory. For this reason, it is recommended to examine the analysis techniques including other variance-covariance structures that can fit the data, for the analysis of repeated measurements.

Keywords: **Repeated measurements, Sphericity, Greenhouse-Geisser, Huynh - Feldt, Mauchly Sphericity Test**

1. GİRİŞ

Tekrarlı ölçümler aynı bireyler üzerinden ardışık zamanlarda bir ölçümün tekrar alınması ya da aynı bireylerin farklı durumlar altında belirlenen değerlerinin ölçülmesi ile oluşmaktadır. Tekrarlı ölçümler birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da kullanılmaktadır. Özellikle bir tedavinin veya ilacın etkisinin incelenmesi, yeni tanı almış hastanın hastalık sürecinin incelenmesi ve kronik bir hastalığa sahip hastaların prognozlarının incelenmesi gibi sağlık hizmetlerinin kritik öneme sahip olduğu alanlarda tekrarlı ölçümler sıklıkla yapılmaktadır. Bu tip ölçümlerle elde edilen verilerin analizinde, tekrar sayısının ikiden fazla olması durumunda genellikle Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmaktadır.

Genel olarak, ANOVA, verilerin normal dağıldığını ve gruplar içinde homojen varyanslı olduğunu varsayar. Ancak, tekrarlanan ölçüm verilerinin bağıntılı niteliği nedeniyle, bu tür tasarımlara uygulanan ANOVA, Küresellik veya dairesellik olarak adlandırılan ek bir gereksinim taşımaktadır. Küresellik koşulu tekrarlanan ölçümler arasındaki tüm çiftli farkların sabit olması durumunda vardır. Dolayısıyla tekrar sayısının ikiden fazla olması gerekmektedir.

Tekrarlı ölçümlerin yapısı gereği küresellik varsayımının sağlanmadığı durumlar gözlenebilmektedir. Küresellik varsayımının kontrol edilmesinde Mauchly Küresellik testi kullanılır[1]. Bu testte önce tüm tekrar kombinasyonlarının farkı alınır ve bunların varyansları hesaplanır. Elde edilen değerler birbirine yaklaşık olarak eşitse küreselliğin sağlandığı söylenebilir. Sağlanmadığı durumda serbestlik derecesi düzeltmesine dayanan yöntemlere sıklıkla başvurulur.[1]

Tekrarlı Ölçümlerin analizinde Küresellik Varsayımının sağlanmaması durumunda alternatif olarak Çok Değişkenli Varyans Analizi (MANOVA) kullanılabilmektedir. Bazı araştırmacılar, tekrarlı ölçüm verilerinin, verinin yapısı gereği Çok Değişkenli Varyans Analizi ile incelenmesi gerektiğini savunur. Çok Değişkenli Varyans Analizinde küresellik varsayımı gerekmediği için bu koşulun sağlanmadığı durumda bile yansız sonuçlar elde edilir. Bu yaklaşımın temel varsayımı ise verinin çok değişkenli normal dağılım gösteriyor olmasıdır.[2]

Tekrarlı ölçüm varyans analizinin varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda literatürde belirtilen başka tekniklere de başvurulmaktadır. Oberfield ve ark.

çalışmalarında varsayım ihlallerinin olması durumda tek değişkenli yaklaşım, çok değişkenli yaklaşım ve karma model analiz yöntemlerini karşılaştırmış ve özellikle normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda tekniklerin dayanıklı olmadıkları belirtilmiştir.[3]

Wells ve Hintze (2007) istatistiksel testlerde kullanılan varsayımları inceledikleri araştırmalarında, grup-içi tasarımlarında küresellik varsayımının sağlanmamasının çoklu testin Tip 1 hata oranı ve çoklu karşılaştırmalar üzerinde önemli bir etkisi olduğunu belirtmiş ve bu gibi durumda çok değişkenli yaklaşımın kullanmanın daha iyi olacağının altını çizmiştir.[4]

Literatürdeki çalışmalar tekrarlı ölçüm verilerinin analizinde önerilen tekniklerin uygunluklarının tartışmalı olduğu durumların olduğunu göstermektedir. Bu noktadan hareketle, bu tez çalışmasındaki amaç, sağlık alanından elde edilmiş bir veri seti üzerinde tekrarlı ölçümler analiz yöntemlerini incelemek, tekrarlı ölçümler varyans analizi yaklaşımının varsayımı olan küresellik varsayımının sağlanmadığı durumda başvurulan alternatif yaklaşımları değerlendirmek ve incelenen yöntem ve yaklaşımların eksiklik ve üstünlüklerini tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tekrarlı Ölçüm Verileri

Tekrarlı ölçümler, aynı bireyler üzerinde bir ölçümün çeşitli durumlar nedeniyle tekrar ölçülmesi sonucunda ortaya çıkar. Başka bir ifadeyle; tekrarlı ölçümler, aynı bireylerin bir takım durumlar altında test edilmesidir.[1]

Eğitim, psikoloji, tıp, halk sağlığı, biyoloji ve ziraat gibi alanlarda en yaygın kullanılan deneysel tasarımlardan biri Tekrarlı Ölçümler tasarımıdır. Bu tip çalışma tasarımları, tek bir değişken üzerinde her deneysel birim veya birey için, farklı seviye veya tasarımın seviyelerinin kombinasyonu ile alakalı her bir başarılı gözlemle karakterize edilir. Tipik olarak, araştırmacılar Tekrarlı Ölçümler tasarımını hata değişkenliğini azaltmak için kullanır. Burada verilen bir birey için işlem etkileri o bireyin tüm işlemlerde verdiği ortalama cevaba ilişkili olarak ölçülür. Esas olarak bu tasarımlarda her bir birey kendi kontrolüdür.[5]

Tekrarlı ölçüm verileri bazı avantajlardan dolayı araştırmacılar için daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Örneğin; tekrarlı verilerde daha az sayıda birimle çalışma yapmak mümkündür. 10 bireyden oluşan bir çalışma ele alındığında, her bireyden haftalık olarak alınan ölçümler ile 12'nci haftanın sonunda 12x10=120 tane gözlem değeri elde edilebilir. Çalışma boyunca bireydeki değişim ve ilerlemenin gözlenebiliyor olması tekrarlı veriler için bir diğer avantajıdır. Modele bireyler arasında gözlenen değişim dâhil edildiği için modeldeki hata terimi küçültülmüş olur. Aynı zamanda bir bireyden alınan tekrarlı ölçümler, aynı bireyden elde edilen tek bir ölçüme göre daha fazla bağımsız bilgi sunmaktadır.[6]

Sağlık alanındaki çalışmalarda, sıklıkla t-testi, standart varyans analizi (ANOVA) veya Tekrarlı Ölçümler ANOVA yöntemleri gruplar arası ortalama karşılaştırmaları için kullanılmaktadır. Tekrarlı Ölçümler aynı değişkenin, farklı zamanlarda tekrar tekrar ölçülmesi ile elde edilir. Bu durum ölçümler arasında bağımlılık yapısını doğurur. Eşleşmiş veriler farklı gruplar olduğunda ancak bu grupların bir şekilde eşleştiği durumda elde edilir. Benzer şekilde, eşleşmiş verilerde de bağımlılık vardır. Bu bağımlılık nedeniyle iki durum için de, ölçümler arasında korelasyon olduğundan standart ANOVA kullanılamaz.[1]

Eşleşmiş veriler için işlemler arasında karşılaştırma, işlemler eşleşmiş çiftler dahilinde rasgele ayrılabilirse 2-yönlü ANOVA ile yapılabilir.[1] Ancak 2-yönlü ANOVA, zaman sırası ya da artan dozajlar için Tekrarlı Ölçümler verilerine uygulanamaz. Tekrarlı Ölçüm Analizleri ile seri ölçülmüş sonuçların zaman içinde değişimi incelenebilir.[6]

Sürekli, normal dağılıma sahip cevap değişkeni her bir t zaman noktasında n deneysel birey için ölçülmüş olsun. y_{ij}→j zamanında i. bireyden elde edilen ölçüm olmak üzere Tekrarlı Ölçümler ANOVA için temel model (1);

$$y_{ij} = \mu_{ij} + \pi_{ij} + e_{ij} \qquad \text{i=1,2,…,n ve j=1,2,…,t} \qquad (1)$$

şeklindedir. Modelde;

μ_{ij}→ i. bireyle aynı popülasyondan rasgele seçilen bireyler için j zamanında ortalama

π_{ij} → i. birey için y_{ij} nin μ_{ij} den sapması

e_{ij} → i. bireyin j zamanında $\mu_{ij} + \pi_{ij}$ den sapması olmak üzere üç adet bileşen vardır.

μ_{ij}, belirli bir bireyden bağımsız olarak sabit değer aldığı için veya π_{ij} i.bireyin popülasyon ortalamasını gösterdiği için sabit etki, π_{ij} rasgele etki ve e_{ij} rasgele hata olarak adlandırılır ve aşağıda verilen durumları sağlar;

$$E(\pi_{ij}) = 0, Var(\pi_{ij}) = \sigma_{ij}^2$$
$$E(e_{ij}) = 0, Var(e_{ij}) = \sigma_{ej}^2$$
$$cov(\pi_{ij}, \pi_{i'j}) = cov(\pi_{ij}, \pi_{i'j'}) = 0 \qquad i \neq i' \text{ ve } j \neq j'$$
$$cov(e_{ij}, e_{i',j'}) = 0 \qquad i \neq i' \text{ ve } j \neq j'$$
$$cov(\pi_{ij}, e_{i'j'}) = 0 \qquad \text{tüm i,j,i',j'için}$$

π_{ij} ve e_{ij} normal dağılımdan geldiği varsayılır.

Yukarıdaki varsayımlar sadeleştirildiğinde; var(π_{ij}) tüm zaman noktaları boyunca sabit kabul edilirse $Var(\pi_{ij}) = \sigma_{\pi}^2$ elde edilir. e_{ij}'nin varyansı σ_{ej}^2 zaman üzerinde sabit kabul edilirse $Var(e_{ij}) = \sigma_e^2$ olur.

y_{ij} gözlemlerinin beklenen değeri, $E(y_{ij}) = \mu_{ij}$' dir. E(π_{ij})= $E(e_{ij}) = 0$ olduğundan;

$$cov(y_{ij}, y_{i'j'}) = E[\pi_{ij}\pi_{i'j'} + \pi_{ij}e_{i'j'} + \pi_{i'j'}e_{ij} + e_{ij}e_{i'j'}]\text{' dir.} \quad (2)$$

(1) eşitliği sadeleştirildiğinde;

$$E(\mu_{ij}\mu_{i'j'}) = \begin{cases} var(\mu_{ij}),\ i = i', j = j' \\ cov(\pi_{ij}\pi_{i'j'}), diğer\ durumlarda \end{cases}$$

olur. Dolayısıyla

$$E(\pi_{ij}\pi_{i'j'}) = \begin{cases} \sigma_{\pi j}^2, i = i', j = j' \\ \sigma_{\pi jj'}, i = i', j \neq j' \\ 0, i \neq i' \end{cases}$$

olur. Bu ifade ise, $\delta_{ii'} = \begin{cases} 1, i = i' \\ 0, diğer\ durumlarda \end{cases}$ ve $\sigma_{\pi jj} = \sigma_{\pi j}^2$ olmak üzere; $E(\pi_{ij}\pi_{i'j'}) = \delta_{ii'}\sigma_{\pi jj'}$ olarak yazılabilir. Tüm i, i', j, j' için $cov(\pi_{ij}, e_{i'j'}) = 0$ olduğundan (1) eşitliğinde

$$E(\pi_{ij}e_{i'j'}) = 0$$

$$E(\pi_{i'j'}e_{ij}) = 0$$

$$E(e_{ij}e_{i'j'}) = \begin{cases} Var(e_{ij}), i = i', j = j' \\ cov(e_{ij}e_{i'j'}), diğer\ durumlarda \end{cases} = \begin{cases} \sigma_{ej}^2, i = i', j = j' \\ 0, diğer\ durumlarda \end{cases}$$

olarak yazılır ve böylelikle E($e_{ij}e_{i'j'}$) = $\delta_{ii'}\delta_{jj'}\sigma_{ej}^2$ şeklinde yazılabilir.

Farklı bireyler için y_{ij} ile $y_{i'j}$ arasında korelasyon olmamakla birlikte aynı bireyin ölçümleri arasındaki korelasyonu sınıfiçi korelasyon olarak adlandırılır ve

$$corr(y_{ij}, y_{ij'}) = \frac{\sigma_{\pi jj'}}{\left[(\sigma_{\pi jj}+\sigma_{ej}^2)(\sigma_{\pi j'j'}+\sigma_{ej'}^2)\right]^{1/2}}$$

$\sigma_{ej}^2 = \sigma_e^2$ ve $\sigma_{\pi jj'} = \sigma_\pi^2$

sınıfiçi korelasyon olarak elde edilir. Burada özel bir durum olarak

$$\rho = corr(y_{ij}, y_{ij'}) = \frac{\sigma_\pi^2}{\sigma_\pi^2 + \sigma_e^2}$$

olarak elde edilir.[7] Bu değer 0 ile 1 arasında değer alır.[7]

2.1.1. Tekrarlı Ölçüm Verilerinde Varyans Kovaryans Yapısı

Varyans-kovaryans yapıları homojen ve heterojen olmak üzere iki grupta incelenebilmektedir.[6] Homojen varyans-kovaryans yapısı, matriste ana köşegen boyunca aynı varyans değerlerine sahiptir.[6] Heterojen varyans-kovaryans yapısı ise, matriste ana köşegen boyunca farklı varyans değerlerinin olmasını ifade eder.[6]

Çizelge 2.1. Varyans kovaryans yapıları

YAPI	TANIM	PARAMETRE SAYISI	$\{i,j\}.eleman$
AR(1)	Otoregresif (1)	2	$\sigma_{ij} = \sigma^2\rho^{\lvert i-j\rvert}$
CS	Bileşik Simetri	2	$\sigma_{ij} = \sigma_1 + \sigma^2 1(i=j)$
UN	Yapılandırılmamış	t(t+1)/2	$\sigma_{ij} = \sigma_{ij}$
TOEP	Toeplitz	t	$\sigma_{ij} = \sigma_{\lvert i-j\rvert+1}$
VC	Varyans Bileşenleri	t	$\sigma_{ij} = \sigma_k^2 1(i=j) ve\ i\ k.etkiye\ denk\ gelmektedir$
ARH(1)	Heterojen AR(1)	t+1	$\sigma_{ij} = \sigma_i\sigma_j\rho^{\lvert i-j\rvert}$
CSH	Heterojen Bileşik Simetri	t+1	$\sigma_{ij} = \sigma_i\sigma_j[\rho 1(i\neq j) + 1(i=j)]$
TOEPH	Heterojen Toeplitz	2t-1	$\sigma_{ij} = \sigma_i\sigma_j\rho_{\lvert i-j\rvert}$

Varyans Bileşenleri (Bağımsız) (VC)

Varyans Bileşenleri (VC) yapısı standart varyans bileşenleridir ve varsayılandır.

$$\begin{bmatrix} \sigma_A^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_B^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{AB}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_{AB}^2 \end{bmatrix}$$

Otoregresif (1) AR(1)

AR (1) yapısı, üstel olarak uzaklıkla azalan homojen farklılıklar ve korelasyonlara sahiptir.[8] Yani ölçümler arası uzaklıklarla tekrarlı ölçümler arasındaki korelasyon değerleri üstel olarak ters orantılıdır. Bu kovaryans yapısı, ölçüm sayısından bağımsız olarak sadece iki parametreye sahiptir. Ve ölçümlerin alınma zaman aralıklarının eşit olması durumunda tercih edilir.[6] Matris gösterimi;

$$\begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho & 1 & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{bmatrix}$$ şeklindedir.

