

**EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZ DÜZEYİNİ BELİRLEME YÖNTEMLERİ VE
KARŞILAŞTIRMALARI**

Murat HÜSREVOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
İSTATİSTİK**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EKİM 2009
ANKARA**

Murat HÜSREVOĞLU tarafından hazırlanan EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZ DÜZEYİNİ BELİRLEME YÖNTEMLERİ VE KARŞILAŞTIRMALARI adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Hamza GAMGAM

.....

Tez Danışmanı, İstatistik Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile İstatistik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nezir KÖSE

.....

Ekonometri Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Hamza GAMGAM

.....

İstatistik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Jale BALİBEYOĞLU

.....

İstatistik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Tarih: 09/10/2009

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Nail ÜNSAL

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Murat HÜSREVOĞLU

EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZ DÜZEYİNİ BELİRLEME YÖNTEMLERİ VE KARŞILAŞTIRMALARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Murat HÜSREVOĞLU

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ekim 2009

ÖZET

Toksikolojik ve ilaç geliştirme çalışmalarında maruz kalınan hastalığı iyileştirmede kullanılacak en küçük etkili doz düzeyi bulunmak istenir. Sınır olarak alınan sıfır kontrol dozunu (placebo kontrol) aşan ilk doz düzeyi en küçük etkili doz düzeyi olarak adlandırılır. En küçük etkili doz düzeyi varyans analizinde ortalamalar arasında fark yoktur hipotezi reddedilmesinden sonra yapılan çoklu karşılaştırma testleri ile belirlenmektedir. Bu çalışmada en küçük etkili doz düzeyinin belirlenmesi için kullanılan İkili ve Helmert karşılaştırmaları ele alınıp bu yöntemlerin parametrik ve parametrik olmayan uyarlamaları karşılaştırılmıştır.

Bilim Kodu : 205.1.066
Anahtar Kelimeler : En küçük etkili doz, geriye doğru kapalı test yöntemi, familywise hata oranı, çoklu karşılaştırmalar
Sayfa Adedi : 84
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Hamza GAMGAM

**METHODS FOR FINDING MINIMUM EFFECTIVE DOSE AND THEIR
COMPARISONS**

(M.Sc. Thesis)

Murat HÜSREVOĞLU

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

October 2009

ABSTRACT

In development studies of toxicological and medicine, minimum effective dose (MED) which deal with any illness, is wanted to be found. The first dose exceeds the placebo control dose (or zero control dose) which can be taken a boundary value, is called MED. The MED is detected by multiple comparisons after the null hypothesis which is “there is no difference between the means.”, is rejected in ANOVA. In this thesis pairwise and Helmert comparisons which is used for detecting MED are studied. For this comparisons parametric and non-parametric step-down closed analysis methods are compared according to their empirical significance levels.

Science Code : 205.1.066

**Key Words : Minimum effective dose, step-down closed analyze method,
familywise error rate, multiple comparisons**

Page Number : 84

Adviser : Prof. Dr. Hamza GAMGAM

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilimsel yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, desteğini esirgemeyen değerli hocam, sayın Prof. Dr. Hamza GAMGAM' a ve değerli arkadaşım Araş. Gör. Irmak ACARLAR 'a, maddi ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. TEMEL KAVRAMLAR.....	6
2.1. En Küçük Etkili Doz	6
2.2. Geriye Doğru Kapalı Analiz Yöntemi	7
2.3. Hipotez Ailelerinin Kapalılık Özelliği	8
2.4. Familywise Hata Oranı	9
2.5. Çoklu Karşılaştırma Türleri	10
2.5.1. İkili (Pairwise) karşılaştırma	12
2.5.2. Helmert karşılaştırması	13
2.6. Ortogonal Karşılaştırmalar	14
3. GERİYE DOĞRU KAPALI TEST YÖNTEMİ İLE EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZ DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ.....	16
3.1. Jan ve Shieh' in Test İstatistikleri ve Geriye Doğru Kapalı Test Yöntemi...	16
3.1.1. İkili karşılaştırma test istatistiği	17
3.1.2. Helmert karşılaştırma test istatistiği.....	21

Sayfa

3.1.3. Geriye doğru kapalı test yöntemi	23
3.2. Tamhane Test İstatistikleri ve Geriye Doğru Kapalı Test Yöntemi	26
3.2.1. İkili karşılaştırma test istatistiği	28
3.2.2. Helmert karşılaştırma test istatistiği.....	30
3.2.3. Geriye doğru kapalı test yöntemi	31
4. UYGULAMA	34
4.1. İkili Karşılaştırma Test İstatistiğini Geriye Doğru Kapalı Test Yönteminde Kullanarak En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi	34
4.2. Helmert Karşılaştırma Test İstatistiğini Geriye Doğru Kapalı Test Yönteminde Kullanarak En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi	52
5. SİMÜLASYON ÇALIŞMASI.....	64
5.1. Kontrol Düzeyinden Farklı Olan Doz Düzeylerine İlişkin Ortalamalarının Eşit Olduğu Durumda En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması	65
5.2. Kontrol Düzeyinden Farklı Olan Doz Düzeylerine İlişkin Ortalamalarının Farklı Olduğu Durumda En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	77
EKLER.....	79
EK-1. Ortak korelasyon katsayısının $\rho = 0.5$ olduğu durumda k değişkenli standart normal dağılım tablo değerleri	80
EK-2. Ortak korelasyon katsayısının $\rho = 0.1$ olduğu durumda k değişkenli standart normal dağılım tablo değerleri	81
EK-3. v serbestlik dereceli ve $\rho = 0.5$ ortak korelasyon katsayısına sahip k değişkenli t dağılımına ait $\alpha = 0.05$ için tek yönlü tablo değerleri.....	82

Sayfa

EK-4. ν serbestlik dereceli ve $\rho = 0$ ortak korelasyon katsayısına sahip k parametrelili Studentleştirilmiş maksimum dağılım için tek yönlü kritik tablo değerleri ($\alpha = 0.05$)	83
ÖZGEÇMİŞ	84

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Artan doz düzeylerine ilişkin örnek verisi	16
Çizelge 3.2. Artan doz düzeylerine ilişkin örnek verisi	27
Çizelge 4.1. Simpson ve Margolin(1986) tarafından oluşturulan verideki doz düzeylerine ilişkin yanıtlar	34
Çizelge 4.2. Kontrol düzeyi ve birinci doz düzeyi gözlemleri ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları	36
Çizelge 4.3. Kontrol, birinci ve ikinci doz düzeylerindeki gözlemler ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları.....	38
Çizelge 4.4. Kontrol, birinci, ikinci ve üçüncü doz düzeylerindeki gözlemleri ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları.....	40
Çizelge 4.5. Kontrol, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü doz düzeylerindeki gözlemleri ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları.....	42
Çizelge 4.6. Kontrol düzeyi ve beş doz düzeyine ait gözlemler ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları	44
Çizelge 4.7. Kontrol düzeyi ile karşılaştırılan i . doz düzeyine ilişkin İkili karşılaştırma test istatistikleri, P_i istatistik değeri ve $Var(P_i)$ değerleri.....	46
Çizelge 4.8. i . doz düzeyine ilişkin H_i , $Var(H_i)$ ve Helmert test istatistik (JH_i) değerleri.....	57
Çizelge 5.1. $k = 4$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları	66
Çizelge 5.2. $k = 5$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları	67

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 5.3. $k = 6$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları	68
Çizelge 5.4. $k = 7$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları.....	69
Çizelge 5.5. $k = 4$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları.....	70
Çizelge 5.6. $k = 5$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları.....	71
Çizelge 5.7. $k = 6$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları.....	72
Çizelge 5.8. $k = 7$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simge ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
n	Örnek hacmi
N_i	Birleştirilmiş örnek hacmi
H_{0i}	Hipotez ailesi
α	Anlamlılık düzeyi
$\Phi(F)$	Dağılım fonksiyonu
a_{ij}	Ağırlık katsayısı
k	Doz düzey sayısı
ν	Serbestlik derecesi
R	Varyans kovaryans matrisi
$d(k_1)$	Antirank
$p(k_j)$	P değeri
$p'(k_j)$	Düzeltilmiş P değeri
v_{EED}	En küçük etkili doz düzeyi değeri
ρ	Korelasyon katsayısı

Kısaltmalar	Açıklama
MED	Minimum etkili doz
EED	En küçük etkili doz
FWE	Familywise hata oranı

1. GİRİŞ

İkiden fazla bağımsız örnekten derlenen veri ile ortalamaların eşitliği hipotezinin testi için bilinen tekniklerden biri F testidir. Bu test tekniği Tek Faktörlü Varyans Analizi olarak bilinir. Örneklerin seçildikleri yığınların dağılımlarının normalliği ve varyanslarının eşitliği (homojen varyans) varsayımlarının sağlanması durumunda bu test güvenle kullanılır. Ancak F testinin bu varsayımlarından biri bile sağlanmıyorsa bu testin parametrik olmayan karşıtlarını kullanmak daha uygun olur. Tek faktörlü varyans analizinde parametrik teknik olan F testinin parametrik olmayan karşıtlarından biri Kruskal ve Wallis (1952) tarafından önerilen H testidir [Kruskal ve Wallis, 1952].