Bileşik Simetri (CS)

Bu kovaryans modelinde tüm tekrarlı ölçüm çiftleri arasındaki korelasyonlar birbirine eşit olup 2 parametreye sahiptir.[6]

$$\begin{bmatrix} \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma^2 + \sigma_1^2 \end{bmatrix}$$

Yapılandırılmamış (UN)

Yapılandırılmamış kovaryans yapısı her terimin farklı olmasına izin veren en "liberal" kovaryans yapısıdır. Bu varyans-kovaryans tipinde, parametresi sayısı en fazla t (t + 1) / 2 olur. (t : tekrar sayısı).[8]

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

Toeplitz (TOEPH)

Toeplitz (TOEP) kovaryans modelinde, birbirinden eşit zaman uzaklıklarda bulunan tekrarlı ölçüm çiftlerine aynı korelasyon değeri verilmektedir. Bu yapıda,

birbirleri arasında uzak zaman aralığı bulunan tekrarlı ölçüm çiftleri daha yakın zaman aralığı bulunan tekrarlı ölçüm çiftlerine göre küçük korelasyon değerine sahip olmaktadır.[6]

Zaman aralıkları eşit olmayan tekrarlı verilerin ölçümlerinde, ölçümler arası korelasyonu dikkate alan bu yapı kullanılamaz. Çünkü bu yapıda, ölçümler arasındaki mesafelere bağlı olarak farklı korelasyon değerleri tanımlanmıştır. n adet parametreye sahiptir bunlardan biri varyans ve n-1 tane de kovaryans vardır.[6]

Bu kovaryans yapısı yakın bütün ölçümlerin aynı korelasyona sahip olması yönünden AR(1) e benzer. Teknik olarak, AR (1) Toeplitz'in özel bir halidir.[8]

$$\begin{bmatrix} \sigma^2 & \sigma_1 & \sigma_2 & \sigma_3 \\ \sigma_1 & \sigma^2 & \sigma_1 & \sigma_2 \\ \sigma_2 & \sigma_1 & \sigma^2 & \sigma_1 \\ \sigma_3 & \sigma_2 & \sigma_1 & \sigma^2 \end{bmatrix}$$

Heterojen Yapıdaki Varyans Kovaryans Yapıları

Yukarıda bahsedilen kovaryans yapılarının heterojen versiyonları da bunların basit bir uzantısıdır. Bu durumda varyansların köşegen boyunca aynı olması gerekmemektedir.[8]

2.2. Tekrarlı Ölçüm Verilerinin Analizi

Tekrarlı Ölçüm sonucunda elde edilen verinin analizinde sıklıkla başvurulan iki yol vardır; Tek Değişkenli Yaklaşım ve Çok Değişkenli Yaklaşım. Tek değişkenli yaklaşımda Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi kullanılırken, çok değişkenli yaklaşımda Çok değişkenli analiz başlığında geçen Wilk’s Lambda, Pillias Trace, Hotelling-Lawley Trace ve Roy’s largest root gibi testler kullanılır.

Klasik yöntem olarak bilinen tek değişkenli ve çok değişkenli yöntemlerin, tekrarlı veriler ile çalışılmasında bir takım kısıtlayıcı özellikleri bulunmaktadır. Bu yöntemler için gözlemlerin bağımsız olması gibi bir durum söz konusudur. Yani tekrarlı ölçümler arasındaki ilişki yapısını dikkate alan varyans-kovaryans yapılarına karşı kısıtlayıcıdırlar. Aynı zamanda bu yöntemler için dengeli (eksik gözlem içermeyen) veri ile çalışılması uygundur. Eksik gözlem içeren bir bireyin tüm ölçümleri çalışmadan çıkartılarak veri setinin küçülmesine neden olur.[6]

Bu iki yöntemden hangisinin tercih edilmesi konusunda birçok noktaya bakılsa da özellikle küresellik varsayımının sağlanıp sağlanmaması tercih konusunda etkili olan hususlardan biridir. Tek değişkenli yaklaşım küresellik varsayımının sağlanmasını beklerken Çok değişkenli yaklaşımda bu varsayım aranmamaktadır.[9]

Bu iki yaklaşıma ilave olarak Karma modeller ve Kruger, Cnaan ve Schwarz tarafından önerilen diğer bazı yaklaşımlar da tekrarlı ölçüm verilerinin analizinde kullanılmaktadır.

2.2.1. Tek Değişkenli Yaklaşım

Tekrarlı ölçümlerin analizinde tek değişkenli metotlar ve çok değişkenli metotlar kullanılabilir. Tek değişkenli metotlarda, tüm bireylerin farklı zamanlarda yapılan tekrarlı ölçümlerinin birleştirilerek tek ölçüme dönüştürülmesi işlemi yapılır.[7] Bu durumda bireylerin ölçümlerinin arasındaki korelasyon göz ardı edilir. Genel olarak ön çalışma sonuçlarında bu yaklaşım kullanılır. Sonuç değişkeninin dağılımının uygun olmadığı, örneklem sayısının az olduğu veya veri yapısının diğer tekrarlı ölçümler analiz metotlarına izin vermediği durumlarda tek değişkenli metot tek alternatif yaklaşım olabilir.[3]

Sadece denekler arası etkiler içeren testler için tek değişkenli ve çok değişkenli yaklaşımların ikisi de aynı testlerle yapılmaktadır. Denek içi etkiler ve denek içi ile denekler arası etkileşimin etkisi için, tek değişkenli ve çok değişkenli yaklaşımlar farklı testler gerektirmektedir.[1]

Denek-içi etkiler ve bu etkileri içeren etkileşimleri incelemede kullanılan tek değişkenli testler için bazı varsayımlar gerektirmektedir. Özellikle bu testler küresellik varsayımı veya kovaryans matrisinin belli modelini gerektirmektedir. Bu kovaryans matrisi modelindeki verinin Huynh&Feldt koşulunu (küresellik) sağladığı bilinmektedir. Denek içi etkinin sadece 2 seviyesi olduğunda, küresellik testi gerekmediğinden, denek-içi etkiler ve ilgili etkileşimler için tek değişkenli hipotezleri test etmek için F testi kullanılabilir.[1]

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA modeli bu durum için;

$y_{ij} = \mu + \pi_i + \tau_j + e_{ij}$ i=1,2,…,n ve j=1,2,…,t (3)

y_{ij} →i. bireyin j. zamanda değeri

μ → tüm ortalama

π_i →i. birey için rasgele etki

τ_j →j zamanının sabit etkisi

e_{ij} → i. birey j. zaman için rasgele hata bileşeni

π_i rasgele etkileri bağımsız ve N(0,σ_π^2), e_{ij} rasgele hatalar bağımsız ve N(0, σ_e^2) dağılımlıdır. Ayrıca π_i rasgele etkileri ve e_{ij} rasgele hatalar bağımsızdır. Sabit etki τ_j toplamları sıfır kısıtını sağladığı ($\sum_{j=1}^{t} \tau_j = 0$) varsayılır.

Eşitlik (1) ile verilen ifadeden hareketle;

$\mu_{ij} = \mu + \tau_j$

$\pi_{ij} = \pi_i$ yazılabilir. Bu noktada, gözlemlerin varyans ve kovaryansları aşağıdaki gibi elde edilir;

$Var(y_{ij}) = Var(\mu + \pi_i + \tau_j + e_{ij}) = \sigma_\pi^2 + \sigma_e^2$

$Cov(y_{ij}, y_{i'j}) = 0 \quad i \neq i'$ için

$Cov(y_{ij}, y_{ij'}) = \sigma_\pi^2 \quad j \neq j'$ için

$y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{it})'$ vektörü için kovaryans matrisi

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_\pi^2 + \sigma_e^2 & & \sigma_\pi^2 \\ & \dots & \\ \sigma_\pi^2 & & \sigma_\pi^2 + \sigma_e^2 \end{pmatrix}$$

$= (\sigma_\pi^2 + \sigma_e^2) \begin{pmatrix} 1 & & \rho \\ \rho & & 1 \end{pmatrix}$ elde edilir. Burada ρ değeri

$\rho = \frac{\sigma_\pi^2}{\sigma_\pi^2 + \sigma_e^2}$ =corr($y_{ij}, y_{ij'}$) dir[7].

Tek değişkenli yaklaşım Küresellik varsayımının sağlanmasını ister. Bu yöntem sıradan en küçük kareler kullanarak sabit etkileri test eder. Bu yaklaşımda zaman aralıkların eşit olduğu ve zaman içerisindeki değişimin varyans ve kovaryans değerlerinin sabit olduğu (bileşik simetri) varsayılmaktadır. Çoğu zaman bileşik simetri varsayımı sağlanmaz ve bu da Tip 1 hatayı yükseltir.[10] Tek değişkenli ANOVA, tekrarlı

ölçüm verilerinde zamana bağlı korelasyonları görmezden gelir. Bu nedenle, farklı zamanlarda ortalamaların karşılaştırılması için doğru olmayan standart hataların kullanılması riski vardır. Ortalama karşılaştırmaları için uygun olmayan standart hata seçimi, aşırı bir Tip I hatayla sonuçlanabilir. Literatürde, denek içi zamana bağlı değişen korelasyonların etkisini düzeltmek için uygulanabilecek çeşitli düzeltmeler (Greenhouse-Geiser (GG) ve Huynh-Feldt (HF) düzeltmeleri) önerilmiş olsa da, bu düzeltmeler genellikle yetersizdir.[10]

2.2.2. Çok Değişkenli Yaklaşım

Denek içi etkiler ve bu etkileri içeren etkileşimler için incelemelerde çok değişkenli testlere başvurulmalıdır. Bu testler Wilks Lambda, Pillai's Trace, Hotelling-Lawley Trace ve Roy's largest root testleridir. Bu testlerin tek varsayımı, verinin denekler arası etkiler için ortak kovaryans matrisli çok değişkenli normal dağılıma sahip olmasıdır. Bu testler denek içi ve denek arası hata kareleri toplamlarını içeren H ve E matrislerini dayalı testlerdir. Genel olarak her bir gözlem için model

$$\boldsymbol{y}_{ij} = \boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\alpha}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_{ij} = \boldsymbol{\mu}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_{ij} \qquad i = 1,2,\dots,k \quad j = 1,2,\dots,n$$

olmak üzere H ve E matrisleri şu şekilde tanımlanabilir:

$$\boldsymbol{H} = n\sum_{i=1}^{k}(\bar{\boldsymbol{y}}_{i.} - \bar{\boldsymbol{y}}_{..})(\bar{\boldsymbol{y}}_{i.} - \bar{\boldsymbol{y}}_{..})'$$

$$\boldsymbol{E} = \sum_{i=1}^{k}\sum_{j=1}^{n}(\boldsymbol{y}_{ij} - \bar{\boldsymbol{y}}_{i.})(\boldsymbol{y}_{ij} - \bar{\boldsymbol{y}}_{i.})'$$

Bu matrislerden hareketle test istatistikleri aşağıdaki çizelgede verilmiştir.[11]

Çizelge 2.2. Çok Değişkenli Yaklaşım için test istatistikleri

Test	Test istatistiği	Dağılımı
Wilks Lambda	$\Lambda = \frac{\lvert \boldsymbol{E} \rvert}{\lvert \boldsymbol{E}+\boldsymbol{H} \rvert}$	$\Lambda_{\alpha,p,\upsilon_H,\upsilon_E}$
Pillai's trace	$V^{(s)} = tr[(\boldsymbol{E}+\boldsymbol{H})^{-1}\boldsymbol{H}] = \sum_{i=1}^{s} \frac{\lambda_i}{1+\lambda_i}$	$V_\alpha^{(s)}$
Lawley-Hotelling's trace	$U^{(s)} = tr(\boldsymbol{E}^{-1}\boldsymbol{H}) = \sum_{i=1}^{s} \lambda_i$	$\frac{\upsilon_E}{\upsilon_H} U^{(s)}$
Roy's largest root	$\theta = \frac{\lambda_1}{1+\lambda_1}$	$\theta_{\alpha,s,m,N}$

λ_i'ler $\boldsymbol{E^{-1}H}$ matrisinin özdeğerleri ve λ_1 en büyük özdeğeri

Çok değişkenli modelde belirli bir istatistik testinin seçimi sadece çok değişkenli metodun denekler arası faktöre uygulanması durumunda önem kazanır. Örneklemler orta büyüklükte olduğunda Pillai, Lawley-Hotelling ve Wilks istatistikleri benzer sonuçlar vermektedir. Wilks Lambda kavraması kolay olduğu için en çok tercih edilen testtir. Güç ve varsayımlar arasında iyi bir denge kurmaktadır. Wilks Lambda değerinin birden çıkarılması ile elde edilen değer, tek değişkenli $R^{2'}$nin çok değişkenli karşılığı olarak değerlendirilebilir. Pillai's trace varsayımlar sağlanmasa bile verdiği sonuçlar tutarlı olduğu için en dayanıklı (robust) olan testtir. Örneklem genişlikleri küçük olduğunda veya eşit olmadığında ya da kovaryanslar kısmen homojen olduğunda daha kullanışlı bir testtir. Lawley-Hotelling's trace bir bağımsız değişken ve bu değişkenin iki durum olması durumunda (iki örneklem olması gibi) kullanılmaktadır. Roy's largest root, varsayımlar sağlandığında ve en büyük özdeğer diğer özdeğerlere kıyasla daha büyük olduğunda, en uygun ve en güçlü testtir. Ancak diğer durumlarda daha az duyarlıdır. Çok değişkenli normallik varsayımı sağlanmadığı durumda testler içinde en az dayanıklı olanıdır. Örneklem genişliği büyük olduğunda bu testlerin istatistik değerleri benzerdir. Her ne kadar dört test istatistiği farklı değerler verse de, tekrarlı ölçüm veri analizlerinde dört testin F değerine yakınsama özelliği kullanılır ve testler aynı F değerine yakınsadıklarını için aynı p değerini verir.[1]

Tekrarlı ölçümlerde gözlemler görünüşte tek değişkenli deneylerden ortaya çıkan veriler gibi görünürken, gerçekte çok değişkenlidir ve öyle analiz edilmelidir. j.

işlemdeki i. birey üzerindeki K ölçüm, K değişkenli normal dağılıma sahip bir rasgele gözlem vektöründen denek-içi hipotezlerinin testleri için çok değişkenli prosedürler kullanılabilir.