Tek faktörlü varyans analizi sonucunda ortalamaların eşitliği hipotezinin reddedilmesi ortalamalardan en az birinin diğerlerinden farklı olduğunu belirtir. Ortalamaların hangilerinin aynı hangilerinin farklı olduğunu ortaya çıkartılması için geliştirilmiş tekniklere “çoklu karşılaştırma teknikleri” denilmektedir. Birçok çoklu karşılaştırma tekniği vardır. Fisher (1949), ortalamalar arasındaki ikili karşılaştırmaları yapmak için en küçük anlamlı fark testini önermiştir. Tukey (1953) tarafından önerilen karşılaştırma yöntemi, ortalamalar arasındaki bütün ikili karşılaştırmaları yapmak için Studentleştirilmiş aralık dağılımını kullanan bir yöntemdir. Scheffe (1953), ortalamalar arasındaki tüm mümkün karşılaştırmaları yapmak için farklı bir yöntem geliştirmiştir. Miller (1966), çoklu karşılaştırmalarda sıra sayıları ortalamalarının farkını kullanan parametrik olmayan bir yöntem önermiştir [Erbaş S.O. ve Olmuş H. , 2005].

Bu çoklu karşılaştırma yöntemleri dışında yakın zamanda iki farklı yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler tek-adım (single-step) yöntemi ve adımsal (stepwise) yöntemidir. Adımsal yöntem ileriye doğru (step-up) ve geriye doğru (step-down) olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Özellikle toksikolojik ve ilaç geliştirme çalışmalarında bu çoklu karşılaştırma teknikleri bilinen yöntemlere göre daha sıklıkla kullanılmaktadır. Geriye doğru kapalı test yöntemi, varyans analizinden sonra bir çoklu karşılaştırma için kullanılabileceği gibi tek başına bir analiz yöntemi olarak da

kullanılabilir. Geriye doğru kapalı test yöntemini diğer karşılaştırma yöntemlerinden ayıran özellik, bağımlı değişkeni etkileyen faktör düzeylerini belirlerken faktör düzeylerini bir sıralamaya bağlı kalarak karşılaştırmasıdır. İlaç geliştirme çalışmalarında bu sıralamanın dikkate alınması önem teşkil etmektedir. Çünkü ilaç geliştirme çalışmalarında, canlıların maruz kaldığı toksinleri (zehir, virüs vb.) yok etmek için canlılara zarar vermeyen ya da en küçük zararı veren ve toksinlerin etkili gözlenmediği en küçük doz düzeyi belirlenmek istenir. Bununla birlikte toksinlerin etkili gözlenmediği ve canlılara zarar vermeyen ya da en küçük zararı veren en yüksek dozu belirlemek istenebilir. Bu iki düşünce için amaç aynıdır. Bu amaçları belirleyen doz düzeyi bir ayırma kriteri olarak kullanılır. Bu anlamda geriye doğru kapalı test yöntemi, adımsal regresyon ve ayırma (discriminant) analiziyle benzerlik gösterir. Bunun yanı sıra, parametrik veya parametrik olmayan varyans analizi sonucunda ortalamalar arasında anlamlı bir farklılık bulunduğu, bu farklılığa katkıda bulunan faktör düzeylerinin belirlenmesinde de kullanılabilir. Zira bu yöntemde, her defasında ortalamalar arası farklılığa anlamlı etki yapan faktör düzeyleri modele alınmakta ve hangi faktör düzeylerinin ortalamalar arası farklılığa anlamlı katkıda bulunduğu konusunda bilgiler edinilebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu amaçla etkin ve sık kullanılan başka çoklu karşılaştırma yöntemi yoktur [Somerville, 1999]. Bu yüzden toksikolojik ve ilaç geliştirme çalışmalarında, bir bileşime maruz kalan birimler üzerindeki etki araştırılırken genellikle geriye doğru kapalı test yöntemine başvurulmaktadır.

İlaç geliştirme çalışmaları yapılırken, canlı yaşamını olumlu ya da olumsuz etkileyen bir faktör veya faktörlerin etkisi saptanmak istenir. Canlı yaşamındaki, bu faktör veya faktörlerin etkilerini görmek ve bu etkiyi yok etmek için bir ilaç geliştirmek amaçlanır. Bu çalışmalarda, araştırılmak istenilen hastalığa maruz kalan birimler ilk önce rastgele olarak gruplara ayrılır. Daha sonra bu gruplardan herhangi biri bu bileşimin görülmediği bir sıfır doz düzeyi, yani kontrol düzeyi olarak (placebo control) tanımlanır ve diğer gruplara hastalığı gidermede kullanılacak olan belirli doz düzeylerinde bileşim uygulanır. Burada placebo kontrolün kullanım amacı, hiçbir kimyasal veya biyolojik etkisi olmadan hastalığa maruz kalan birimlere ilaç diye verilen maddelerdir (sahte ilaç), amaç hasta üstünde deneyi yapılan ilaca psikolojik

kontrol grubu oluşturmaktır. Sonra maruz kalınan (doz) bileşim miktarı ile sonuçta görülen vücut işlevleri veya sağlık değişiklikleri arasındaki ilişki, yani yanıt (bağımlı değişken), değerleri (ölçüm sonuçları iyileşti-iyileşmedi, doğan-ölen, yaşıyor-yaşamıyor gibi) gözlemlenir. Bu ilişki doz-yanıt ilişkisi olarak adlandırılır.

Doz-yanıt çalışmalarında doz düzeylerinin etkileri tek yönlü (one-way layout) bir tasarımda araştırılabilir. Burada en önemli amaç ayırma kriteri olarak alınan sıfır kontrol dozunu aşan en küçük etkili doz düzeyini belirlemektir. Birçok araştırmacı bunu farklı bir şekilde adlandırmışlardır. Güvenli maruz kalmanın en yüksek doz düzeyini belirlemek için, etki düzeyinin görülmediği (no observed effect level, NOEL) ya da kritik doz (benchmark dose) gibi farklı anlamlı birçok terim kullanılmıştır [Hunt ve Rai, 2003]. Crump (1984), NOEL doz-yanıt ilişkisinin biçimini hesaba katmadaki başarısızlığı nedeniyle, güvenilir maruz kalma düzeyini tahmin etmede kritik dozu kullanmayı önermiştir [Hunt ve Rai, 2003]. Bazı çalışmalarda ise etkinin görüldüğü doz düzeyi bulunmaya çalışılır. Ruberg (1989) sınır olarak alınan sıfır kontrol dozunu aşan en küçük etkili doz düzeyini bulmayı amaçlamıştır ve bunu minimum etkili doz, MED olarak tanımlamıştır. Literatür çalışmalarında çoğunlukla MED' in bulunması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Ruberg (1989) tarafından önerilen minimum etkili doz tanımı kullanılacaktır. Bu tanım en küçük etkili doz (EED) olarak adlandırılacak ve ϑ_{EED} simgesi ile gösterilecektir. En küçük etkili doz düzeyinin belirlenmesi, kontrol düzey ortalaması ile farklı doz düzeyindeki ortalamaların karşılaştırılması sonucunda ortaya çıkar. Literatürde ϑ_{EED} için parametrik ve parametrik olmayan birçok çoklu karşılaştırma yöntemi geliştirilmiştir. Bunlar İkili (Pairwise), Helmert, Ters Helmert, Basin, Doğrusal bağıntı vb. karşılaştırmalarını temel alan yöntemlerdir. Doz-yanıt çalışmalarında karşılaştırmalar için tek adım, ileriye doğru ve geriye doğru yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin kullanılması ile ϑ_{EED} bulunabilir. Parametrik olmayan yöntemler ile karşılaştırmaları temel alan yöntemler, izotonik regresyonu temel alan yöntemlere göre hesaplama bakımından daha kullanışlıdır.

Williams (1971, 1972), yanıtların normal dağıldığını varsayarak ilk minimum doz bulma yöntemini önermiştir. Önerilen bu yöntemde minimum dozu bulmak için örnek ortalamaların monoton doz-yanıt ilişkisi için izotonik regresyonu temel alan geriye doğru kapalı test (step-down closed) yöntemidir. Ruberg (1989), ϑ_{EED} için örnek ortalamalarının farklı karşılaştırma biçimlerini temel alan tek adım çoklu test yöntemini geliştirmiştir. Tamhane ve ark. (1996), ϑ_{EED} için örnek ortalamalarının çeşitli karşılaştırmaları temel alan bazı adımsal kapalı test yöntemlerini daha ayrıntılı incelemişlerdir. Sonuç olarak da, İkili ve Helmert karşılaştırmalar için geriye doğru kapalı test yönteminde birleştirerek kullanmayı önermişlerdir.

Normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda, ϑ_{EED} için birçok parametrik olmayan yöntem geliştirilmiştir. Shirley (1977), monoton doz-yanıt ilişkisi için Kruskal-Wallis sıra ortalamalarının izotonik regresyonu temel alan çoklu testleri önermiştir. Shirley (1977) tarafından önerilen yöntem, Williams (1971, 1972) tarafından önerilen test yönteminin parametrik olmayan benzer bir biçimidir. Williams (1986) daha sonra Shirley (1977) tarafından önerilen test yöntemini geliştirmiştir. Chen ve Wolfe (1983), doz-yanıt ilişkisinin şemsiye biçimli olduğu durumlar için sıra sayılarını temel alan (rank-based) izotonik regresyon tahmin edicilerine dayalı çoklu test yöntemlerini önermişlerdir. Chen (1999), iki örnek için Mann-Whitney (1947) istatistiğini temel alan bir geriye doğru kapalı test yöntemini önermiştir.

Jan ve Shieh (2004) çalışmalarında Kruskal-Wallis sıra sayıları toplamalarının farkını temel alan geriye doğru kapalı test yöntemini önermişlerdir. Burada karşılaştırma olarak İkili ve Helmert karşılaştırmalarını kullanmışlardır. Bu yöntem üçüncü bölümde ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

ϑ_{EED} belirlendikten sonra bu test için p değeri bulunur. Bu p değeri literatürde Familywise hata oranı (Familywise Error Rate=FWE) olarak adlandırılmıştır. Bir grup anlamlılık testi yapıldığı zaman FWE bir veya daha fazla anlamlı test

sonuçlarının I tip hata yapma olasılığıdır. İkinci bölümde bu hata oranı ayrıntılı bir şekilde anlatılacaktır.

Çalışmanın ikinci bölümünde en küçük etkili dozun bulunması amacıyla kullanılan karşılaştırmalardaki test istatistiklerine ilişkin temel kavramlara yer verilmiştir. Üçüncü bölümde ϑ_{ED} için Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen örnek ortalamalarına dayalı yöntem, Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen Kruskal-Wallis sıra sayıları toplamı ile İkili ve Helmert karşılaştırmaları yöntemi ve geriye doğru kapalı test yöntemi tanıtılacaktır. Dördüncü bölümde Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen İkili ve Helmert karşılaştırma yöntemleri için bir uygulama yapılmıştır. Jan ve Shieh (2004) ile Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen geriye doğru kapalı test yöntemlerinin bir simülasyon çalışmasıyla karşılaştırılması beşinci bölümde verilmiştir. Son olarak altıncı bölümde de sonuç ve öneriler sunulmuştur.

2. TEMEL KAVRAMLAR

Bu bölümde en küçük etkili doz düzeyinin, yani ϑ_{EED} 'in, belirlenmesi için gerekli olan temel kavramlara yer verilmiştir.

2.1. En Küçük Etkili Doz

İlaç geliştirme çalışmalarında maruz kalınan hastalığı iyileştirmede kullanılacak en küçük etkili doz düzeyi bulunmak istenir. Bu yaklaşım tedavinin hastayı yormadan ve zarar vermeden yapılmasını sağlamalıdır. Verilecek ilacın minimum ama yeterli etkililikte olmasının sayısız yararları vardır. En küçük etkili doz, yani ϑ_{EED} , sınır olarak alınan sıfır kontrol dozunu aşan etkinin az ama yeterli olduğu doz düzeyi olarak tanımlanmıştır. Yani kontrol dozunu aşan en küçük etkili doz düzeyine kadar olan tüm doz düzeylerinin hastalığı iyileştirmedeki etkilerinin yeterli olmadığını göstermektedir. Bu ancak hipotez testi yaklaşımı kullanılarak daha çok en küçük etkili doz düzeyi belirlenebilir.

Doz-yanıt çalışmalarında ϑ_{EED} deneysel bir doz düzeyine karşılık gelmektedir. Gerçekte en küçük etkili doz, belirlenen ϑ_{EED} ' e karşılık gelen doz düzeyinden küçük bir doz düzeyi de olabilir. Örneğin bir ilaç geliştirme çalışmasında deneysel doz düzeyleri 0, 10, 30, 60, 100 ve 150 ($\mu g/mL$) olarak belirlensin. Bu doz düzeyleri arasından $\vartheta_{EED} = 3$ ve gerçekte en küçük etkili doz düzeyi de 40 ($\mu g/mL$) olarak belirlenmiş olsun. Burada kontrol doz düzeyi en küçük etkili doz düzeyi olarak belirlenemeyeceği için $\vartheta_{EED} = 3$ belirlerken kontrol düzeyi hariç tutularak artan doz düzeyleri arasından baştan üçüncü doz düzeyi alınır. Yani $\vartheta_{EED} = 3$ ' e karşılık gelen doz düzeyi 60 ($\mu g/mL$) olarak ifade edilir. Burada gerçekte en küçük etkili doz düzeyi ϑ_{EED} karşılık gelen doz düzeyinden küçük bir doz düzeyi olduğu için burada bazen bir sorun karşımıza çıkabilir. Örneğin 60 ($\mu g/mL$) dozu hastaya uyguladığımızda en küçük etkinin görülmesinin yanı sıra hastada kalıcı bir sakatlığa neden olabilir. Bu yüzden en küçük etkili doz düzeyini belirlerken deneyleri

mümkün olduğunca dikkatli yapıp analizleri çok iyi yorumlamak gerekir. Araştırmacının, ϑ_{EED} ' i belirlerken deneysel doz düzeylerini eşit aralıklı ve daha fazla doz düzeyi ele alarak yapması gerekir. Fakat ilaç geliştirme çalışmalarında fazla doz düzeyi ile deney yapmak aşırı maliyetli ve zaman gerektirdiği için bu tür çalışmalarda daha güçlü familywise hata oranına (FWE) sahip olan bir ϑ_{EED} belirleme yöntemleri kullanılır.

2.2. Geriye Doğru Kapalı Test Yöntemi

Adımsal analiz yöntemleri ileriye doğru ve geriye doğru yöntemler olmak üzere iki durumda incelenir. Geriye doğru kapalı test yöntemi, tek başına bir test yöntemi olarak kullanılabileceği gibi son yıllarda varyans analizinde bir çoklu karşılaştırma yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Tek Faktörlü Varyans Analizi sonucunda, “ortalamalar arasında anlamlı fark yoktur” hipotezi reddedilirse, geriye doğru kapalı test yöntemi ile anlamlı farklılıklara hangi ortalamaların neden olduğu belirlenebilmektedir.

Geriye doğru kapalı test yönteminde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, hipotez testinde karşılaştırma yapılan faktör düzeylerinin belirli bir sıralamaya bağlı olarak yapılmasıdır ve bu sıralamanın doğru olarak belirlenmesi gerekir. Diğer yandan, hipotez testinde karşılaştırma yapılan faktör düzeylerinin sırasının değişmesi, uygulanan testin sonucundaki yorumu da değiştirmektedir. Zira bu sıralamadaki değişiklik yanlış ϑ_{EED} 'in bulunmasına neden olabilir. Bu yüzden hipotez testindeki sıralama elde edilen sonuçları belirgin bir şekilde değiştirmektedir. Toksikolojik ve ilaç geliştirme çalışmalarında en küçük etkili doz düzeyini belirlerken hipotezlerde belirli bir sıralama kullanılması gerekir. Aksi takdirde en küçük etkili doz düzeyinden daha düşük bir doz düzeyi canlı yaşamını olumsuz (ölümcül, sakat) etkileyebilir. Bundan dolayı toksikolojik ve ilaç geliştirme çalışmalarında, en küçük etkili doz düzeyi olarak belirlenen doz düzeyinden daha küçük dozların etkisi yokmuş gibi kabul edilir. Bu durum izleyen kesimdeki hipotez ailesinin kapalılık özelliğine sahip olduğunu göstermektedir. İlaç geliştirme çalışmalarında hatalı

sıralama çok önemli bir sorun teşkil ettiğinden dolayı, sıralamanın öneminin göz ardı edilmemesi için geriye doğru kapalı test yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır.

En küçük etkili doz düzeyini belirlemek için Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen parametrik olmayan test yöntemi ile Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen parametrik test yöntemlerini geriye doğru kapalı test yöntemiyle birleştirerek, $i = 1, 2, \dots, k$ ortalamalar arasında fark yoktur hipotezini test etmişlerdir. Bu yöntemin adımları üçüncü bölümde ayrıntılı bir şekilde açıklanacaktır.

2.3. Hipotez Ailelerinin Kapalılık Özelliği

Hipotezlerin herhangi bir ailesinde, familywise hata oranını oldukça kontrol eden bir test yöntemi elde etmek için Marcuz, Peritz ve Gabriel (1976) tarafından genel bir yöntem önerilmiştir [Tamhane ve ark. 1996]. Bu yöntem, orijinal hipotezlerin tüm kesişimlerini içeren hipotezler ailesinin kapalı bir formundan ibarettir. Yani $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_m \leq k$ için $\{H_{0i} : 1 \leq i \leq k\}$ hipotez ailesi kapalı bir ailedir. Bu kapalı hipotez ailesi

$$H_{0i_1} \cap H_{0i_2} \cap \dots \cap H_{0i_m} = H_{0i_m} \quad (2.1)$$

biçiminde ifade edilir. Örneğin Eş. (2.1), $k = 4$ için daha ayrıntılı bir şekilde inceleyecek olursak, kapalı hipotez ailesi

$$H_{01} : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

$$H_{02} : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_{03} : \mu_1 = \mu_2$$

biçiminde yazılır. Bu hipotezlerin kesişimleri $H_{01} \cap H_{02} \cap H_{03} = H_{03} : \mu_1 = \mu_2$ olur. Eğer H_{03} hipotezi α düzeyinde anlamlı ve diğer H_{01} ve H_{02} hipotezleri α düzeyinde anlamlı değilse, H_{03} hipotezinin kapalılığı α düzeyinde kabul edilir. Aksi

takdirde bir hipotez, tüm hipotezler tarafından kapsanıyorsa ve kendini de kapsıyorsa ve tüm hipotezler α düzeyinde anlamlıysa, bu hipotezin kapalılığı α düzeyinde reddedilir. Yani yukarıdaki H_{01} , H_{02} ve H_{03} hipotezlerinin hepsi α düzeyinde ayrı ayrı anlamlıysa H_{03} hipotezin kapalılığı α düzeyinde reddedilir. Bundan dolayı kapalı yöntemlerin düzenlemesi kolaydır. Tüm hipotez aileleri test edilirken bir kısıtlamaya ihtiyaç vardır. Bu da geriye doğru biçiminde uygulanmalıdır. Örneğin tüm H_{0j} hipotezleri $j > i$ için α düzeyinde anlamlıysa, H_{0i} hipotezi test edilir ve α düzeyinde reddedilir. Bu yüzden geriye doğru kapalı test yöntemleri kapalılık özelliğine sahiptir ve FWE' yi güçlü kontrol etmektedir.