Tek değişkenli ve çok değişkenli modellerin ikisi de popülasyon rasgele hata bileşenlerinin normal dağılıma uyduğu varsayımına dayanır. Bununla birlikte popülasyon Σ'nın belirli bir formunu şart koşan tek değişkenli modelin aksine, çok değişkenli model Σ'un formu için bir şart gerektirmemektedir.

Çok değişkenli prosedürün bir dezavantajı, tek değişkenli tekniklerle kıyaslandığında duyarlılığın olmamasıdır. İki yaklaşımda asimptotik olarak denkken, uygulamada deneysel durumlarda karşılaşılan örneklem genişlikleri için, eğer Σ için tek değişkenli varsayımlar sağlanırsa klasik tek değişkenli ANOVA çok değişkenli testlerden daha güçlüdür.

Tekil olmayan (singular) denek-içi etkilerle ilişkili olan E hata matrisine göre,

N →toplam örneklem genişliği
J→ işlem grupları olmak üzere;

N-J, değeri tekrar ölçüm sayısından büyük ya da 1 eksik olmalıdır. N-J<K-1 olduğu durumda, çok değişkenli istatistiklerin hesaplanması için gerekli olan E matrisi tersi olmayan bir tekil matristir.[5]

Çok değişkenli yaklaşım (MANOVA), Tek değişkenli yaklaşım (ANOVA) gibi sıradan en küçük kareler kullanarak sabit etkileri test eder. Aynı tekrarlı zaman noktalarında dengeli veri setlerine uygulanması uygundur. Bu yöntemde ana etki için en küçük kareler yönteminin uygulanması gerekmemektedir. Sadece yapısız (unstructured) bir kovaryans yapısı gerekmektedir. Ancak bu da bilgi kaybına neden olabilir. Kovaryans yapısını doğrudan sağlayamadığı için optimal bir metot değildir[10]. Ancak MANOVA'nın küresellik varsayımı olmadığı için, bu varsayım ihlal edildiğinde bile yansız sonuçlar vermektedir.[12]

2.2.3. Karma Model

Karma model analizi, hem sabit hem de rastgele etkileri içeren doğrusal bir modele dayanmaktadır. Rasgele etkilerin ve hataların normal dağıldığı varsayılır. Tek

değişkenli ve çok değişkenli yaklaşımların aksine, yanıt ölçümünün varyans-kovaryans yapısı açıkça modellenmiştir ve hem rastgele etkiler hem de hataların varyans-kovaryans yapılarına bağlıdır. Aslında, tek değişkenli yaklaşım ve çok değişkenli yaklaşım, karma modelin özel durumları olarak görülebilir.[3]

Genel doğrusal karma model, grup ortalamaları için sabit etkileri, tek tek gözlem değerleri için ise rastgele etkileri içeren modellemeler yapar. Veride gözlenebilen eksik gözlemlerin analize dahil edilmesine izin verir[14]. Karma modelin bir takım eşsiz özellikleri vardır: 1) resmi bir şekilde grup ve bireysel davranışları karakterize etmek, 2) Hem grup hem de bireysel farklılıkları kabul etmek, 3) ek değişkenleri (covariates) dikkate almak.[13]

Karma model, bireysel davranışı karakterize edebilir. Bu nedenle, daha spesifik bir modeldir ve boylamsal verilerin analizi için uygun bir seçimdir. Dengeli bir veri dizisi gerektiren tekrarlı ölçümler ANOVA'dan farklı olarak, karma model, büyük bir kısmı eksik olan bir veri kümesini de analiz edebilir. Tekrarlanan ölçümler ANOVA tüm üniteler arasında sabit bir zaman çizelgesi talep etmesine rağmen, karma model esnek zaman çizelgelerini barındırabilir. Ayrıca, karma model, tekrarlı ölçümler ANOVA da olduğu gibi zaman kategorik bir değişken olarak ele alabildiği gibi, zamanı sürekli bir değişken olarak da ele alma özelliğine sahiptir.[13]

Model, bir dizi açıklayıcı değişkenle doğrusal olarak ilişkili olan sürekli bir sonuç değişkeni varsayar. Gözlemler arasında bağımlılık bilgisini içerir ve birden fazla hata terimi için model oluşturmasına izin vererek genişletilmiş bir lineer regresyon modeli oluşturur. Genel doğrusal karma model kullanılarak analiz edilebilecek veri türleri; boylamsal veriler, tekrarlanan ölçüm verileri (çaprazlama çalışmaları dahil), büyüme ve doz yanıt eğrisi verileri, kümelenmiş (veya iç içe geçmiş) veriler, çok değişkenli veriler gibi verileri içerir. Bu geniş uygulanabilirliğe rağmen, bu tür analizler araştırma literatüründe yeni görünmeye başlamıştır. Modelin sınırlı kullanımı, kısmen ticari yazılımların geçmişte sınırlı olmasından ve kısmen de modele aşina olmama durumundan kaynaklanmaktadır.[14]

Hocking, Scheffe tarafından tanımlanan iki faktörlü karma model ile bu modelin farklı formlarını içeren diğer iki modeli karşılaştırdığı çalışmada uygun modelin seçimi için bir yol çizmeye çalışmıştır. Çalışmanın sonucunda yaygın olarak kullanılan bu üç modelin birbirlerine denk olduğu senaryolar gösterilmiştir.[15]

2.3. Birleşik Simetri

Parametrik testlerde normal dağılım varsayımı olduğu ve verilerin bağımsız olduğu bilinmektedir. Ancak tekrarlı ölçümlerde, farklı durumlardan elde edilen veriler aynı bireyden geldiği için bağımsızlık varsayımı geçerli olmayacaktır. Bunun anlamı tekrarlı ölçümlerde, farklı (deneysel) durumlardan elde edilen veriler birbirleriyle ilişkilidir.[16] Tekrarlı ölçümlerde gözlemler bağımsız olmadığı için, tekrarlı ölçüm tasarımlarının uygun analiz edilebilmesi için özel teknikler gereklidir.[17]

Bileşik simetri, bir kovaryans yapısı olup, bu kovaryans yapısındaki tekrarlı ölçümlerdeki her bir tekrarlı gözlem çiftinin arasındaki korelasyonun eşit olduğu varsayılır.[17] Korelasyon değerlerindeki bu eşitlik durumu ölçümlerin zamanları arasındaki farktan bağımsızdır. Diğer bir deyişle 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki korelasyon, 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki korelasyonla aynıdır. Özellikle tekrarlı ölçüm faktörünün zaman olması durumunda, bu varsayım oldukça kısıtlayıcı (restrictive) ve çoğu zaman da gerçek dışıdır.[17] Bileşik simetri tekrarlı ölçümlerde ANOVA için yeterli bir durum olsa da gerekli bir durum değildir.[18]

Tekrarlı ölçümlü verilerde gözlenen $y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \ldots, y_{it})'$ vektörünün kovaryans matrisi;

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_\pi^2 + \sigma_e^2 & \sigma_\pi^2 \\ & \ldots \\ \sigma_\pi^2 & \sigma_\pi^2 + \sigma_e^2 \end{pmatrix} \tag{4}$$

$\rho = \frac{\sigma_\pi^2}{\sigma_\pi^2 + \sigma_e^2} = Corr(y_{ij} - y_{ij'})$ ve $\sigma^2 = \sigma_\pi^2 + \sigma_e^2$ alınırsa bu matris (5)'teki gibi yazılabilir:

$$\begin{bmatrix} \sigma^2 & \rho\sigma^2 \ldots & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \sigma^2 \ldots & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \sigma^2 \end{bmatrix} = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & 1 \end{bmatrix} \tag{5}$$

Eşitlik (5) bileşik simetri olarak adlandırılır.[5] Bu matris, köşegenlerinde eşit varyans, köşegen dışı tüm girdileri sabit ortak kovaryans olan bir matristir.[19]

Grup faktörleri içinde varyans-kovaryans matrisi tüm varyansların (kovaryans matrisinin köşegenleri üzerindeki tüm elemanları) eşit ve işlemler/gruplar arasındaki

tüm kovaryansların (kovaryans matrisinin köşegendışı elemanları) eşit olduğunda Bileşik Simetri varsayımının sağlandığı söylenebilir.[1]

2.3.1. Küresellik Varsayımı

Tekrarlı ölçümler tasarımında alışılmış varsayımlar olan hatanın normalliği ve varyansın homojenliğinin yanı sıra küresellik varsayımının sağlanması da istenmektedir.[17]

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizindeki F testi için, popülasyonun kovaryans matrisinin bileşik simetri varsayımı altında analiz edilebilir. Ancak bu varsayımın sağlanmadığında alternatif durumlar altında da bu analiz yapılabilir. Burada alternatif durum bileşik simetri yapısının genel bir hali olan veride küreselliğin (sphericity) olmasıdır.[20] Küresellik varsayımında ardışık ölçümler arasındaki farkların varyanslarının aynı olduğu kabul edilir. Küresellik farklı yollarla tanımlanabilir;[17] Küresellik varsayımı altında her bir j, j' değeri için $Var(y_{ij} - y_{ij'})$ değeri sabittir.

1. Küresellik varsayımı altında küresellik katsayısı $\boldsymbol{\varepsilon}$ değeri 1 olmalıdır. ε değeri,

$$\varepsilon = \frac{t^2(\bar{\sigma}_{ii} - \bar{\sigma}_{..})^2}{(t-1)(G - 2t\sum \bar{\sigma}_{i.}^2 + t^2\bar{\sigma}_{..}^2)} \tag{6}$$

Burada t tekrar sayısı, $\bar{\sigma}_{ii}$ **Σ** varyans-kovaryans matrisinin köşegen elemanlarının ortalaması, $\bar{\sigma}_{..}$ **Σ** varyans-kovaryans matrisinin tüm elemanlarının ortalaması, $\bar{\sigma}_{i.}$ **Σ** varyans-kovaryans matrsinin i. satırındaki elemanların ortalaması, G **Σ** varyans-kovaryans matrisinin tüm elemanlarının karesinin toplamıdır.[21]

Bileşik simetri sağlandığında, $Var(y_{ij})$ ve Cov $(y_{ij}, y_{ij'})$ tüm i ve j 'ler için sabit olur. Dolayısıyla, $Var(y_{ij} - y_{ij'}) = Var(y_{ij}) + Var(y_{ij'}) - 2\,Cov(y_{ij}, y_{ij'})$ olduğu için $Var(y_{ij} - y_{ij'})$ tüm j,j' için sabittir koşulu sağlanır.[22]

Bileşik simetri, küreselliğin daha özel bir halidir.[17] Bileşik simetride küreselliğin ilk maddesi yani farkların varyansının eşitliği matematiksel olarak sağlanır. Küresellik bileşik simetrinin daha az kısıtlayıcı formudur. Bileşik simetri ölçümler arasındaki kovaryansla ilgilenirken, küresellik ölçümler arasındaki farkın varyansı ile ilgilenir.[18]

Bileşik simetri ve Küresellik varsayımları tekrar sayısının ikiden fazla olması durumunda geçerlidir. Bileşik simetri varsayımının sağlanmaması küresellik varsayımının da sağlanmadığı anlamına gelmemektedir.[5]

Rouanet and Lépine küresellik varsayımının olmadığı durumda F değerinin geçerliliği ile ilgili detaylı bir çalışma yapmıştır. Küresellik olmadığı durumlarda F değerinin düzeltme yapmadan kullanılması halinde testin güç kaybı yaşadığını belirtmiştir.[23]

2.3.2. Mauchly Küresellik Testi

Mauchly (1940) küreselliği test etmek için olabilirlik oranını kullanarak bir test geliştirmiştir.[24] Mauchly test, durumlar arasındaki farkların varyansının eşitliğini test eder.[24] Mauchly testinde test istatistiği şöyle tanımlanır:

$$W = \frac{|S^*|}{[Tr(S^*)/t]^t} \tag{7}$$

Burada S^* p-değişkenli normal dağılımın kovaryans matrisinin (Σ^*) örneklem tahminidir ve test istatistiği $\chi^2(\frac{1}{2}t(t+1))$ dağılımı gösterir.[20]

Bu test istatistiği popülasyon değerleri özdeğerleri λ_i (i=1,2,…,p) olan bir Σ popülasyon kovaryans matrisinde hareketle şöyle de yazılabilir:

$$W = \frac{\prod_1^t \lambda_i}{\left(\sum_1^p \lambda_i / t\right)^t}$$

Test örneklem genişliğinin küçük olması durumunda, Tip 2 hatanın artmasına yol açtığından çok güçlü bir test değildir. Aynı zamanda normallikten sapmalarda oldukça duyarlıdır.[7]