2.4. Familywise Hata Oranı

İkili karşılaştırmalar yapılırken $\binom{k}{2}$ kombinasyonu kadar karşılaştırma yapılır. Bu karşılaştırmaların yokluk hipotezleri bir aile olarak düşünülür ve bu ailelerden istatistiksel bir sonuç çıkarmak için ikili karşılaştırma hata oranına (per-comparison error rate=PCE) ihtiyaç vardır. Bu hata oranı her bir karşılaştırma için yapılan I tip hata olasılığı olarak adlandırılır ve α değerine eşittir. Fakat ne kadar çok karşılaştırma yapılırsa I tip hata olasılığı da o kadar büyük olur. Bundan dolayı ikili karşılaştırma hata oranı α düzeyinde hatalı anlamlı sonuçların olasılığını kontrol edemez. Bu sorunu ortadan kaldırmak için familywise hata oranı kullanılır. Bu familywise hata oranı bir grup anlamlılık testi yapıldığı zaman bir veya daha fazla anlamlı test sonuçlarının I tip hata yapma olasılığı olarak tanımlanır ve bu çalışmada bu hata oranı FWE olarak gösterilecektir. Familywise hata oranı

$$FWE = \{\text{en az bir doğru } H_{0i} \text{ reddedilirse}\}$$

$$FWE = 1 - [1 - \Phi(F)]^{\binom{k}{2}} \quad (2.2)$$

ile elde edilir. Burada $\Phi(F)$ standart normal dağılım fonksiyonu ve k karşılaştırılan grup sayısını ifade etmektedir.

FWE kontrolündeki dezavantaj; verilen herhangi bir karşılaştırma için anlamlı bir sonuç elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Yapılan karşılaştırma ne kadar çoksa ikili karşılaştırma hata oranı da o kadar düşük olur. Bundan dolayı anlamlı karşılaştırmaya ulaşmak zordur. Böylece FWE oranı ile kontrol edildiğinde güç düşer. Bu hata oranının avantajı ise; I tip hata yapma ihtimalinin küçük bir değere sahip olmasıdır. Bundan dolayı çoklu test yöntemlerinde daha güçlü bir kontrol için bir kısıtlama getirilmiştir [Hocberg ve Tamhane, 1987]. Bu kısıtlama belirlenen α düzeyi için $FWE \leq \alpha$ şeklindedir.

2.5. Çoklu Karşılaştırma Türleri

Varyans analizi sonucunda ortalamalar arasında fark yoktur hipotezi reddedilemediği zaman test işlemi sona erer. Ancak hipotez reddedildiği zaman farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı (ya da farklılığın hangi gruplar arasında olduğu) farklı yöntemlerle araştırılır. Bu tür karşılaştırma yöntemlerine çoklu karşılaştırma yöntemleri (multiple comparisons test) ya da Post-Hoc testleri denir. Bu çoklu karşılaştırma yöntemlerinden genellikle Scheffe yöntemi, Duncan yöntemi, Tukey yöntemi ve Student-Newman-Keuls yöntemi daha çok olası tüm mümkün ikili karşılaştırmaların yapılması amacıyla kullanılmaktadır.

İkiden fazla bağımsız örnekten derlenen veri ile ortalamaların eşitliği hipotezinin testinde H_0 ve H_1 hipotezleri

$$\begin{aligned} H_0 : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{k-1} = \mu_k \\ \text{ve} \\ H_1 : \text{En az bir grup ortalaması farklıdır} \end{aligned} \tag{2.3}$$

biçiminde ifade edilir. Burada H_1 hipotezi üç farklı biçimi daha olabilir.

Düzenli monoton artan bir yapıya sahip olduğunda

$$H_1 : \mu_0 \leq \mu_1 \leq \dots \leq \mu_{k-1} \leq \mu_k$$

Düzenli monoton azalan bir yapıya sahip olduğunda

$$H_1 : \mu_0 \geq \mu_1 \geq \dots \geq \mu_{k-1} \geq \mu_k$$

Şemsiye biçiminde bir yapıya sahip olduğunda

$$H_1 : \mu_0 \leq \mu_1 \leq \dots \leq \mu_l \geq \dots \geq \mu_{k-1} \geq \mu_k$$

biçiminde yazılır. Varyans analizi sonucunda H_0 hipotezinin reddedilmesi ortalamalar hakkında bilgi verir. Ancak, hangi ortalamaların diğerlerinden farklı olduğunu belirtmez. Hangi ortalamanın diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için H_0 hipotezinin reddedilmesinden sonra çoklu karşılaştırmalar yapılır. Bu çoklu karşılaştırmalar aşağıdaki l_i istatistiğine dayanır. l_i istatistiği

$$l_i = a_{i0}\bar{x}_0 + a_{i1}\bar{x}_1 + \dots + a_{ik}\bar{x}_k$$

$$l_i = \sum_{j=0}^k a_{ij}\bar{x}_j \quad (2.4)$$

biçiminde yazılır. Her bir grup ortalaması birbirinden bağımsız $\bar{x}_j \sim N(\mu_j, \sigma^2/n_j)$ normal dağılıma sahip ve burada $\sum_{j=0}^k a_{ij} = 0$ olacak biçimde seçilir ($j = 0, 1, \dots, k$). (2.4)' deki a_{ij} terimi j . grup ortalamasının i . çoklu karşılaştırma hipotezindeki aldığı ağırlık katsayısını göstermektedir. Karşılaştırma türlerinden ikisi sırayla açıklanmıştır.

2.5.1. İkili (Pairwise) karşılaştırma

Eş. (2.4)' teki l_i istatistiğinin a_{ij} ağırlık katsayılarından herhangi ikisi 1 ve -1 değerlerini alıyorsa ve diğer tüm ağırlık katsayıları sıfıra eşit ise, bu bağıntı ikili karşılaştırma olarak adlandırılır. İkili karşılaştırma hipotezleri

$$\begin{aligned} H_{0i} : a_{i0}\mu_0 + a_{i1}\mu_1 + \dots + a_{ik}\mu_k &= 0 \\ \text{ve} &, \quad i = 1, 2, \dots, k \\ H_{1i} : a_{i0}\mu_0 + a_{i1}\mu_1 + \dots + a_{ik}\mu_k &\neq 0 \end{aligned} \quad (2.5)$$

biçiminde ifade edilir. Doz-yanıt çalışmalarında ikili karşılaştırmaların amacı kontrol doz düzeyi ile etkisi araştırılan doz düzeyi arasında bir farkın olup olmadığının belirlenmesidir. Yani etkisi araştırılan doz düzeyine ait ağırlık katsayısı 1 ve kontrol düzeyine ait ağırlık katsayısı -1 değerini alır ve geriye kalan doz düzeylerine ait ağırlık katsayıları sıfıra eşit olur. i . doz düzeyi için ikili karşılaştırma ağırlık katsayıları

$$a_{ij} = \begin{cases} -1, & j = 0 \\ 1, & j = i \\ 0, & j = d.h. \end{cases}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (2.6)$$

ile elde edilir. Burada l_i istatistiği

$$\begin{aligned} l_i &= a_{i0}\bar{x}_0 + a_{i1}\bar{x}_1 + \dots + a_{ij}\bar{x}_j + \dots + a_{ik}\bar{x}_k \\ l_i &= -1(\bar{x}_0) + 0(\bar{x}_1) + \dots + 1(\bar{x}_j) + \dots + 0(\bar{x}_k), \quad i = 1, 2, \dots, k \\ l_i &= 1(\bar{x}_j) - 1(\bar{x}_0) \end{aligned} \quad (2.7)$$

biçiminde yazılır. Burada H_{0i} ve H_{1i} hipotezleri

$$\begin{aligned}
& H_{0i} : \mu_i - \mu_0 = 0 \\
& \text{ve} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \\
& H_{1i} : \mu_i - \mu_0 \neq 0
\end{aligned} \tag{2.8}$$

biçiminde olması gerekirken kapalı hipotez ailesi tanımından dolayı hipotezler

$$\begin{aligned}
& H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} = \mu_i \\
& \text{ve} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \\
& H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i
\end{aligned} \tag{2.9}$$

ya da

$$\begin{aligned}
& H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} = \mu_i \\
& \text{ve} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \\
& H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} > \mu_i
\end{aligned} \tag{2.10}$$

biçiminde ifade edilir. Doz-yanıt çalışmalarında H_{1i} hipotezi araştırmacıya bağlı olarak ya Eş. 2.9 ya da Eş. 2.10' da olduğu gibi yazılabilir. Örneğin araştırmacı, deneyde gözlem birimlerini maruz kalınan hastalığı yok etmede kullanılan ilacın olumlu etkisi olarak tanımlamışsa Eş. (2.9)' de belirtilen hipotez, eğer gözlem birimlerini maruz kalınan hastalığı yok etmede kullanılan ilaç dozuna bağlı iyileşme süresi olarak tanımlamışsa da Eş. (2.10)' daki hipotez kullanılmalıdır. Eş. (2.9) ya da Eş. (2.10)' da belirtilen hipotezlerde H_{0i} hipotezini test etmek için l_i istatistiğine dayanan parametrik ve parametrik olmayan İkili karşılaştırma test istatistikleri üçüncü bölümde tanıtılacaktır.

2.5.2. Helmert karşılaştırması

i. Helmert karşılaştırmasında, *i.* doz düzeyinden küçük tüm doz düzeylerinin ortalaması ile (kontrol düzeyi dâhil) *i.* doz düzeyinin ortalaması karşılaştırılır.

Burada hipotezler

$$\begin{aligned} H_{0i} : \mu_0 + \mu_1 + \dots + \mu_{i-1} &= i\mu_i \\ \text{ve} \quad , \quad i &= 1, 2, \dots, k \\ H_{1i} : \mu_0 + \mu_1 + \dots + \mu_{i-1} &\neq i\mu_i \end{aligned} \quad (2.11)$$

biçiminde ifade edilir. Helmert karşılaştırmasının katsayıları

$$a_{ij} = \begin{cases} -1, & j = 0, 1, \dots, i-1 \\ i, & j = i \\ 0, & j = i+1, \dots, k \end{cases} , \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (2.12)$$

ile elde edilir. Burada Eş. (2.4)' teki l_i istatistiği

$$\begin{aligned} l_i &= a_{i0}\bar{x}_0 + a_{i1}\bar{x}_1 + \dots + a_{ij}\bar{x}_j + \dots + a_{ik}\bar{x}_k \\ l_i &= -1(\bar{x}_0) - 1(\bar{x}_1) - \dots - 1(\bar{x}_{i-1}) + i(\bar{x}_i) + 0(\bar{x}_{i+1}) + \dots + 0(\bar{x}_k), \quad i = 1, 2, \dots, k \\ l_i &= i(\bar{x}_i) - 1(\bar{x}_0) - 1(\bar{x}_1) - \dots - 1(\bar{x}_{i-1}) \end{aligned} \quad (2.13)$$

biçiminde yazılır. Eş. (2.11) deki yokluk hipotezini test etmek için l_i istatistiğine dayanan parametrik ve parametrik olmayan Helmert karşılaştırma test istatistikleri üçüncü bölümde tanıtılacaktır.

2.6. Ortogonal Karşılaştırmalar

İkili (Pairwise) ve Helmert karşılaştırma yöntemleri bağımsız karşılaştırmalar oldukları için genellikle ortogonal karşılaştırmalar olarak adlandırılır. İki karşılaştırmının ortogonal olup olmadığını tanımlamanın basit bir yolu vardır. Helmert karşılaştırmasında, hipotez ailelerinden herhangi iki hipotezdeki a_{ij} ağırlık katsayıların çarpımlarının toplamı “0” ise bu karşılaştırmalar ortogonaldır (diktir).

Örnekle açıklayacak olursak, kontrol düzeyi dahil 4 doz düzeyli bir ilaç geliştirme çalışmasında iki farklı bağıntı aşağıdaki gibi tanımlansın.

$$l_4 = 4(\bar{x}_4) - 1(\bar{x}_0) - 1(\bar{x}_1) - 1(\bar{x}_2) - 1(\bar{x}_3) \quad \text{ve} \quad l_3 = 3(\bar{x}_3) - 1(\bar{x}_0) - 1(\bar{x}_1) - 1(\bar{x}_2)$$

Burada l_4 'deki a_{ij} ağırlık katsayıları

$$a_{44} = 4, a_{43} = -1, a_{42} = -1, a_{41} = -1, a_{40} = -1$$

ve l_3 'deki a'_{ij} ağırlık katsayıları

$$a'_{34} = 0, a'_{33} = 3, a'_{32} = -1, a'_{31} = -1, a'_{30} = -1$$

olarak belirlenir. Bundan sonra a_{ij} ve a'_{ij} ağırlık katsayılarının çarpımları toplamı

$$a_{44}a'_{34} + a_{43}a'_{33} + a_{42}a'_{32} + a_{41}a'_{31} + a_{40}a'_{30}$$

$$4(0) + (-1)(3) + (-1)(-1) + (-1)(-1) + (-1)(-1)$$

$$0 - 3 + 1 + 1 + 1 = 0$$

Eşitliğini sağladığından dolayı, bu iki Helmert karşılaştırması ortogonaldır (diktir).

Ayrıca iki Helmert karşılaştırma arasındaki kovaryans sıfıra eşit ise, yani

$Cov(l_3, l_4) = 0$, bu iki farklı bağıntı birbirine diktir.

3. GERİYE DOĞRU KAPALI TEST YÖNTEMİ İLE EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZ DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Bu bölümde en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için parametrik test yöntemlerinden Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen örnek ortalamalarına dayanan yöntem ve Jan ve Shieh (2004) normallik ve homojen varyans varsayımının sağlanmadığı durumlar için Kruskal-Wallis sıra sayıları toplamına dayanan İkili ve Helmert karşılaştırma yöntemleri ve geriye doğru kapalı test yöntemi tanıtılacaktır.

3.1. Jan ve Shieh' in Test İstatistikleri ve Geriye Doğru Kapalı Test Yöntemi

Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen İkili ve Helmert karşılaştırmalarında kullanılacak olan test istatistiklerini tanımlamadan önce ilk olarak doz düzeylerine atanacak Kruskal-Wallis sıra sayılarının nasıl atandığı aşağıda kısaca anlatılmıştır.

Çizelge 3.1. Artan doz düzeylerine ilişkin örnek verisi

Doz Düzeyleri				
0	1	2	...	k
x_{01}	x_{11}	x_{21}	...	x_{k1}
x_{02}	x_{12}	x_{22}	...	x_{k2}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$
x_{0n_0}	x_{1n_1}	x_{2n_2}	...	x_{kn_k}

Yukarıdaki $0,1,...,k$ artan doz düzeylerini ifade etmektedir. Burada “0” hiç bir bileşimin olmadığı doz düzeyini yani kontrol düzeyini (placebo kontrol) göstermektedir. Jan ve Shieh (2004) normallik ve homojen varyans varsayımının sağlanmadığı durumda Kruskal-Wallis sıra sayılarının toplamını kullanarak parametrik olmayan test istatistiklerini geliştirmişlerdir. Karşılaştırma yapılacak i . doz düzeyi için, kontrol düzeyindeki n_0 hacimli örnek, birinci doz düzeyindeki n_1

hacimli örnek, ... , ve i . doz düzeyindeki n_i hacimli örnek birleştirilerek bir tek örnek gibi ele alınır ($i \neq 0$). Sonra bu karşılaştırılan i . doz düzeyi için hacmi $N_i = \sum_{s=0}^i n_s$ olan “birleştirilmiş örnek” değeri ($n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$ örnek hacimleri eşit olduğu durumda $N_i = (i+1)n$ olur) bulunur. Her bir doz düzeyindeki gözlem değerleri birleştirilmiş örnek için $x_{0j}, x_{1j}, \dots, x_{sj}$ gözlem değerleri bir kümeymiş gibi düşünülür ($s = 0, 1, \dots, i; j = 1, 2, \dots, n_i$). Bu birleştirilmiş örnek kümesinde en küçük değerli olan gözlem değerine 1 sıra sayısı, geriye kalanlar içinde en küçük değerli olan gözlem değerine 2 sıra sayısı, ..., ve en son gözlem değerine yani N_i sayıda gözlem değeri içinde en büyük olana da N_i sıra sayısı atanır. Birleştirilmiş örnekte aynı değeri alan gözlemler olduğu zaman bu gözlemlere atanacak sıra sayılarının ortalaması alınarak atanır.

$R_{sj}^{(i)}$ istatistiği, karşılaştırma yapılacak i . doz düzeyi için s . doz düzeyindeki j . birime atanan sıra sayısını gösterir ($i = 1, 2, \dots, k; s = 0, 1, \dots, i; j = 1, 2, \dots, n_i$). Bu sıra sayılarını kullanarak test istatistiğini tanımlarken karşılaştırma yapılacak i . doz düzeyi için, s . doz düzeyine atanan sıra sayıları toplamı $R_s^{(i)} = \sum_{j=1}^{n_i} R_{sj}^{(i)}$ ile elde edilir.

3.1.1. İkili karşılaştırma test istatistiği

Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen İkili karşılaştırma testi, i . doz düzeyi ile kontrol doz düzeyinin ikili olarak karşılaştırılmasına dayanmaktadır.

i . doz düzeyi ile kontrol doz düzeyi ikili olarak karşılaştırılırken, ilk olarak örnek hacimlerinin eşit olduğu durumda birleştirilmiş örnek hacmi

$$N_i = (i+1)n, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.1)$$

ya da örnek hacimlerinin farklı olduğu durumda ise

$$N_i = \sum_{j=0}^k n_j, \quad j = 0, 1, \dots, k \quad (3.2)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanır. Burada n_j , j . doz düzeyindeki örnek hacmini ifade etmektedir. Daha sonra bu birleştirilmiş örnekteki ölçüm değerlerine Kruskal-Wallis sıra sayıları atanır ve i . doz düzeyine kadar olan tüm doz düzeylerine ilişkin sıra sayılarının toplamı ayrı ayrı her bir doz düzeyi için hesaplanır. Daha sonra i . doz düzeyindeki sıra sayılarının toplamından kontrol düzeyindeki sıra sayılarının toplamının farkı alınarak P_i istatistiği

$$P_i = R_i^{(i)} - R_0^{(i)} \quad (3.3)$$

ile elde edilir [Jan ve Shieh, 2004]. Burada $R_i^{(i)}$, i . karşılaştırmada i . doz düzeyine atanan Kruskal-Wallis sıra sayılarının toplamını ve $R_0^{(i)}$ ise kontrol düzeyine atanan Kruskal-Wallis sıra sayılarının toplamını ifade etmektedir. Doz düzeylerine ait örnek hacimlerin aynı olduğu durumda P_i istatistiğine ilişkin varyans

$$Var(P_i) = \frac{nN_i(N_i + 1)}{6}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.4)$$

örnek hacimlerinin farklı olduğu durumda ise

$$Var(P_i) = \frac{n_i N_i (N_i + 1)}{6}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.5)$$

ile hesaplanır [Jan ve Shieh, 2004]. Eğer N_i hacimli birleştirilmiş örnekte aynı değeri alan gözlemler varsa Eş. (3.4) ya da Eş. (3.5)' de olduğu gibi $N_i + 1$ teriminin yerine Düzeltme Terimi, yani DT, koyularak varyans hesaplanır. Aynı değerli

gözlemlere ortalama sıra sayılarının verilmesi, test istatistiğinin beklenen değerini etkilemez iken, varyansın küçülmesine neden olur. Varyansın küçülmesinin test istatistiğinin dağılımı üzerindeki etkisi DT ile ortadan kaldırılır. Bu düzeltme terimi

$$DT = N_i + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_i (N_i - 1)]}, \quad j = 1, 2, \dots, g \quad (3.6)$$

biçimde elde edilir [Jan ve Shieh, 2004]. Eş. (3.6)' da, g aynı değeri alan gözlem gruplarının sayısı, t_j ise aynı değerli gözlemlerin j . gruptaki birim sayısı olarak ifade edilir. Bundan dolayı P_i istatistiğinin düzeltilmiş varyansı

$$Var(P_i) = \frac{nN_i \left(N_i + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_i (N_i - 1)]} \right)}{6}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.7)$$

örnek hacimlerinin farklı olduğu durumda ise

$$Var(P_i) = \frac{n_i N_i \left(N_i + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_i (N_i - 1)]} \right)}{6}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.8)$$

olarak yeniden tanımlanmıştır [Jan ve Shieh, 2004].