2.3.3. John, Suguira ve Nagao Küresellik Testi

Küreselliğin testi için başvurulan bir diğer test ise John, Nagao & Suguira testidir. Suguira (1972) W değeri yerine V değerini kullanmayı önermiştir:

$$V = \frac{\left(\sum_{j=1}^{t-1} \lambda_j\right)^2}{\sum_{j=1}^{t-1} \lambda_j^2}$$

Bu değeri $\chi_V^2 = \frac{1}{2}n(t-1)^2\left(V - \frac{1}{t-1}\right)$'ye dönüştürerek iyi bir yaklaşım öne sürmüştür. χ_V^2 serbestlik derecesi $\frac{t(t-1)}{2} - 1$ olan χ^2 dağılımlıdır. Her ne kadar test istatistiği Suguiara'nın önerisi gibi görülse de aynı zaman diliminde aynı öneri farklı yerlerde John ve Nagao tarafından da sunulmuştur. Bu sebeple istatistik için üç isim birlikte verilir.[20] Cornell, Young, Seaman ve Kirk (1992)'e göre küreselliğin testi için en iyi test John, Nagao ve Suguira V testidir.[22]

2.3.4. Box Küresellik Katsayısı

Box (1954) küresellik katsayısını tanımlamış ve ε ile göstermiştir. ε popülasyon kovaryans matrisinden elde edilir. 0 ile 1 arasında değer alan indeks, veriler tam bir küre olduğunda 1 değerini göstermektedir. t tekrar ölçüm sayısı olmak üzere, txt kovaryans matrisinin elemanları $\zeta_{a,a'}$ olarak alındığında

$$\varepsilon = \frac{\left(\sum_a \zeta_{a,a'}\right)^2}{(t-1)\sum_{a,a'} {\zeta_{a,a'}}^2}$$

olarak elde edilir.[7]

Tekrarlı Ölçümler ANOVA için varyans varsayımları sağlanmadığında Box küresellik katsayısının ε'un örneklem tahmini kullanılarak F değerinin düzeltilmesi önerilir. Bu ε değeri düşük olduğunda iyi bir yöntemdir ancak ε değerinin düşük olmadığı durumda düzeltme önemli ölçüde yanlıdır.[25]

2.3.5. Küresellik Sağlanmadığı Durumda Başvurulan Yöntemler

Küresellik sağlanmadığı durumda sık başvurulan yöntem serbestlik derecesi değerlerinin düzeltilmesidir. Bu düzeltme küresellik katsayısı değerinin serbestlik dereceleri ile çarpımı ile yapılır. Bu durumda F istatistiği,

$$F_{\varepsilon(t-1),\varepsilon(t-1)(n-1)}$$

dağılımına sahiptir. Burada $\mathcal{E}$ değeri Box küresellik indeksidir ve Σ kovaryans matrisinin bir fonksiyonudur. Bu değer için değer aralığı $1/(t-1) \leq \mathcal{E} \leq 1$ şeklinde verilebilir.[7]

Küresellik katsayısı farklı yöntemler kullanılarak tahmin edilebilir:[18]

1) Alt sınır tahmini (Lower Bound Estimate)
2) Greenhouse ve Geisser tahmini
3) Huynh ve Feldt tahmini

2.3.5.1. Alt Sınır Tahmini

Küreselliğin sağlanmadığı durumlarda kullanılan düzeltme yöntemlerinden biri Alt Sınır Düzeltmesi (Lower Bound Correction)'dir. Bu düzeltmede Tip 1 hatayı azaltmak için daha büyük bir F tablo değeri kullanılmaktadır. Bu sebeple oldukça tutucu bir düzeltmedir. Burada $\mathcal{E}$ değeri t tekrar sayısı olmak üzere 1/(t-1) ile tahmin edilir. Dolayısıyla serbestlik dereceleri $df_A = 1$ ve $df_{AxS} = (n-1)$ alınır, $F_{1,(n-1)}$. Bu yaklaşım aşırı düzeltme yaptığı için Tip 2 hataya neden olmaktadır.[26]

2.3.5.2. Greenhouse ve Geisser Düzeltmesi

Box'un önermiş olduğu, F istatistiğinin serbestlik dereceleri $\upsilon_1 = \varepsilon(t-1)$ ve $\upsilon_2 = \varepsilon(t-1)(n-1)$ ifadelerinde verilen ε küresellik katsayısı popülasyon kovaryans matrisi bilindiğinde geçerli olan bir düzeltmedir. Ancak bu matris genellikle bilinmez. Bunun yerine örneklem kovaryans matrisinden popülasyon kovaryans matrisinin tahminini elde etmek gerekir. Bu amaçla Greenhouse-Geisser (1959) örneklem kovaryans matrisinden popülasyon kovaryans matris tahmini önermiştir. Bu tahminden hareketle küresellik katsayısını $\widehat{\mathcal{E}}$ olarak tahmin etmiştir.[7]

Popülasyon kovaryans matrisinin tahmini için şu tanımlamalar yapılmıştır: α ve α' tekrar değerleri arasındaki kovaryansın tahmin edicisini $s_{\alpha\alpha'}$ gösterilirse, $\bar{s}_{\alpha.}$ α tekrarı için diğer tekrarlarla arasında olan tüm kovaryansların ortalaması ve $\bar{s}_{..}$ kovaryans tablosunun ortalaması olmak üzere, popülasyonun kovaryans matrisinin her bir eleman tahmini

$$S_{\alpha\alpha\prime} = (s_{\alpha\alpha'} - \bar{s}_{..}) - \left(\bar{s}_{\alpha,.} - \bar{s}_{..}\right) - \left(\bar{s}_{\alpha',.} - \bar{s}_{..}\right) = s_{\alpha\alpha'} - \bar{s}_{\alpha,.} - \bar{s}_{\alpha,.} + \bar{s}_{..}$$

olarak elde edilir. Buradan küresellik katsayısı

$$\hat{\varepsilon} = \frac{\left(\sum_{\alpha} S_{\alpha a}\right)^2}{(t-1)\sum_{\alpha\alpha'} S^2_{\alpha\alpha'}}$$

olarak elde edilir.[22] Bu tahmin ($\hat{\varepsilon}$) Box'ın küresellik katsayısının maksimum olabilirlik tahminidir.[1]

Box küresellik katsayısının kovaryans matrisinin özdeğerleri ile de ilişkisi vardır. Bilindiği üzere kovaryans matrisi pozitif yarı-tanımlı (positive semi-definite) matris olduğundan, tüm özdeğerleri 0 veya pozitif değerlidir. Bu kovaryans matrisinin i. özdeğeri λ_i olmak üzere, eğer küresellik varsa tüm λ_i değerleri sabit ve aynı değerdir. Buradan hareketle küresellik katsayısı şu şekilde ifade edilebilir:

$$\varepsilon = \frac{(\sum_{i=1}^{t-1} \lambda_i)^2}{(t-1)\sum_{i=1}^{t-1} {\lambda_i}^2} = \frac{1}{(t-1)} V$$

Burada verilen V John, Suguira ve Nagao testinde verilen V ile aynıdır. Greenhouse-Geisser Box'ın ε değerinin [1/(t-1),1] kapalı aralığında olduğunu göstermiştir. Küresellik olması halinde $\lambda_i = \lambda$ olacağından

$$\varepsilon = \frac{\left((t-1)\lambda\right)^2}{(t-1)\left((t-1)\lambda^2\right)} = 1$$

olur. Küresellikte ayrılış maksimum olduğunda biri dışında tüm özdeğerler sıfıra eşit olur. Sonuç olarak

$$\varepsilon = \frac{(\lambda)^2}{(t-1)(\lambda^2)} = \frac{1}{(t-1)}$$

Greenhouse-Geisser $\hat{\varepsilon}$ düzeltmesi tutucu bir düzeltmedir. Dolayısıyla Tip II hata oranı yüksek çıkmaktadır. Ayrıca örneklem büyüklüğünün tekrar sayısından az olduğu durumlarda yanlı olduğu bilinmektedir. Bu yanlılık küresellikten sapma olduğu durumlarda maksimum değerindedir.[27]

2.3.5.3. Huynh ve Feldt Düzeltmesi

Huynh ve Feldt (1976), Greenhouse-Geisser düzeltmesine göre daha iyi (daha güçlü) bir yaklaşım öne sürmüştür.[22] Bu düzeltmede Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılır. Huynh ve Feldt

$$\tilde{\varepsilon} = \frac{n(t-1)\hat{\varepsilon} - 2}{(t-1)[n-1-(t-1)\hat{\varepsilon}]}$$

olarak tahmin ediciyi tanımlamıştır.[22]

ε [1/(t-1),1] aralığında olması gerekirken Huynh&Feldt ($\tilde{\varepsilon}$) düzeltmesi bu aralığın dışında olabilir. ($\tilde{\varepsilon}$) değeri birden büyük olduğunda, tüm hesaplamalarda 1 değeri kullanılır ve bu değer düzeltilmez.[1]

Huynh&Feldt ($\tilde{\varepsilon}$) düzeltmesi, n, t ve $\hat{\varepsilon}$ değerlerinin bir fonksiyonudur. Huynh (1978), Rogan, Kesselman ve Mendoza (1979), küresel matrisler için $\tilde{\varepsilon}$ nın $\hat{\varepsilon}$ ya göre Tip I hata düzeyinin istenen düzeye daha yakın değerler verdiğini göstermişlerdir. Küresellikten orta ve şiddetli ayrılışlar için (ε≤0.85), $\hat{\varepsilon}$ liberal bir Tip I hata düzeyi vermektedir.[27]

Huynh&Feldt ($\tilde{\varepsilon}$) düzeltmesi Greenhouse-Geisser tahmin edicisi $\hat{\varepsilon}$' ya göre daha az yanlıdır. $\tilde{\varepsilon} \geq \hat{\varepsilon}$ şeklinde gösterilebilir. $\varepsilon < 0.75$ olduğunda $\hat{\varepsilon}$ daha iyi sonuç verirken $\varepsilon > 0.75$ olduğunda $\check{\varepsilon}$ daha iyi sonuç vermektedir.[7]

2.3.5.4. Diğer Düzeltmeler

Bilinen bu yaklaşımların dışında başvurulan alternatif serbestlik düzeltmesi yöntemleri de literatürde önerilmiştir. Alternatif bu yaklaşımlar, tekrarlı ölçümleri karma model yaklaşımı ile analiz edilmesinde kullanılmakta ve karma model için paydadaki serbestlik derecesinin düzeltilmesini önermektedir. Bu yaklaşımlar; Containment yaklaşımı, Satterthwaite yaklaşımı ve Kenward-Roger yaklaşımıdır.

Containment yöntemi, sabit ve rasgele etkiler içeren bir tasarımda, tasarım matrisi X'in rankını, serbestlik derecesi için olabilecek en küçük değer olarak seçer. Bu seçim, dengeli tasarımlar için uygun, orta derecede dengesiz tasarımlar için yeterli olabilir.[28]

Satterthwaite yaklaşımında serbestlik derecesi parametre tahminindeki varyansın bir fonksiyonu olarak hesaplanır.[28]

Kenward-Roger küçük örneklemler için ölçeklendirilmiş bir Wald istatistiği öne sürmüştür. Satterthwaite yaklaşımında önerilen F dağılımından hareketle Wald istatistiği için serbestlik derecesini tahmin eder.[28]

2.4. Testlerin Karşılaştırılması

Çok değişkenli testler Tip 1 hatayı kontrol etse de her zaman en güçlü test istatistiği değildir. Tekrarlı ölçümler ANOVA yaklaşımının kovaryans yapısı üzerindeki varsayımları sağlandığında çok değişkenli testlere göre daha güçlü bir testtir.[5] Ancak Noe'ye (1976) göre küresellikten sapma arttıkça tekrarlı ölçümler ANOVA testi daha liberal bir test olmaktadır. Küresellik olmadığında bu yaklaşım için Tip I hata düzeyi %10 düzeylerine ulaşmaktadır.

Veride küresellik varsayımı sağlanmıyorsa düzeltilmiş F testleri kullanılır. Ancak, bu tek değişkenli testler dikkatlice yorumlanmalıdır. Bu durumda alternatif olarak çok değişkenli testler de tercih edilebilir.

Tek değişkenli testlerin varsayımları çok katı olduğundan çok değişkenli tekrarlı ölçümler ANOVA kullanılabilir. Bu durumda kovaryansla ilgili bir varsayım olmadığından model daha karmaşıktır.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin farklı sonuçlar vermesi durumunda küresellik varsayımı gerektirmemesi nedeniyle çok değişkenli prosedüre güvenmek daha sağlıklıdır. Ancak, küçük örneklemler için dikkatli davranılmalıdır. Bu durumda, çok değişkenli yaklaşımda hata için serbestlik derecesinin sayısı azaldıkça çok değişkenli analizde anlamlı olan etkilerin belirlenmesinde başarısız olunabilir. Küresellik varsayımı sağlandığında, tek değişkenli yaklaşım, daha küçük Tip 2 hata oranı olduğundan, daha yüksek güce sahiptir. Ancak uygulamada küresellik varsayımının nadiren sağlandığı göz önünde bulundurulursa, örneklem büyüklüğünün yeterince büyük olması koşuluyla çok değişkenli yaklaşım tercih edilir.[1]

Tekrarlı ölçümlerde varsayımların sağlanması durumunda, tek değişkenli yaklaşımda örneklem sayısının, çok değişkenli yaklaşımdaki örneklem sayısından biraz daha az olması durumunda, her iki yaklaşımdan da elde edilen güç eşittir.[9] Grup karşılaştırması halinde, gruplardaki gözlem sayıları birbirine eşit ve kayıp gözlem içermeyen veri setiyle yapılan çalışmalarda her iki yaklaşımın da kullanımı çoğu kez uygun olabilmektedir.[9] Örneklem büyüklüğünün küçük olduğu durumda tek değişkenli yöntem daha uygundur.[9]

Normal dağılım sağlanmadığında ve örneklem büyüklüğü yeterince geniş olmadığında çok değişkenli analizlerden elde edilen güç değeri (son derece) olumsuz etkilenmektedir.[29]

Tek değişkenli yaklaşım, bazı seçili durumlarda, çoklu sıfır hipotezleri tekrarlı ölçü tasarımlarında test etmek için, çok değişkenli yaklaşıma tercih edilir. Özellikle, örneklem büyüklüğü (n) tekrar sayısına (t) göre küçük olduğunda, çok değişkenli yaklaşımın gücü düşer (Davidson, 1972). Bu nedenle, tek değişkenli yaklaşım, küçük örneklem büyüklüğüne sahip verilerin analizinde uygulanabilir tek yöntem olabilir.[12]

Her ne kadar küresellik varsayımı ihlallerine karşı serbestlik derecesi düzeltilmiş tek değişkenli yaklaşımlar önerilmiş olsa da, bu yaklaşımlar yeterince dayanıklı değildir. Box, kovaryans matrisinin küresellikten ayrılma derecesinin artmasına bağlı olarak düzeltilmiş tek değişkenli yaklaşımın dayanıklılığın azaldığını belirtmiştir.[12]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında tekrarlı ölçüm verilerinin analiz yöntemlerini incelemek için Anestezi alanından elde edilen gerçek veri seti kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan veri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı hastalarında yapılan bir tez çalışmasının verilerin bir alt grubudur.[30] Bu tez çalışmasında farklı anestezi yöntemlerinin sevofluran tüketimi üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Çalışmada hastaların birçok özelliği (sistolik ve diyastolik arter basıncı, kalp atım hızı, periferik arteriyel oksijen satürasyonu, sevofluran, desfluran, end tidal sevofluran ve end tidal desfluran konsantrasyonları, BİS değerleri, frekans alanı) kaydedilmiş ve çalışma grupları (iki farklı anestezi yöntemi uygulaması) üzerinden incelenmiştir. Bu tez çalışmasında ilgili verinin sadece Sistolik arter basıncı ve frekans alanı ölçümleri ele alınmıştır. Çalışmaya iki grupta 60 hasta olmasına rağmen 13 farklı zamanda yapılan takip ölçümlerinin tümüne sahip olan sadece 34 hasta bulunmaktadır. Hasta sayısındaki azalma, hastaların operasyon sürelerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle tüm zaman değerlerine sahip 34 hasta ile analiz yapılabilmiştir.

Çalışmada kullanılan analiz yaklaşımların temel varsayımı olan normal dağılım varsayımını incelemede Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Bu aşamadan sonra verideki zamana bağlı değişimin incelemesinde çok değişkenli varyans analizi ve tekrarlı ölçüm varyans analizi teknikleri kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler varyans analizinin önemli varsayımı olan küresellik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Mauchly testi ile test edilmiştir. Küreselliğin sağlanmadığı durumlarda serbestlik derecesi düzeltmesi yaklaşımları (Greenhouse&Geisser, Hyunn Feldt) kullanılmıştır.

Analiz yöntemlerinin üstünlük ve eksikliklerini incelemede hasta sayısının yetersiz olabileceği düşüncesiyle tekrar sayısı 13 yerine 8'e düşürülerek hasta sayısı artırılmıştır. Bu sayede yöntemler üzerindeki örneklem büyüklüğü etkisi incelenmeye çalışılmıştır.

Verilerin elde edildiği Anestezi çalışmasında iki gruptaki değişimler incelenmiştir. Bu tez çalışmasında da ölçümler üzerinde grup etkisi olabileceği düşünüldüğünde gruplardaki değişimin benzer olup olmadığı profil analizi ile incelenmiştir.

Tekrarlı ölçümler varyans analizi ve çok değişkenli varyans analizi yaklaşımlarındaki normal dağılım varsayım ihlalinin etkisini incelemek amacıyla normal dağılmayan bir veride (frekans alanı ölçümü) yaklaşımların sonuçları incelenmiştir. Ayrıca normal dağılmayan bu verinin analizinde Friedman testi kullanılarak zaman içinde değişimin olup olmadığı incelenmiştir.

Son olarak küresellik varsayımının sağlanmadığı ve serbestlik derecesi düzeltmesi kullanılması gerektiği bir durumda, ortaya çıkabilecek çelişkili sonuçlar ilgili çözüm olarak önerilen alternatif bir yaklaşım hipotetik bir veri seti üzerinde tartışılmıştır.

Tüm analizlerde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu başlık altında, anestezi alanında yapılan bir tez çalışmasından elde edilen verilerinin bir kısmı kullanılarak yapılan tekrarlı ölçümler analizinin adımları detaylı olarak incelenmiştir.[31] Daha önceden de belirtildiği üzere verilerin alındığı bu tez çalışmasında operasyon sırasında tekrarlı ölçümler yapılmıştır. Bu tekrarlı ölçümlerden Sistolik Arter Basıncı (SAB) ve Frekans alanı ölçümlerinin zaman içindeki değişimini incelemede tekrarlı ölçümler analizi yapılmıştır.

4.1. Normallik Varsayımının Kontrolü

Tekrarlı ölçümler analizinin varsayımlarından biri olan normallik varsayımı incelenmiş ve SAB ölçümünün normallik kontrolü Shapiro-Wilk Testi ile yapılmış ve tüm zamanlarda normal dağıldığı Çizelge 4.1'den görülmektedir.

Çizelge 4.1. Sistolik Arter Basıncı (SAB) için Shapiro-Wilk Normallik testi sonuçları

Ölçüm	**p**
İndüksiyon öncesi	0,334
İndüksiyon sonrası	0,332
Entübasyon sonrası	0,101
İnsizyon 2dk öncesi	0,178
İnsizyon	0,147
İnsizyon sonrası 2dk	0,563
İnsizyon sonrası 5dk	0,165
İnsizyon sonrası 15dk	0,648
İnsizyon sonrası 30dk	0,374
İnsizyon sonrası 45dk	0,303
İnsizyon sonrası 60dk	0,249
Cerrahi bitimi	0,674
Ekstübasyon sonrası uyanıklık	0,080

4.2. Zaman İçindeki Değişimin İncelenmesi

4.2.1. Küreselliğin İncelenmesi

Tüm ölçüm zamanlarını içeren SAB ölçümlerinin takip ölçümleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler Çizelge 4.2'de verilmiştir. Bu değerlerden hareketle ortalamaların zaman içinde rakamsal olarak değiştikleri görülmektedir. Ancak bu değişimin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu takip eden istatistikler ile belirlenecektir.

Çizelge 4.2. Sistolik Arter Basıncı (SAB) için tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	Std. Sapma	N
İndüksiyon öncesi	108,00	15,769	34
İndüksiyon sonrası	102,06	11,513	34
Entübasyon sonrası	105,06	12,173	34
İnsizyon 2dk öncesi	100,85	9,487	34
İnsizyon	103,06	10,731	34
İnsizyon sonrası 2dk	106,06	12,068	34
İnsizyon sonrası 5dk	104,26	11,887	34
İnsizyon sonrası 15dk	101,74	12,645	34
İnsizyon sonrası 30dk	102,76	13,143	34
İnsizyon sonrası 45dk	102,76	12,676	34
İnsizyon sonrası 60dk	101,50	12,396	34
Cerrahi bitimi	102,79	12,311	34
Ekstübasyon sonrası uyanıklık	118,41	11,904	34

Zaman içindeki değişimin incelemesinde kullanılacak olan tekrarlı ölçümler analizinin ikinci varsayımı olan küreselliğin incelenmesinde Mauchly test sonucu Çizelge 4.3'te verilmiştir. Buna göre SAB ölçümü için küreselliğin sağlanmadığı gözlenmektedir ($p<0.001$).

Çizelge 4.3. SAB ölçümü için Küresellik testi sonuçları

	Mauchly's W	Ki Kare Değeri	Sd	p	Epsilon (Küresellik değeri tahmini)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Alt Sınır (Lower-bound)
SAB	0,003	165,033	77	<0,001	0,472	0,582	0,083

Sd: serbestlik derecesi

Küreselliğin olmadığı durumda tekrarlı ölçümler varyans analizinde kullanılan serbestlik derecesinin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu düzeltme küresellik değerinin tahmini kullanılarak yapılmaktadır. Tahmin değeri için alt sınır (Lower bound) 1'in tekrarlı ölçüm sayısının bir eksiğine bölünmesi ile elde edilir. Yani, bu örnekte tekrar sayısı k=13 olduğundan alt sınır 1/(k-1) ile hesaplanarak 1/(13-1) = 0,083 olduğu görülür. Küresellik tahmini için daha doğru bir değeri Greenhouse-Geiser yöntemi vermektedir. Çizelge 4.3'ten de görüldüğü üzere bu yöntemle elde edilen tahmin değeri 0,472'dir. Bu değere bakılarak da verinin küreselliği sağlayıp sağlamadığı anlaşılabilir. Buna göre bu değerin alt sınır değeri olan 0,083 değerine uzaklığı (0,472-0,083=0,389),

üst sınır değeri olan 1 değerine uzaklığından (1-0,472=0,528) daha az olduğu için verinin küresellikten saptığı söylenebilir.

Çizelge 4.4. SAB ölçümü için tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu

SAB	Tip III Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Küresellik varsayıldığında	8685,17	12	723,76	9,142	<0,001
Greenhouse-Geisser düzeltmesi	8685,17	5,669	1532,11	9,142	<0,001
Huynh-Feldt düzeltmesi	8685,17	6,979	1244,51	9,142	<0,001
Alt Sınır düzeltmesi	8685,17	1,000	8685,17	9,142	0,005

Sd: serbestlik derecesi

Küreselliğin olmadığı bu veri seti için, tekrarlı ölçümler varyans analizinde kullanılan serbestlik derecesini düzeltmede Greenhouse-Geisser veya Huynh&Feldt düzeltmelerine başvurulur. Bu nokta uygun yöntemin belirlenmesinde, küresellik tahmini dikkate alınır ve bu değer 0.75'ten büyük olduğunda Huynh&Feldt düzeltmesi tercih edilirken 0.75'ten küçük olduğunda Greenhouse-Geisser düzeltmesi tercih edilir. Çizelge 4.3'te verilen SAB ölçümü için küresellik değeri tahminin 0.75'ten küçük olduğu görülmektedir. Bu sebeple Greenhouse-Geisser düzeltmesi tercih edilir. Çizelge 4.4'teki Greenhouse-Geisser düzeltmesi sonucuna göre zaman içinde ortalamaların değişmekte olduğu görülmüş ve bu değişim ilerleyen analizlerle ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Çizelge 4.5. SAB ortalamalarının çok değişkenli analiz ile karşılaştırma sonuçları

	Değer	F	Sd1	Sd2	p
Pillai's trace	0,791	6,934	12	22	<0,001
Wilks' lambda	0,209	6,934	12	22	<0,001
Hotelling's trace	3,782	6,934	12	22	<0,001
Roy's largest root	3,782	6,934	12	22	<0,001

Sd1: Sıfır hipotez için serbestlik derecesi, Sd2: Hata için serbestlik derecesi

Çizelge 4.5'te verilen sonuçlar gruplar arası tek yönlü varyans analizine benzer şekilde değerlendirilebilir. Çizelgede SAB ölçümü için kareler toplamı görülmektedir. Bu değer toplam değişimin ne kadarının deneysel etki ile açıklandığını göstermektedir.

Burada 8685.17 değeri varyans analizi modelinin kareler toplamını göstermektedir. Hata terimi tekrarlı ölçüm değişkenleri durumlarında açıklanamayan değişimleri ifade etmektedir. F değeri 9.142 olup serbestlik derecesi Greenhouse-Geisser düzeltmesine göre 5,669 olarak elde edilmiştir. Bu durumda F değerinin anlamlılık değeri <0,001 elde edilmiştir. Bu değere göre SAB ölçümleri arasında anlamlı bir fark olduğu söylenebilir. Ancak hangi değişkenlerin farklı olduğu bu çizelgeden belirlenememektedir.

Çizelge 4.6. SAB ölçümü için ardışık ölçümler karşılaştırma tablosu

SAB	Type III Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Seviye 1 vs. Seviye 2	1200,118	1	1200,118	3,900	0,057
Seviye 2 vs. Seviye 3	306,000	1	306,000	2,589	0,117
Seviye 3 vs. Seviye 4	601,441	1	601,441	5,717	**0,023**
Seviye 4 vs. Seviye 5	165,441	1	165,441	2,148	0,152
Seviye 5 vs. Seviye 6	306,000	1	306,000	4,304	**0,046**
Seviye 6 vs. Seviye 7	109,441	1	109,441	2,645	0,113
Seviye 7 vs. Seviye 8	217,529	1	217,529	3,057	0,090
Seviye 8 vs. Seviye 9	36,029	1	36,029	0,517	0,477
Seviye 9 vs. Seviye 10	0,000	1	0,000	0,000	1,000
Seviye 10 vs. Seviye 11	54,382	1	54,382	0,982	0,329
Seviye 11 vs. Seviye 12	56,941	1	56,941	0,645	0,428
Seviye 12 vs. Seviye 13	8292,971	1	8292,971	63,349	**<0,001**

Sd: serbestlik derecesi

Çizelge 4.6'da tüm ardışık ölçüm karşılaştırmaları sırasıyla verilmiştir. Tablodan SAB entübasyon sonrası ve insizyon 2 dk öncesi (p=0,023), insizyon ve insizyon sonrası 2 dk (p=0,046), cerrahi bitimi ve entübasyon sonrası uyanıklık arasında (p<0,001) anlamlı fark olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.7. SAB ölçümü için ikili karşılaştırmalar tablosu – sadece anlamlı bulunan karşılaştırmalar

SAB ölçüm zamanı	SAB ölçüm zamanı	Ortalama Farkı	Std. Hata	p	Fark için 95% güven aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
2	13	-16,353*	2,740	<0,001	-26,687	-6,019
3	13	-13,353*	2,900	0,005	-24,290	-2,416
4	13	-17,559*	2,295	<0,001	-26,214	-8,903
5	13	-15,353*	2,220	<0,001	-23,726	-6,979
6	13	-12,353*	2,062	<0,001	-20,130	-4,576
7	13	-14,147*	2,028	<0,001	-21,796	-6,498
8	13	-16,676*	1,826	<0,001	-23,561	-9,792
9	13	-15,647*	2,049	<0,001	-23,373	-7,921
10	13	-15,647*	1,924	<0,001	-22,901	-8,393
11	13	-16,912*	2,083	<0,001	-24,767	-9,056
12	13	-15,618*	1,962	<0,001	-23,017	-8,218

Çizelge 4.7'de ölçüm zamanı ortalamaları arasındaki fark, standart hata, p değeri ve ortalamalar arası fark için güven aralığı gösterilmektedir. Çizelgede Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre sadece anlamlı farklılık görülenler gösterilmiştir. SAB ekstübasyon sonrası uyanıklık SAB indikasyon öncesi hariç diğer tüm değişkenlerle farklılık göstermektedir.