Daha sonra Eş. (3.3)' den hesaplanan P_i istatistiği ve bu P_i istatistiğine ilişkin ilgili varyans formülü kullanılarak, Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen standartlaştırılmış ikili karşılaştırma test istatistiği, JP_i

$$JP_i = \frac{P_i - E(P_i)}{\sqrt{Var(P_i)}} = \frac{P_i - 0}{\sqrt{Var(P_i)}} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.9)$$

$$JP_i = \frac{P_i}{\sqrt{Var(P_i)}}$$

ile elde edilir [Jan ve Shieh, 2004]. H_{0k} , “doz düzeyleri aynı dağılıma sahiptir” hipotezinin doğruluğu altında, JP_i test istatistiklerinin dağılımları sıfır ortalamalı ve varyans-kovaryans matrisinin köşegen elemanları “1” ve diğer elemanları “0” olan çok değişkenli normal dağılıma yaklaşır [Hettmansperger, 1984]. Ayrıca doz-yanıt çalışmalarında bağımsız değişkenler arasında pozitif bir ilişki vardır. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve büyüklüğünü belirlemek için JP_i ile JP_j arasındaki korelasyon katsayısı

$$\rho_{ij} = \frac{n_{ij}}{n_0 + n_i} \quad , \quad 1 \leq i \neq j \leq k \quad (3.10)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanır [Tamhane ve Hocberg, 1984]. Örnek hacimleri eşit $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$ olduğu durumda Eş. (3.10)’ da tanımlanan JP_i ile JP_j arasındaki korelasyon katsayısı $1/2$ değerine eşit olur. Bundan dolayı JP_i ile JP_j arasındaki korelasyon matrisi

$$R = \begin{bmatrix} 1 & & 1/2 \\ & \ddots & \\ 1/2 & & 1 \end{bmatrix}_{k \times k} \quad (3.11)$$

ile gösterilir [Tamhane ve Hocberg, 1984]. Tüm ikili karşılaştırma test istatistikleri hesaplandıktan sonra geriye doğru kapalı test yöntemine geçilerek en küçük etkili doz düzeyi belirlenir. Burada korelasyon katsayısının bulunması, hesaplanan test istatistiğinin geriye doğru kapalı test yönteminde tablo değeri ile karşılaştırılacağından dolayı hesaplanmak zorundadır.

3.1.2. Helmert karşılaştırma test istatistiği

Helmert karşılaştırma test istatistiğinin ikili karşılaştırma test istatistiğinden farkı, bölüm 2.5.2 de bahsedildiği gibi karşılaştırılmak istenilen doz düzeyinin, bu doz düzeyinden küçük tüm doz düzeyleri ile (kontrol düzeyi de dahil) birlikte karşılaştırılmasıdır. Burada i . doz düzeyi ile bu doz düzeyinden küçük doz düzeylerinin karşılaştırılması için, ilk olarak Eş. (3.1) ya da Eş. (3.2)' de birleştirilmiş örnek hacimleri hesaplanır. Daha sonra birleştirilmiş örnek verisine Kruskal-Wallis sıra sayıları atanır. Her bir doz düzeyi için atanan bu sıra sayıları ayrı ayrı toplanır. Sonra i . doz düzeyindeki sıra sayılarının toplamından i . doz düzeyinden küçük doz düzeylerindeki (kontrol düzeyi dahil) sıra sayılarının toplamı ayrı ayrı çıkartılır. Sonra bu farklar toplanarak H_i istatistiği

$$H_i = R_i^{(i)} - R_0^{(i)} + R_i^{(i)} - R_1^{(i)} + \dots + R_i^{(i)} - R_{i-1}^{(i)} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.12)$$

ya da

$$H_i = iR_i^{(i)} - (R_0^{(i)} + \dots + R_{i-1}^{(i)}) \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.13)$$

ile elde edilir [Jan ve Shieh, 2004]. H_i istatistiğine ilişkin varyans formülü

$$Var(H_i) = \frac{iN_i^2(N_i + 1)}{12} \quad (3.14)$$

ile hesaplanır [Jan ve Shieh, 2004]. Bölüm 3.1.1' de bahsedilen aynı değeri alan gözlemler olduğunda, burada da Eş. (3.6)' yı kullanarak düzeltilmiş varyans hesaplanır. Düzeltilmiş $Var(H_i)$

$$Var(H_i) = \frac{iN_i^2 \left(N_i + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_i (N_i - 1)]} \right)}{12} \quad (3.15)$$

$$i = 1, 2, \dots, k \quad j = 1, 2, \dots, g$$

olarak verilir [Jan ve Shieh, 2004].

Daha sonra Eş. (3.13) ve Eş. (3.14) ya da Eş. (3.13) ve Eş. (3.15)' i kullanarak, Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen standartlaştırılmış JH_i Helmert test istatistiği

$$JH_i = \frac{H_i - E(H_i)}{\sqrt{Var(H_i)}} = \frac{H_i - 0}{\sqrt{Var(H_i)}} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (3.16)$$

$$JH_i = \frac{H_i}{\sqrt{Var(H_i)}}$$

ile verilir [Jan ve Shieh, 2004]. Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen JH_i istatistiği, Chen (1999) tarafından önerilen iki örnek için Mann-Whitney istatistiğini temel alan test istatistiğinin Helmert tipi olarak gösterilebilir. H_{0k} , yokluk hipotezinin doğruluğu altında, tüm JH_i test istatistiklerinin dağılımları, $(JH_1, \dots, JH_k)$, sıfır ortalamalı ve varyans-kovaryans matrisinin köşegen elemanları “1” ve diğer elemanları “0” olan çok değişkenli normal dağılıma yaklaşır [Hettmansperger, 1984]. Örnek hacimleri eşit olduğu durumlarda JH_i ile JH_j arasındaki korelasyon değeri sıfır’a yaklaşır. Ayrıca JH_i ile JH_j Helmert bağıntıları arasındaki kovaryans sıfıra eşit olduğu için bu iki bağıntı diktir. Bağıntıların dik olması bağıntıların istatistiksel bağımsızlığını ifade eder.

JH_i ' lere ilişkin korelasyon matrisi

$$R = \begin{bmatrix} 1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & 1 \end{bmatrix}_{k \times k} \quad (3.17)$$

ile verilir [Tamhane ve Hocberg, 1984]. JP_i istatistiğinde olduğu gibi korelasyon katsayısından yararlanılarak tablo değeri ile test istatistiği karşılaştırılır.

3.1.3. Geriye doğru kapalı test yöntemi

Geriye doğru kapalı test yöntemi, tek başına bir analiz yöntemi olarak kullanılabileceği gibi son yıllarda çok değişkenli varyans analizinden sonra bir çoklu karşılaştırma testi olarak da kullanılmaktadır. Doz-yanıt çalışmalarında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta doz düzeylerinden hangisinin en küçük etkili doz düzeyi olduğunu belirlemek olduğu için, bu sorunu gidermek amacıyla bir çoklu karşılaştırma testi olarak uygulanabilen geriye doğru kapalı test yöntemi kullanılabilir. Bu bölümde Jan ve Shieh(2004) önerdiği İkili ve Helmert karşılaştırmalarını temel alan geriye doğru kapalı test yönteminin adımları aşağıda belirtilmiştir [Jan ve Shieh, 2004].

Geriye doğru kapalı test yöntemi adımları

Adım 1: İlk olarak kontrol düzeyi ile k . doz düzeyi karşılaştırılacağından dolayı $k_1 = k$ alınır.

Adım 2: i . doz düzeyi için yeni bir değişken olarak Z_i tanımlanır, burada Z_i her bir i . doz düzeyi için hesaplanan standartlaştırılmış test istatistiğine karşılık gelmektedir, $(i = 1, 2, \dots, k)$. Yani

$$Z_i = JP_i \text{ ya da } Z_i = JH_i$$

olarak yeniden tanımlanır.

Adım 3: Belirlenen bu Z_i değerleri arasından maksimumu alınır ve

$$Z_{(k_1)} = \max(Z_1, \dots, Z_{k_1}) \quad (3.18)$$

olarak ifade edilir.

Adım 4: Eş. (3.18) ile belirlenen $Z_{(k_1)}$, kaçınıcı doz düzeyinde belirlenmiş ise bu doz düzeyi $k_1 = k$ eşitliğinin antirankı olarak tanımlanır ve bu da $d(k_1)$ olarak yeniden ifade edilir. Yani,

$$Z_{(k_1)} = Z_{d(k_1)} \quad (3.19)$$

olarak tanımlanır.

Adım 5: Gupta ve ark. (1973) tarafınca oluşturulan EK-1. ve EK-2.'deki tablolardan $Z_{i,\rho}^\alpha$ değerleri bulunur [Gupta ve ark. 1973]. $n_o = n$ olduğu zaman, JP_i test istatistiği için EK-1.'deki $Z_{i,\rho=0,5}^\alpha$ ve JH_i test istatistiği kullanılırken de EK-2.'deki $Z_{i,\rho=0}^\alpha$ tablo değerlerine bakılır.