4.2.2. Tam Veri (Complete Case) Analizi

İlk bölümdeki analizlerde, çalışmada 60 hasta olmasına rağmen, tüm ölçüm zamanlarına sahip olan 34 hasta kullanılmıştır. Bu durumda başta kabul edilen beklenen güç düzeyini düşürmektedir. Bu sebeple 60 hastanın tümünde ölçümün olduğu 8 ölçüm dikkate alınarak tekrar analiz yapılmıştır. Eksik veri içeren insizyon sonrası 30 dk, insizyon sonrası 45 dk ve insizyon sonrası 60 dk çıkartılarak elde edilen 60 hastanın tanımlayıcı istatistikleri Çizelge 4.8'de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Sistolik Arter Basıncı (SAB) için tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	**Std. Sapma**	**N**
İndüksiyon öncesi	106,77	13,952	60
İndüksiyon sonrası	100,33	11,016	60
Entübasyon sonrası	106,70	14,818	60
İnsizyon 2dk öncesi	101,30	11,283	60
İnsizyon	102,80	11,909	60
İnsizyon sonrası 2dk	106,17	12,962	60
İnsizyon sonrası 5dk	104,38	12,976	60
İnsizyon sonrası 15dk	101,87	12,756	60

Tam veri ile yapılan tekrarlı ölçümler analizine göre küresellik incelemesi yapılmış ve sonuçları Çizelge 4.9'da sunulmuştur. Çizelgeden de görüldüğü üzere SAB ölçümü için eksik veriler çıkartılarak elde edilen sonuçlardan da küreselliğin sağlanmadığı görülmektedir (p=0,001).

Çizelge 4.9. SAB ölçümü için Küresellik testi sonuçları

	Mauchly's W	**Ki Kare Değeri**	**Sd**	**p**	**Epsilon (Küresellik değeri tahmini)**		
					Greenhouse -Geisser	**Huynh-Feldt**	**Alt sınır**
SAB	0,115	121,996	27	<0,001	0,630	0,687	0,143

Sd: Serbestlik Derecesi

Küreselliğin sağlanmadığı görüldüğü için küresellik değeri tahmininden hareketle Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılarak zaman içindeki değişim incelenebilir. Bu düzeltmeyi de içeren tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu Çizelge 4.10'da verilmiştir. Bu tabloya göre tam verilerle yapılan analizler sonucunda da yine SAB değerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde zaman içinde değiştiği görülmektedir (p<0,001).

Çizelge 4.10. SAB ölçümü için tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu

	Type III Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Küresellik varsayıldığında	2769,431	7	395,633	4,335	<0,001
Greenhouse-Geisser	2769,431	4,407	628,410	4,335	0,001
Huynh-Feldt	2769,431	4,807	576,137	4,335	0,001
Alt Sınır	2769,431	1,000	2769,431	4,335	0,042

Sd: Serbestlik Derecesi

Tam veriler kullanılarak elde edilen çok değişkenli analiz sonuçları Çizelge 4.11' de verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre zaman içinde ortalamaların değiştiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Çizelge 4.11. SAB ortalamalarının çok değişkenli analiz ile karşılaştırma sonuçları

	Değer	F	Sd1	Sd2	p
Pillai's Trace	0,365	4,344	7,000	53,000	0,001
Wilks' Lambda	0,635	4,344	7,000	53,000	0,001
Hotelling's Trace	0,574	4,344	7,000	53,000	0,001
Roy's Largest Root	0,574	4,344	7,000	53,000	0,001

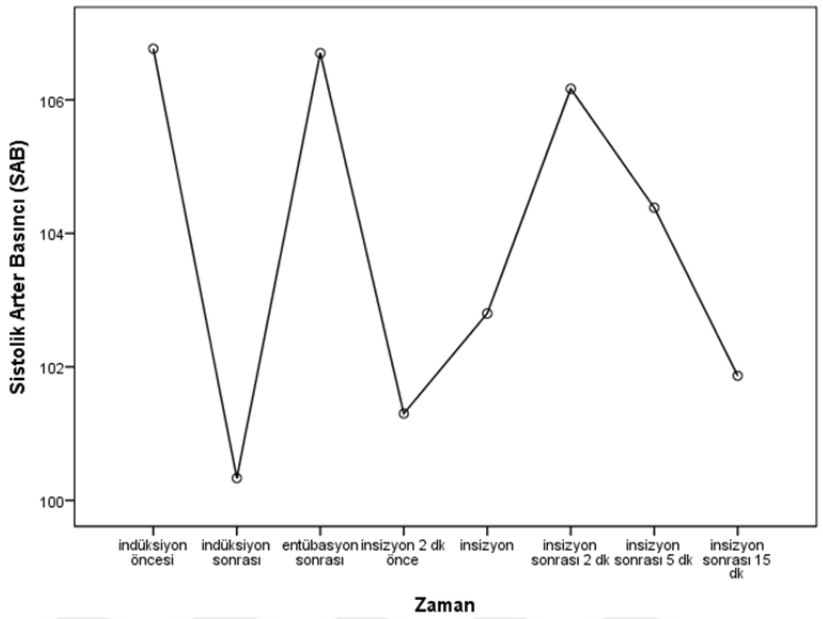
Sd1: Sıfır hipotezi için serbestlik derecesi, Sd2: Hata için serbestlik derecesi

Çizelge 4.12' den farklılığın ikinci ve dördüncü, dördüncü ve altıncı, altıncı ve sekizinci zamanlar arasında olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.12. SAB ölçümü için ikili karşılaştırmalar tablosu – sadece anlamlı bulunan karşılaştırmalar

SAB ölçüm zamanı	SAB ölçüm zamanı	Ortalama Farkı	Std. Hata	p	Fark için 95% güven aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
2	4	-16,353*	-6,367	1,880	**0,035**	-12,519
4	6	-13,353*	-4,867	1.450	**0,039**	-9,613
6	8	-17,559*	4,300	1,100	**0,007**	0,700

SAB ölçümünün zaman içindeki değişimi Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. SAB ölçümün zaman içindeki değişimi

4.3. Zaman İçindeki Değişimin Gruplar Arasında Karşılaştırması (Gruplarda Profil Analizi)

Tekrarlı ölçümler analizi bir grupta zaman içindeki değişimin incelenmesi amacıyla yapılabildiği gibi farklı gruplardaki zaman içindeki değişimin benzer olup olmadığının araştırılması (gruplarda profil analizi) amacıyla da kullanılabilir. Bu veri setinde iki çalışma grubu (deney ve kontrol) olduğu için iki grupta zaman içindeki değişimin benzer olup olmadığına bakılabilir. Bu amaçla tekrarlı ölçümler analizi grup değişkeni de dikkate alınarak tekrarlanmıştır.

Çizelge 4.13. SAB ölçümü için gruplar içinde Küresellik testi sonuçları

	Mauchly's W	Ki Kare Değeri	Sd	p	Epsilon (Küresellik değeri tahmini)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Alt Sınır
SAB	0,147	106,184	27	<0,001	0,669	0,748	0,143

Sd: Serbestlik Derecesi

Çizelge 4.13'e bakıldığında SAB değeri için gruplar içinde de küreselliğin sağlanmadığı görülmektedir (p<0,001). Epsilon tahmin değerlerinden hareketle Greenhouse-Geisser düzeltmesinin kullanılabileceği görülmüştür.

Çizelge 4.14. SAB ölçümü için gruplar içinde tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu

Etki	Test	Type III Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	p
Zaman içindeki değişim	Küresellik varsayıldığında	2769,431	7	395,633	4,655	<0,001
	Greenhouse-Geisser	2769,431	4,683	591,328	4,655	0,001
	Huynh-Feldt	2769,431	5,233	529,227	4,655	<0,001
	Alt Sınır	2769,431	1,000	2769,431	4,655	0,035
Gruplardaki zaman içindeki değişim	Küresellik varsayıldığında	3181,865	7	454,552	5,348	<0,001
	Greenhouse-Geisser	3181,865	4,683	679,391	5,348	<0,001
	Huynh-Feldt	3181,865	5,233	608,041	5,348	<0,001
	Alt Sınır	3181,865	1,000	3181,865	5,348	0,024

Sd: Serbestlik Derecesi

Bu çizelgeden hareketle SAB ölçümünün zaman içinde değiştiği (p=0,001) ve bu değişimin gruplar arasında farklı profilde olduğu görülmektedir (p<0,001).

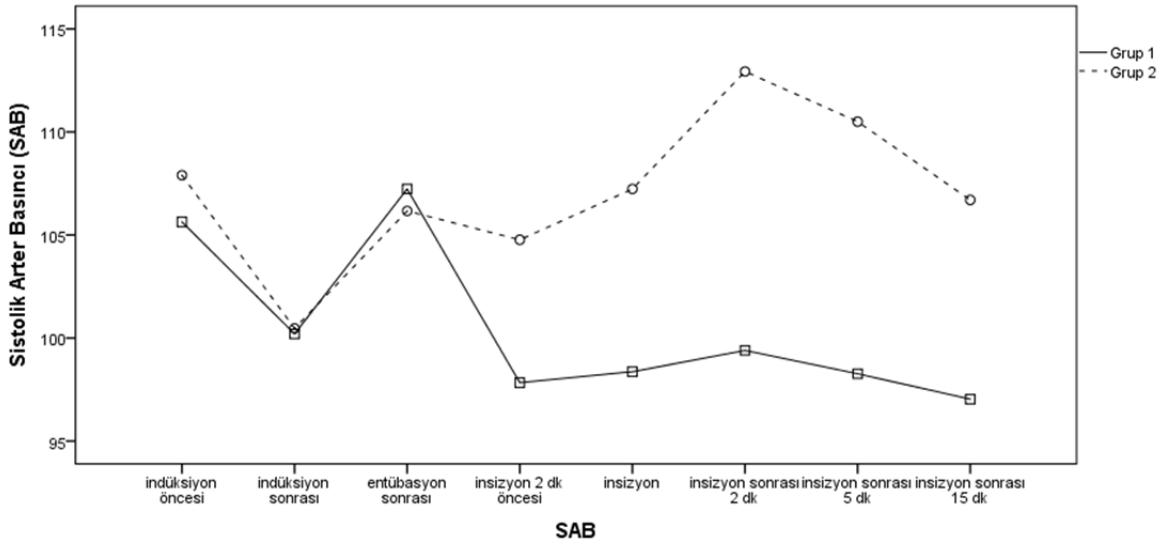
Çizelge 4.15. SAB ortalamalarının gruplar içinde Çok Değişkenli Analiz ile karşılaştırma sonuçları

Etki	Test	Değer	F	Sd1	Sd2	P
Zaman içindeki değişim	Pillai's Trace	0,371	4,390	7	52	0,001
	Wilks' Lambda	0,629	4,390	7	52	0,001
	Hotelling'sTrace	0,591	4,390	7	52	0,001
	Roy'sLargestRoot	0,591	4,390	7	52	0,001
Gruplardaki zaman içindeki değişim	Pillai's Trace	0,310	3,340	7	52	0,005
	Wilks' Lambda	0,690	3,340	7	52	0,005
	Hotelling'sTrace	0,450	3,340	7	52	0,005
	Roy'sLargestRoot	0,450	3,340	7	52	0,005

Sd1: Sıfır hipotezi için serbestlik derecesi, Sd2: Hata için serbestlik derecesi

Çizelge 4.15'te SAB değerlerinin zaman içinde ve gruplar arasında zaman içindeki değişimi için çok değişkenli analiz sonuçları verilmiştir. Bu çizelgeden

hareketle ölçümün zaman içinde değiştiği (p=0.001) ve bu değişimin gruplar arasında farklı olduğu (profilleri aynı değil) görülmektedir (p=0,005).



Şekil 4.2. SAB ölçümünün gruplara göre zaman içindeki değişimi

4.4. Normallik Varsayımının İhlali

Tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde küresellik varsayımı kadar normallik varsayımının da ihlali sorun yaratabilmektedir. Bu nedenle, bu bölümde normallik varsayımının ihlali için değişkenler incelenmiş ve normal dağılım varsayımının sağlanmadığı anestezi derinliğini ölçmede kullanılan indeksin bir bileşeni olan Frekans Alanı değişkeni için analizler yapılmıştır. Bu analizlerle ilgili sonuçlar aşağıdaki çizelgelerde gösterilmiştir.

Çizelge 4.16. Frekans alanı için normallik testi

	Shapiro-Wilk		
	İstatistik Değeri	**Sd**	**P**
İndüksiyon sonrası	0,969	60	0,126
Entübasyon sonrası	0,866	60	**<0,001**
İnsizyon 2 dk önce	0,922	60	**0,001**
İnsizyon	0,932	60	**0,002**
İnsizyon 2 dk sonra	0,922	60	**0,001**
İnsizyon 5 dk sonra	0,909	60	**<0,001**
İnsizyon 15 dk sonra	0,881	60	**<0,001**
İnsizyon 30 dk sonra	0,882	58	**<0,001**
İnsizyon 45 dk sonra	0,872	44	**<0,001**
İnsizyon 60 dk sonra	0,868	34	**0,001**

Sd: Serbestlik Derecesi

Çizelge 4.16'dan görüldüğü üzere Frekans Alanı değişkeni için normal dağılım varsayımı sağlanmamaktadır. Ancak bu bilgi göz ardı edilerek tekrarlı ölçümler ANOVA analizi yapılmış ve bunun sonucunun bu veri için uygun analiz olan parametrik olmayan Friedman testi sonucu ile karşılaştırılması aşağıdaki sonuçlarda verilmiştir.

4.4.1. Küreselliğin Kontrolü ve Parametrik Yaklaşımın Uygulanması

Tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde sıradaki adım küreselliğin kontrol edilmesidir. Bununla ilgili sonuç Çizelge 4.17'de verilmiştir.