Adım 6: Bulunan $Z_{(k_1)}$ değeri ile $Z_{k_1,\rho}^\alpha$ tablo değeri karşılaştırılır. Eğer, $Z_{(k_1)} > Z_{k_1,\rho}^\alpha$ ise $i = d(k_1), \dots, k_1$ için H_{0i} hipotezi reddedilir. H_{0i} hipotezi reddedildikten sonra bir sonraki adımdaki hipotez testi için $k_2 = d(k_1) - 1$ alınır ve k_2 'den sonraki doz düzeyleri çıkartılarak Adım 2'ye gidilir. Daha sonraki adımlar için Adım 2'den sonraki adımlar izlenir. Eğer, $Z_{(k_1)} \leq Z_{k_1,\rho}^\alpha$ ise H_{0i} yokluk hipotezi kabul edilir ve test işlemi bu adımda sonlandırılır.

Geriye doğru kapalı test yöntemi genelleştirilirse,

Adım 1: j . hipotez testi için $k_j = d(k_{j-1}) - 1$ alınır.

Adım 2: Belirlenen $Z_{(k_j)} = \max(Z_1, \dots, Z_{k_j})$ değeri $Z_{(k_j)} = Z_{d(k_j)}$ olarak tanımlanır.

Adım 3: Gupta ve ark. (1973) tarafından hazırlanan EK-1. ve EK-2.' deki tablodan

$Z_{k_j, \rho}^{\alpha}$ tablo değeri bulunur.

Adım 4: Daha sonra hesaplanan test istatistikleri ile tablo değerleri karşılaştırılır.

Eğer $Z_{d(k_j)} > Z_{k_j, \rho}^{\alpha}$ ise $i = d(k_j), \dots, k_j$ için H_{0k_j} hipotezi reddedilir, aksi takdirde H_{0k_j} hipotezi kabul edilir ve test işlemi sonlandırılır.

Eğer test işlemi m . adımda sonlandırıldıysa, en küçük etkili doz düzeyi $k_m + 1$ veya $d(k_{m-1})$ olarak tanımlanır, yani

$$v_{EED} = k_m + 1 = d(k_{m-1}) \quad (3.20)$$

olarak belirlenir [Jan ve Shieh, 2004].

α anlamlılık düzeyinde en küçük etkili doz düzeyini belirledikten sonra, bu $v_{EED} = k_m + 1 = d(k_{m-1})$ değerine karşılık gelen p değeri hesaplanır. Jan ve Shieh(2004) hesaplanan test istatistiğinin p değerini bulurken, Wright(1992) tarafından önerilen kapalı test yöntemleri için tanımlamış olduğu düzeltilmiş p değeri (adjusted p value) hesaplama biçimini ele almışlardır. Genellikle, H_{0k_j} hipotez testi için j . adımda $z_{(k_j)}, Z_{(k_j)}$ 'nin gözlenmiş değeri olarak alınır ve ilk önce H_{0k_j} hipotezine ilişkin olasılık

$$\begin{aligned} p'(k_j) &= P\{Z_{(k_j)} \geq z_{(k_j)}\} \\ &= P\{\text{en az bir tane } Z_t \geq z_{(k_j)}, t = 1, \dots, k_j\}, \quad j = 1, 2, \dots \end{aligned} \quad (3.21)$$

ile hesaplanır [Jan ve Shieh, 2004]. Ayrıca bu $p'(k_j)$ değeri $\rho = 1/2$ ve $\rho = 0$ için

SAS programının PROBMC fonksiyonu kullanılarak ya da

$1 - [\Phi(z_{(k_j)})]^{k_j}$ hesaplanılarak bulunabilir. Burada $\Phi(\cdot)$, standart normal değişkenin

dağılım fonksiyonunu göstermektedir. Her bir k_j için $p'(k_j)$ değerleri hesaplandıktan sonra düzeltilmiş p değeri belirlenir. Düzeltilmiş p değeri, j . adıma kadar hesaplanan $p'(k_j)$ değerleri arasından maksimum olan olasılık değerini göstermektedir ve

$$p(k_j) = \max \{ p'(k_j), p'(k_{j-1}), \dots, p'(k_1) \}, \quad j = 1, 2, \dots \quad (3.22)$$

ile bulunur [Jan ve Shieh, 2004].

En küçük etkili doz düzeyi, hesaplanan $z_{d(k_j)}$ istatistik değerinin $Z_{k_j, \rho}^\alpha$ tablo değeriyle karşılaştırılması sonucu belirlenebileceği gibi alternatif bir yöntem olarak hesaplanan $z_{d(k_j)}$ istatistik değerine ilişkin $p(k_j)$ değeri ile α anlamlılık düzeyinin karşılaştırılması sonucunda da belirlenebilir. Örneğin j . adım için hesaplanan düzeltilmiş p değeri $p(k_j)$ olsun. Eğer, $p(k_j) < \alpha$ ise $i = d(k_j), \dots, k_j$ için H_{0i} hipotezi reddedilir ve bir sonraki adım gidilir, aksi taktirde test işlemi sonlandırılır. Eğer test işlemi m . adımda sonlandırıldıysa ϑ_{EED} değeri $k_m + 1$ ve buna karşılık gelen düzeltilmiş p değeri $p(k_{m-1})$ olur, bu durum

$$H_{0k_{m-1}} : F_0 = F_1 = \dots = F_{k_{m-1}} \quad (3.23)$$

hipotezini reddetmek için güçlü bir kanıt ölçüsü gösterir [Jan ve Shieh, 2004].

3.2. Tamhane Test İstatistikleri ve Geriye Doğru Kapalı Test Yöntemi

Tamhane ve ark. (1996) normallik ve homojen varyans varsayımının sağlandığı ve varyans analizi sonucunda “ortalamalar arasında fark yoktur” hipotezinin reddedilmesinden sonra yapılacak olan çoklu karşılaştırmalar için parametrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu çoklu karşılaştırmalarda örnek ortalamalarına dayanan

İkili ve Helmert karşılaştırmalarını kullanarak uygulamışlardır [Tamhane ve ark. 1996]. Bu iki karşılaştırma yöntemi aşağıda açıklanmıştır.

Çizelge 3.2. Artan doz düzeylerine ilişkin örnek verisi

Doz Düzeyleri				
0	1	2	...	k
x_{01}	x_{11}	x_{21}	...	x_{k1}
x_{02}	x_{12}	x_{22}	...	x_{k2}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$
x_{0n_0}	x_{1n_1}	x_{2n_2}	...	x_{kn_k}

Çizelge 3.2’ deki $0,1,...,k$ artan doz düzeylerini ifade etsin. Daha önceden de bahsedildiği gibi “0” hiç bir bileşimin olmadığı doz düzeyini yani kontrol düzeyini (placebo kontrol) göstermektedir. n_i , i . doz düzeyindeki örnek hacmini ifade etsin ($i = 0,1,...,k$). Her bir doz düzeyinin örnek ortalaması

$$\bar{x}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \quad , \quad i = 0,1,...,k \quad (2.24)$$

ile ifade edilir. Örnek ortalamasına ilişkin varyans

$$s_i^2 = \frac{1}{n_i - 1} \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2 \quad , \quad i = 0,1,...,k \quad (2.25)$$

ile bulunur. Burada $\bar{x}_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2 / \sqrt{n_i})$ dağılımına sahiptir.

Tamhane ve ark. (1996) varyans analizi sonucunda Eş. (2.3)’ deki H_0 hipotezinin reddedilmesinden sonra yapılacak çoklu karşılaştırma yöntemleri için aşağıdaki İkili

ve Helmert karşılaştırmalarını temel alarak geriye doğru kapalı test yöntemini geliştirmişlerdir.

3.2.1. İkili karşılaştırma test istatistiği

Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen ikili karşılaştırma yönteminin Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen yöntemden farkı örnek ortalamalarının karşılaştırmasına dayanmaktadır. Bu ikili karşılaştırma yöntemi, etkisi araştırılmak istenen i . doz düzeyi ortalaması ile kontrol doz düzeyi ortalamasının karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Burada hipotezler

$$H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} = \mu_i$$

ve

$$H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i$$

biçiminde yazılır. Burada H_{0i} hipotezini test etmede kullanılacak olan test istatistiğini tanımlamak için ilk başta Eş. (2.6)' deki

$$a_{ij} = \begin{cases} -1, & j = 0 \\ 1, & j = i \\ 0, & j = d.h. \end{cases}, \quad i = 1, 2, \dots, k$$

ile verilen ağırlık katsayıları kullanılarak Eş. (2.4)' de verilen bağıntı

$$l_i = \sum_{j=0}^k a_{ij} \bar{x}_j$$

$$l_i = 1(\bar{x}_j) - 1(\bar{x}_0), \quad i = 0, 1, \dots, k \quad (2.26)$$

biçiminde elde edilir. $l_i = \bar{x}_j - \bar{x}_0$ istatistiğinin beklenen değeri

$$E(l_i) = E(\bar{x}_j - \bar{x}_0)$$

$$E(\bar{x}_j - \bar{x}_0) = 0$$

olarak elde edilir. $l_i = \bar{x}_j - \bar{x}_0$ istatistiğine ilişkin varyans

$$VAR(\bar{x}_j - \bar{x}_0) = \left[\frac{s_0^2(n_0 + 1) + s_j^2(n_j + 1)}{n_0 + n_j - 2} \right] \left[\frac{a_{i0}^2}{n_0} + \sum_{j=1}^k \frac{a_{ij}^2}{n_j} \right]$$

ile elde edilir. Burada s_0^2 ve s_j^2 , sırasıyla kontrol ve j . doz düzeyine ilişkin örnek varyansını ifade etmektedir. $\bar{x}_j - \bar{x}_0$ istatistiğinin beklenen değeri ve varyansı tanımlandıktan sonra Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen ikili karşılaştırma test istatistiği

$$TP_i = \frac{\sum_{j=0}^k a_{ij} \bar{x}_j - E(\bar{x}_j - \bar{x}_0)}{\sqrt{VAR(\bar{x}_j - \bar{x}_0)}} = \frac{\sum_{j=0}^k a_{ij} \bar{x}_j - 0}{\sqrt{VAR(\bar{x}_j - \bar{x}_0)}}$$

$$TP_i = \frac{\sum_{j=0}^k a_{ij} \bar{x}_j}{\sqrt{\left[\frac{s_0^2(n_0 + 1) + s_j^2(n_j + 1)}{n_0 + n_j - 2} \right] \left[\frac{a_{i0}^2}{n_0} + \sum_{j=1}^k \frac{a_{ij}^2}{n_j} \right]}}$$

ile elde edilir. TP_i test istatistiği, $v = \sum_{j=0}^k n_j - (k + 1)$ serbestlik dereceli ve $\{\rho_{ij}\}$

korelasyon matrisine sahip çok değişkenli t dağılımına, $TP_i \sim t_{k_i, v, \rho}$ sahiptir. Ayrıca burada ρ_{ij} , i . ve j . faktör düzeyleri arasındaki korelasyonu ifade eder ve aşağıdaki formülle elde edilir.

$$\rho_{ij} = \frac{n}{n_0 + n}, \quad 1 \leq i \neq j \leq k$$

$n_0 = n$ olduğu zaman $\rho_{ij} = 0,5$ olur.