Çizelge 4.17. Frekans Alanı değişkeni için Küresellik testi sonuçları

	Mauchly's W	**Ki Kare Değeri**	**sd**	**p**	**Epsilon**		
					Greenhouse-Geisser	**Huynh-Feldt**	**Alt Sınır (Lower-bound)**
Frekans Alanı	0,000	608,484	20	0,000	0,239	0,243	0,167

Çizelge 4.17'de görüldüğü üzere Frekans Alanı değişkeni için küresellik sağlanmamaktadır ($p<0.001$).

Çizelge 4.18. Frekans alanı değişkeni için tekrarlı ölçüm ANOVA tablosu

Frekans Alanı	Tip III Kareler Toplamı	Sd	Kareler Ortalaması	F	P
Küresellik varsayıldığında	139,024	6	23,171	3,315	0,003
Greenhouse-Geisser düzeltmesi	139,024	1,433	97,010	3,315	0,057
Huynh-Feldt düzeltmesi	139,024	1,459	95,293	3,315	0,056
Alt Sınır düzeltmesi	139,024	1,000	139,024	3,315	0,074

Normal dağılmadığı bilgisi göz ardı edilerek, ölçümlerin küreselliği sağlanmaması nedeniyle, epsilon tahminlerinden hareketle (gerçek değerinin 0.75 altında olacağı bilgisiyle) Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldığında frekans alanı ölçümünde zaman içinde değişim olmadığı görülmüştür (p=0,057). Benzer şekilde çok değişkenli analiz sonucunda da ortalamaların değişmediği görülmüştür (p=0,077).

Çizelge 4.19. Frekans alanı ortalamalarının çok değişkenli analiz ile karşılaştırma sonuçları

	Değer	F	Sd1	Sd2	P
Pillai'sTrace	0,184	2,032	6,000	54,000	0,077
Wilks' Lambda	0,816	2,032	6,000	54,000	0,077
Hotelling'sTrace	0,226	2,032	6,000	54,000	0,077
Roy'sLargestRoot	0,226	2,032	6,000	54,000	0,077

Sd1: Sıfır hipotezi için serbestlik derecesi, Sd2: Hata için serbestlik derecesi

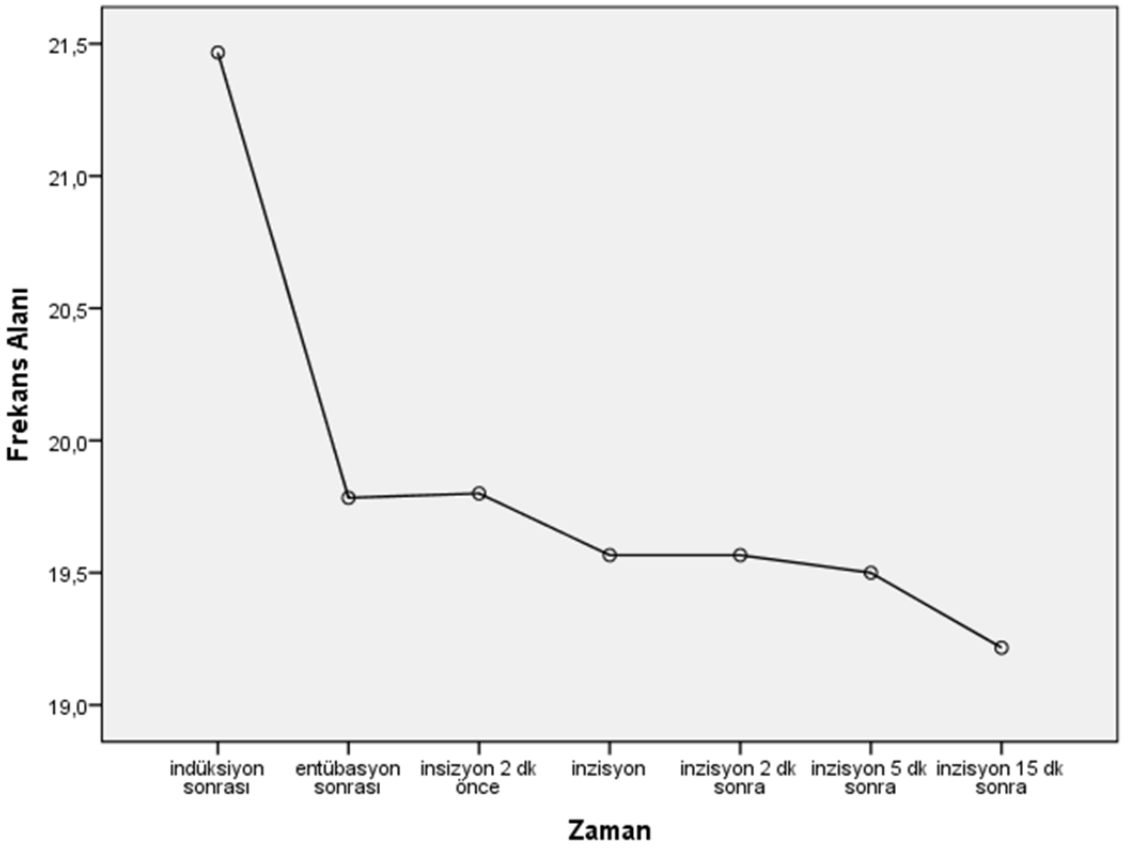
4.4.2. Alternatif Parametrik Olmayan Test Uygulaması (Friedman Testi)

Normallik varsayımının ihlali durumunda parametrik olmayan testler uygulanmaktadır. Bu sebeple Frekans Alanı değişkenine Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizinin parametrik olmayan alternatifi Friedman Testi uygulanmıştır.

Çizelge 4.20. Frekans Alanı değişkeni için Friedman testi sonuçları

N	60
Ki-Kare Değeri	15,509
sd	6
p	0,017

Çizelge 4.20'de ifade edildiği üzere Frekans Alanı değişkeni için zaman içerisinde ölçümler arasında fark gözlenmektedir (p=0,017). Buradaki değişimin parametrik olmayan yaklaşım ile belirlenip, parametrik yaklaşımlarla saptanamaması normallik varsayımının burada kullanılan parametrik yaklaşımlar için oldukça önemli olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.3. Frekans Alanı ölçümünün zaman içindeki değişimi

4.5. Küreselliğin Sağlanmadığı Durumlarda Serbestlik Derecesi Düzeltmesi Tercihi

Küreselliğin sağlanmadığı durumlarda tekrarlı ölçümler ANOVA analizinde serbestlik derecesi düzeltilerek sonuç değerlendirilir. Farklı düzeltmeler arasından küresellik değerinin tahminine göre bir düzeltme belirlenebilir. Ancak bu belirleme işlemi her zaman için kesin bir yol olmayabilir. Düzeltme işlemi serbestlik derecesini küçülttüğü için genel olarak Tip I hatayı artırma eğilimindedir.

Serbestlik derecesi düzeltmesi için tercih yapılması gerektiği durumlarda farklı düzeltmeler farklı sonuçlar verebilir. Özellikle anlamlılık düzeyi sınırında farklı

sonuçlar veren düzeltmeler analiz sonucu konusunda şüphe uyandırabilir. Bu durumla ilgili hipotetik bir sonuç Çizelge 4.21'de verilmiştir.

Çizelge 4.21. Greenhouse-Geisser ve Huynh&Feldt için elde edilen p değerlerinin uyumsuz olduğu durum

	Tip III Kareler Toplamı	**Sd**	**Kareler Ortalaması**	**F**	**P**
Küresellik varsayıldığında	83,125	3	27,708	3,794	0,026
Greenhouse-Geisser	83,125	1,599	52,001	3,794	0,063
Huynh-Feldt	83,125	1,997	41,619	3,794	0,048
Alt Sınır	83,125	1,000	83,125	3,794	0,092

Sd: serbestlik derecesi

Çizelgeden de görüldüğü üzere Greenhouse-Geisser ve Huynh&Feldt için elde edilen p değerlerinin biri anlamlı iken değeri anlamlı olmadığı bir durumla karşılaşıldığında alternatif bir çözüm uygulanabilir. Bu çözümde her iki düzeltmeye göre elde edilen p değerlerinin ortalaması alınarak bu ortalamaya göre karar verilir. Örnekteki durumda Greenhouse-Geisser için p değeri 0,063 anlamlı değil iken Huynh&Feldt için elde edilen p değeri 0,048'dir. İki p değerinin ortalaması alındığında (0,063+0,048) / 2 = 0,056 elde edilir. Bu ortalama p değeri anlamlı olmadığından Greenhouse-Geisser düzeltmesi tercih edilerek analiz sonucu belirtilir.[31]

5. TARTIŞMA

Tekrarlı ölçüm verileri tıp alanında birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bu tip verilerin analizinde kullanılan Tekrarlı Ölçümler Varyans analizi için normallik varsayımının yanı sıra küresellik varsayımının da sağlanması beklenir.[1] Ancak varsayım ihlalleri sıklıkla görülmektedir. Bu varsayım ihlallerinin en sık görüleni küresellik varsayımının ihlalidir. Bu ihlal sırasında da varyans yapısı bozulduğu için testin gücü ile ilgili sorunlar yaşanabileceğinden alternatif yollara başvurmak gerekmektedir. En sık başvurulan yöntem serbestlik derecesi üzerinde yapılan düzeltmelerdir.[7] Bunlar Greenhouse-Geisser ve Huynh-Feldt gibi yaklaşımlarla yapılan düzeltmelerdir. Bu düzeltmeler serbestlik derecesini olduğundan daha küçük hale getirerek olası güç kayıplarını azaltmaktadır.[5]

Bu tezde sık kullanılan bu yaklaşımlar incelenmiş ve bu yaklaşımların uygulanması araştırılmış, hangi durumlarda hangi yaklaşımın kullanılması ile ilgili durumlar örneklerle incelenmiştir. Aynı zamanda varsayım ihlallerinde kullanılabilecek yaklaşımlar örneklerle verilmiş, bu yaklaşımlarla ilgili sorun yaşanabilecek noktalar ortaya konulmuştur.

Bu tez çalışmasında, tekrarlı ölçüm verilerinin varsayım kontrolleri yapılmış ve öncelikle küresellik varsayımını sağlamayan bir veri seti üzerinde neler yapılabileceği üzerinde durulmuştur. Daha sonra normallik varsayımını sağlamayan bir veri üzerinde alternatif yaklaşım uygulanmıştır. Küreselliğin ihlal edildiği verilere çeşitli dönüşüm yöntemleri uygulanarak küreselliğin sağlanması amaçlanmış ancak bir sonuç elde edilememiştir. SAB değerlerinden tam veri içeren değişkenlerle analiz yapılarak sonuçlar incelenmiş daha sonra tüm ölçüm değerleri alınmış olan 34 hasta üzerinden analizler tekrar edilmiştir. 60 hasta verisinin incelenmesi durumunda değişken sayısı 13 iken 8 olmuştur. Her iki analizden de zaman içerisinde ortalamaların değişim gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Grup değişkeni de dikkate alınarak gruplarda profil analizi yapıldığında SAB değişkeni için gruplar içinde seyrin farklı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Frekans Alanı değişkeni ele alındığında normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımını sağlamayan Frekans Alanı değişkeni için önce bu durum göz ardı edilerek Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi uygulanmış ve bu değişken için küresellik varsayımının sağlanmadığı

görülmüştür (p<0,001). Çok değişkenli Analiz sonuçlarında ortalamalar arasındaki farkın anlamsız olduğu görülmüştür (p= 0,077). Daha sonra normallik varsayımı ihlali göz ardı edilmeden bu defa bu analizin parametrik olmayan alternatifi Friedman testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda elde edilen sonuç Frekans Alanı değişkeni için zaman içerisinde ölçümler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermiştir (p=0,017).

Küresellik sağlanmadığı durumda alternatif iki yöntem arasında seçim yapmak gerektiği durumlarla karşılaşılmıştır. Seçim yaparken kriter olarak epsilon (ϵ) tahminine bakılmıştır. Literatürde Hyunn-Feldt epsilon tahmin değerinin 0.75'in altında olması halinde Greenhouse-Geisser yaklaşımının, üzerinde olması halinde ise Hyunn-Feldt yaklaşımının kullanılması önerilmektedir[12]. Ancak bazı sorunlarda, bu çözüm yolu da işe yaramaz olabilmektedir. Yaklaşımların birinin anlamlı diğerinin anlamsız olması durumunda epsilon tahminine dayalı çözümü kesin sonuç olarak görmemek gerekir. Bunun yerine bu iki yaklaşımın p değerlerinin ortalamasını kullanmak daha uygun bir yol olacaktır[31] Bu tez çalışmasında bu durum da örnek üzerinde gösterilmiştir. Bununla ilgili örnekten elde edilen çıktılar Çizelge 4.21'de verilmiştir.

Tekrarlı ölçümler varyans analizinin temel varsayımlarından normal dağılım varsayımının ihlali halinde tamamen verinin dönüştürülüp tek değişkenli yaklaşımın kullanılması ya da parametrik olmayan tekniklerin kullanılması (Friedman testi) önerilmektedir.[7] Bu tezde bu alternatiflerden parametrik olmayan teknik olarak kullanılan Friedman testi ile elde edilen sonuçlar Çizelge 4.20'de gösterilmiştir.

Mauchly küresellik varsayımının kontrolü için W ile gösterilen χ^2 dağılımına sahip olan bir test önermiştir. Bu teste alternatif olarak literatürde birçok başka test de bulunmaktadır. Cornell ve ark (1992), randomize blok desenlerinde küreselliği test eden 8 farklı testin göreceli güçlerini araştırmak için bir Monte Carlo simülasyon çalışması yapmıştır.[32] Çalışmalarında, Box'ın epsilon değerini; ϵ =0.35, 0.55, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95 ve 1.00 alarak, p = 3, 5, 7 ve 9 tekrar sayıları ve farklı örneklem büyüklükleri n = 10, 15, 20 ve 30 alarak ile popülasyon kovaryansı matrislerinin küresellikten ayrılmalarını ölçmüşlerdir. Büyük örneklem ve küçük oran (p/n) için, küreselliğin tüm testlerinde benzer güç eğrilerine sahip gibi görülmektedir. Örneklem büyüklüğündeki azalma ve p/n oranındaki artışlarla, karşılaştırdıkları testler içinde en iyi yerel sabit test (Locally best invariant test – V – John, Nagua, Sugiura test), alternatifleri arasında hem küçük hem de büyük örneklerde tekrar sayısına bakılmaksızın küresellikten sapmaları

tespit etmede en yüksek güç değerine sahip test olarak belirlenmiştir. Cornell ve arkadaşları normallik varsayımı sağlandığı durumlarda küreselliğin test edilmesinde V testinin kullanılmasını önermektedir.[32] Ancak her ne kadar V testi daha güçlü bir test olarak bulunsa da literatürde Mauchly'nin W testi daha yaygın kullanılan testidir.[1]

Vasey ve ark. (1987) çoklu test ve çoklu karşılaştırmalar için tekrarlı ölçüm verilerinde çok değişkenli yaklaşımı inceleyerek tek değişkenli yaklaşımın bir modifikasyonu üzerinde de durmuşlardır. Çalışmaları sonucunda yeterli örneklem büyüklüğü alındığında çok değişkenli yaklaşımın daha tutarlı olduğunu elde etmişlerdir.[2]

Wells ve Hintze (2007) istatistiksel testlerde kullanılan varsayımları inceledikleri araştırmalarında, grup-içi tasarımlarında küresellik varsayımının sağlanmamasının çoklu testin Tip 1 hata oranı ve çoklu karşılaştırmalar üzerinde önemli bir etkisi olduğunu belirtmiş ve bu gibi durumda çok değişkenli yaklaşımını kullanmanın daha iyi olacağının altını çizmiştir.[4]

Berkovits ve ark. (2000) Tek yönlü tekrarlı ölçümler varyans analizi için bootsrap-F ve bootsrap-T^2 yöntemlerini önermişlerdir. Çalışma normallik ve küresellik varsayımının sağlanmadığı durumlarda bootsrap-F yönteminin 1.Tip hatayı daha iyi kontrol ettiğini göstermektedir.[29]

Maxwell ve ark.(1986) çalışmalarında, küresellik varsayımının sağlanmadığı durumda Quasi F istatistiğinin Tip 1 hata oranını araştırmak için bir Monte Carlo çalışması yaparak, Quasi F'nin incelenen tüm durumlarda genel olarak dayanıklı olduğunu göstermişlerdir.[33]

Oberfield ve ark. (2012) serbestlik derecesi düzeltmeli tek değişkenli yaklaşım, çok değişkenli yaklaşım ve karma model analiz yöntemlerini karşılaştırmış ve verilerin normal dağılıma uymamasının sonucu etkilediğini göstermişlerdir. Literatürde belirtildiği üzere normal olmayan veride tek değişkenli yaklaşımın dayanıklı (robust) olduğu söylense de Oberfield ve ark. analiz sonuçlarında böyle olmadığı gösterilmiştir.[3] Bu tezde de bu sonucu destekler bir sonuç bulunmuş, normal dağılmayan veride parametrik olmayan yöntemle anlamlı sonuç elde ederken "Tekrarlı Ölçüm Varyans Analiziyle" küreselliğin sağlanmadığı durumda farklılık saptanmamıştır. Dolayısıyla bu yöntemin aslında normal olmayan verilerde tercih edilmesinin şüpheli olduğunu göstermiştir.

Quantiana ve ark.(1994), tekrarlı ölçüm tasarımlarında çoklu hipotezleri test etmek için tek değişkenli tekrarlı ölçüm varyans analizinde sık kullanılan iki serbestlik derecesi düzeltme tekniğinin (Greenhouse-Geisser ve Hyunn-Feldt) kombinasyonlarından elde edilen yedi farklı düzeltmeyi yine bu iki düzeltme tekniği ile karşılaştırmışlardır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, bu iki teknik yerine kombinasyonlarının daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Özellikle bu tezde de kullanılan Hyunn-Feldt epsilon tahmin değerinin 0.75'ten küçük olması halinde Greenhouse-Geisser yaklaşımının, aksi halde Hyunn-Feldt yaklaşımının kullanılması önerisinin, güçten değer kaybetmeden Tip I hata oranlarını kontrol etmede en etkilisi olduğunu göstermişlerdir.[12]

Greenhouse-Geisser ve Huynh-Feldt düzeltmeleri dışında alternatif serbestlik derecesi düzeltmesi yapan yöntemlerin de olduğu literatürde verilmiştir.[9] Containment, Satterthwaite ve Kenward-Roger yaklaşımları da serbestlik derecesi üzerinde düzeltmeler yapmaktadır. Eyduran (2009), tez çalışmasında, iki faktörlü deneme deseni için 7 seviyeli coğrafi bölge ve 18 seviyeli yıl faktörü olmak üzere; tekrarlı ölçümlerde tek ve çok değişkenli yaklaşımları karşılaştırmış, eksik gözlem içeren veri setlerinde en uygun çok değişkenli yöntemi ve varyans-kovaryans yapısını belirlemişlerdir. Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizinin yetersiz kaldığı eksik gözlem içeren veri setlerinde Containment, Satterthwaite ve Kenward-Roger gibi yaklaşımların eksik gözlemlerin ve varyans kovaryans yapısının dikkate alınarak kullanabileceğine dikkat çekmişlerdir.[9]

Arslan (2001), tezinde simülasyonla tekrarlı ölçüm verileri elde etmiş REML (Kısıtlanmış en çok olabilirlik yöntemi-Restricted maximum likelihood) yöntemi ile elde edilen elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, KF-RRM (Kovaryans fonksiyonu yaklaşımlı şansa bağlı regresyon modeli) ve Legendre (Ortogonal) polinomların istenilen sonuçlara götürdüğü gösterilmişlerdir.[34]

Bati (2017) yaptığı tez çalışmasında, Tekrarlı Ölçüm verisinin alındığı zaman noktalarının eşit olup olmamasına göre varyans kovaryans yapısının seçimi ve parametre tahmin yöntemlerini ML (En çok olabilirlik) ve REML etkisini araştırmış, eşit zaman aralıklarına sahip veri setinde her iki parametre tahmin yönteminde veri yapısına en uygun varyans kovaryans yapısının FA(1) olduğunu belirlemişlerdir. Farklı teknikler için uygun varyans kovaryans yapılarını belirlemişlerdir. Kurulan modellerle her iki veri setinde parametre tahmin yöntemlerinin performansları arasında belirgin bir

fark olmadığını belirlemişlerdir. Ayrıca zaman aralıklarının eşit olduğu veri setlerinde seçilecek olan uygun varyans kovaryans yapısının belirlenmesinde homojen ve heterojen yapıların hepsini denemenin imkan dahilinde olduğunu ancak eşit olmayan aralıklarda özellikle bunu dikkate alan varyans-kovaryans yapılarına bakmak gerektiğini önermişlerdir.[6]

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tekrarlı Ölçüm Analizi sık kullanılan bir analiz tekniği olup varsayımların sağlanması yöntemin doğru sonuç vermesi için önemlidir. Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizinde önce normallik varsayımının sonra ise Küresellik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Ancak normallik varsayımı sağlanmasına rağmen Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizinde en büyük problemlerden biri olan küresellik varsayımının sağlanmaması halinde dahi alternatif yaklaşımlarla sonuçlar elde edilebilir. Bu tezde bu gösterilmeye çalışılmıştır.

Bu tezde Tekrarlı ölçüm verilerinin analizi ile ilgili elde edilen sonuç olarak;

- Normal dağılan verilerde küreselliğin sağlanmaması halinde literatürde de önerilen epsilon tahmin değerlerine bakılarak serbestlik derecesi düzeltmeli Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizini uygulamanın uygun olabileceği,
- Normal dağılan verilerde küreselliğin sağlanmaması halinde düzeltme yöntemi seçiminin sonucu etkileyebileceği,
- Normal dağılan verilerde literatürde de önerildiği gibi varyans kovaryans yapısı göz ardı edilerek çok değişkenli analizin de kullanılabileceği,
- Normal dağılmayan verilerde ise bu yöntemlerin yerine parametrik olmayan alternatifi Friedman testi kullanmanın uygun olacağı gösterilmiştir.

Özellikle küresellik varsayımının sağlanmadığı durumda Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi yaklaşımı için önerilen düzeltmeler kullanılsa da yeterli olamayabileceği görülmüştür. İlerde yapılacak çalışmalarda analizlerde küresellik varsayımı dışındaki varyans kovaryans yapılarını içerebilecek analiz tekniklerinin incelenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Park E, Cho M, Ki C.** Correct use of Repeated Measures Analysis of Variance. *Korean J Lab Med*, **2009;** 29:1-9.

2. **Vasey MW, Thayer JF.** The continuing problem of false positives in Repeated Measures ANOVA in Psychophysiology: A Multivariate Solution. *Psychophysiology*, **1987;** 24(4).

3. **Oberfield D, Franke T.** Evaluating the robustness of repeated measures analyses: The case of small sample sizes and nonnormal data. *Psychonomic Society Inc*., **2012.**

4. **Wells CS, Hintze JM.** Dealing with assumptions underlying statistical tests. *Psychology in the Schools*, **2007;** 44(5).

5. **Rogan JC, Keselman HJ, Mendoza JL.** Analysis of repeated measurements. *Psychology in the Schools*, **2007;** 44(5).

6. **Bati CT.** Tekrarlı ölçümlü denemelerde varyans-kovaryans yapisinin belirlenmesinde parametre tahmin yöntemlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, **2017.**

7. **Davis CS. S**tatistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements. Springer, **2002.**

8. **Kinciad C.** Guidelines for Selecting the Covariance Structure in Mixed Model Analysis. *Psychology in the Schools*, *COMSYS Information Technology Services, Inc., Portage, MI.*

9. **Eyduran E.** Tekrarlanan ölçümlü denemelerin analizinde kullanılan farklı yaklaşımların karşılaştırılması, Doktora Tezi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, **2009**.

10. **Wang Z, Goonewardene LA.** The use of MIXED models in the analysis of animal experiments with repeated measures data. *Canadian Journal of Animal Science.*

11. **Rencher AC.** Methods of Multivariate Analysis, John Wiley & Sons, 2nd edition, **2002.**

12. **Quintana SM, Maxwell SE.** A Monte Carlo Comparison of Seven e-Adjustment Procedures in Repeated Measures Designs With Small Sample Sizes. *Spring*, **1994;** 19(1):57-71.

13. **Krueger C, Tian L.** A comparison of the general linear mixed model and repeated measures anova using a dataset with multiple missing data points. *Biol Res Nurs,* **2004;** 6:151.

14. **Cnaan A, Laird N M, Slasor P.** Using the general linear model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in Medicine,* **1997;** 16:2349-2380.

15. **Hocking RR.** A discussion of the two-way mixed model. The American Statistician, **1973;** 27(4):148-152.

16. **Field A.** Repeated Measures ANOVA. www.discoveringstatistics.com Son Erişim Tarihi: 03.11.2016

17. **Obrien R.G., Kaiser M.K.** MANOVA Method for Analyzing Repeated Measures Designs: An Extensive Primer. *Psychological Bulletin,* **1985;** 97(2):316-333.

18. **Field A.** A Bluffer's Guide to … Sphericity. *BPS-MSC Newsletter* 6(1).

19. **Mitzel H.C. and Games P.A.** Circularity and Multiple Comparisons in Repeated Measures

Designs. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, **1981;** 34:253-259.

20. **Grieve AP.** Tests of Sphericity of Normal Distributions and The Analysis of Repeated Measures Design. *Psychometrika*, **1984;** 49(2):257-267.

21. **Twisk JWR.** Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology*, Cambridge University Press*, **2003.**

22. **Herve A.** The Greenhouse-Geisser Correction. *Encyclopedia of Research Design*, **2010.**

23. **Rouanet H, Lépine D.** Comparison between treatments in a repeated-measurement design: Anova and multivariate methods. *The British Journal of mathematical and Statistical Psychology,* **1970;** 23:147-163.

24. **Mauchly JW.** Significance Test for Sphericity of a Normal n-Variate Distributions. *Ann. Math.Statist*, **1940;** 11(2), 204-209.

25. **Huynh H, Feldt L S.** Estimation of the Box Correction for Degrees of Freedom from Sample Data in Randomized Block and Split-Plot Designs. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, **1976;** 1(1):69-82.

26. **Newsom http://web.pdx.edu/~newsomj/da1/ho_wsassump.pdf** Son Erişim Tarihi: 03.11.2016

27. **Boik RJ.** A priori tests in repeated measures designs: effects of nonsphericity. P*sycholvletrika*, **1981;** 46(3).

28. **Li P, Redden D T.** Comparing denominator degrees of freedom approximations for the generalized linear mixed model in analyzing binary outcome in small sample cluster-randomized trials. *BMC Medical Research Methodology,* **2015.**

29. **Berkovits I, Hancock GR, Nevitt J.** Bootstrap resampling approaches for repeated measure designs: relative robustness to sphericity and normality violations. *Educational and psychological measurement*, **2002;** 60(6):877-892.

30. **Şahin T.** Çocuklarda desfluran anestezisi altında kaudal blok veya intravenöz tramadol uygulamasının, bispektral indeks, erken ajitasyon ve derlenme üzerine etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, **2011**

31. **Field A.** Discovering Statistics Using SPSS third Edition, **2009.**

32. **Cornell J E, Young D M, Seaman S L, Kirk R E.** Power comparisons of eight tests for sphericity in repeated measures designs. *Journal of Educational Statistics,* **1992;** 17(3):233-249.

33. **Maxwell SE, James HB.** Robustness of the Quasi F Statistic to violations of Sphericity. *Psychological Bulletin,* **1986;** 99(3):416-421.

34. **Arslan S.** Tekrarlanan ölçümlerde Random Regresyon Yöntemi ile varyans kovaryans unsurlarının tahmini ve hayvan ıslahında kullanım olanakları. Doktora Tezi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, **2001.**

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Adana'nın Kozan ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Adana'da tamamladı. Liseyi Adana Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 1995 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümünde lisans eğitimine, 2011 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. Çeşitli yerlerde görev almış olup halen Doğu Akdeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'nde İstatistikçi olarak görev almaktadır.