3.2.2. Helmert karşılaştırma test istatistiği

Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen Helmert karşılaştırma yönteminde i . doz düzeyi ortalaması ile bu doz düzeyinden küçük doz düzeylerinin ortalamasının birlikte karşılaştırılması amaçlanır. Helmert karşılaştırılması yapılırken Eş. (2.4)'deki

$$a_{ij} = \begin{cases} -1, & j = 0, 1, \dots, i-1 \\ i, & j = i \\ 0, & j = i+1, \dots, k \end{cases}, \quad i = 1, 2, \dots, k$$

ile elde edilen ağırlık katsayıları kullanılarak l'_i istatistiği

$$l'_i = i\bar{x}_i - \bar{x}_0 - \bar{x}_1 - \dots - \bar{x}_{i-1}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (2.27)$$

olarak bulunur. l'_i istatistiğinin beklenen değeri

$$E(l'_i) = 0$$

olarak bulunur ve bu l'_i istatistiğinin varyansı

$$Var(l'_i) = s_{birleştirilmiş(i)}^2 \left[\frac{a_{i0}^2}{n_0} + \sum_{j=1}^k \frac{a_{ij}^2}{n_j} \right]$$

ile elde edilir. Burada $s_{birleştirilmiş(i)}^2$, birleştirilmiş örneğe ilişkin varyansı ifade etmektedir ve aşağıdaki formül ile elde edilir.

$$s_{birleştirilmiş(i)}^2 = \frac{\sum_{j=0}^k \left(\sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 \right)}{\sum_{j=0}^k (n_j - 1)}$$

$$s_{birleştirilmiş(i)}^2 = \frac{KT_{hata}}{(N_k - k - 1)}$$

l'_i istatistiğinin beklenen değeri ve varyansını tanımladıktan sonra Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen Helmert karşılaştırma test istatistiği

$$TH_i = \frac{\sum_{j=0}^k a_{ij} \bar{x}_j}{s_{birleştirilmiş(i)} \sqrt{\frac{a_{i0}^2}{n_0} + \sum_{j=1}^k \frac{a_{ij}^2}{n_j}}}, \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (2.28)$$

ile ifade edilir. TH_i test istatistiği, $v = \sum_{j=0}^k n_j - (k + 1)$ serbestlik dereceli ve $\{\rho_{ij}\}$ korelasyon matrisine sahip çok değişkenli t dağılımına, $TH_i \sim t_{k_i, v, \rho}$ sahiptir. Burada $s_{birleştirilmiş(i)}$, i . karşılaştırma için kullanılacak olan birleştirilmiş örneğe ilişkin standart sapmayı göstermektedir. Ayrıca burada ρ_{ij} , i . ve j . faktör düzeyleri arasındaki korelasyonu ifade etmektedir. $n_0 = n$ olduğu zaman $\rho_{ij} = 0$ olur.

3.2.3. Geriye doğru kapalı test yöntemi

Bu bölümde Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen İkili ve Helmert karşılaştırmalarının test edildiği geriye doğru kapalı test yöntemi anlatılacaktır. Bölüm 3.2.1 ve 3.2.2' de hesaplanan test istatistikleri geriye doğru kapalı test

yöntemi kullanılarak test edilir. İlk olarak test istatistikleri hesaplanır ve daha sonra elde edilen test istatistikleri aşağıdaki geriye doğru kapalı test yöntemi adımları ile en küçük etkili doz düzeyi bulunur.

Geriye doğru kapalı test yöntemi adımları

Adım 1: İlk olarak $k_1 = k$ alınır.

Adım 2: Her bir i . doz düzeyi için İkili karşılaştırma test ediliyor ise Bölüm 3.2.1.'deki TP_i test istatistik değerleri hesaplanır. Eğer Helmert karşılaştırması test edilecekse Bölüm 3.2.2.'deki TH_i test istatistik değerleri hesaplanır ($i = 1, 2, \dots, k$).

Adım 3: TP_i ya da TH_i değerleri hesaplandıktan sonra yeni bir değişken olarak $T_{(k_1)}$ tanımlanır. Burada

$$T_{(k_1)} = \max(TP_1, \dots, TP_{k_1}) \text{ ya da } T_{(k_1)} = \max(TH_1, \dots, TH_{k_1})$$

olarak ifade edilir.

Adım 4: Belirlenen $T_{(k_1)}$ değeri, kaçınıcı doz düzeyinde belirlemiş ise bu doz düzeyi $k_1 = k$ 'nın antirankı olarak alınır ve bu da $d(k_1)$ olarak yeniden ifade edilir. Yani, $T_{(k_1)} = T_{d(k_1)}$ olur.

Adım 5: C.W. Dunnett (1955) tarafından oluşturulan EK-3. ve EK-4.'deki tablolardan $c_{k_1} = t_{k_1, v, \rho}^\alpha$ değerleri bulunur [Tamhane ve ark., 1996]. $n_o = n$ olduğu zaman, TP_i test istatistiğini için EK-3.'deki tablo değerine ve TH_i test istatistiği kullanılırken de karşılaştırma yapmak için EK-4.'deki tablo değerine bakılır.

Adım 6: $T_{(k_1)}$ değeri belirlendikten sonra $c_{k_1} = t_{k_1, v, \rho}^\alpha$ tablo değeri ile karşılaştırılır. Eğer $T_{(k_1)} \geq t_{k_1, v, \rho}^\alpha$ ise $i = d(k_1), \dots, k_1$ için H_{0i} hipotezi reddedilir. $k_2 = d(k_1) - 1$ alınarak Adım 2 gidilir ve diğer adımlar yeniden ele alınır.

Eğer $T_{(k_1)} < t_{k_1, v, \rho}^{\alpha}$ ise H_{0i} yokluk hipotezi kabul edilir ve test işlemi sonlandırılır.

Eğer test işlemi m . adımda sonlandırıldıysa, Tamhane ve ark.(1996) tarafından önerilen İkili ve Helmert istatistiklerinin geriye doğru kapalı test yöntemiyle test edilmesi sonucunda en küçük etkili doz düzeyi $k_m + 1$ veya $d(k_{m-1})$ olarak belirlenir, yani

$$\vartheta_{ED} = k_m + 1 = d(k_{m-1})$$

olarak bulunur.

4. UYGULAMA

Simpson ve Margolin(1986) tarafından oluşturulan veriyi Jan ve Shieh(2004) ele alarak Eş. (3.5) ve Eş. (3.10)' de önerdikleri test istatistikleri kullanarak en küçük etkili dozu belirlemeyi amaçlamışlardır [Simpson ve Margolin, 1986]. Ayrıca aynı veriye Chen ve Wolfe(1993) ve Chen(1999) de kendi yöntemlerini bu veri üzerinde kullanmışlardır [Chen ve Wolfe, 1993; Chen, 1999]. Bu veride beş farklı doz düzeyi ve bir kontrol düzeyi olarak sıfır doz düzeyi bulunmaktadır. Her bir doz düzeyi için üçer gözlem alınmıştır. Bu gözlemlere ilişkin değerler Çizelge 4.1' de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Simpson ve Margolin(1986) tarafından oluşturulan verideki doz düzeylerine ilişkin yanıtlar

Doz Düzeyleri ($\mu g/mL$)					
0	100	333	1000	3333	10000
23	27	28	41	28	16
22	23	37	37	21	19
14	21	35	43	30	13

Çizelge 4.1' deki veri için JP_i ve JH_i test istatistikleri kullanılarak geriye doğru kapalı test yöntemiyle en küçük etkili doz düzeyinin belirlenişi aşağıda ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

4.1. İkili Karşılaştırma Test İstatistiğini Geriye Doğru Kapalı Test Yönteminde Kullanarak En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi

Bu veride beş doz düzeyi ve kontrol düzeyi için alınan örnek hacimleri bir birine eşittir ve $n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n_5 = 3$ büyüklüğündedir ($i = 1, 2, 3, 4, 5$ ve $j = 1, 2, 3$). En küçük etkili doz düzeyini geriye doğru kapalı test yöntemiyle belirlemeden önce, ilk olarak kontrol düzeyi ile karşılaştırılacak olan beş doz düzeyinin her biri için İkili karşılaştırma test istatistiğinin bulunması gerekmektedir. Her bir doz düzeyi için ayrı ayrı İkili karşılaştırma test istatistiğini hesaplarken bölüm 2.6' da tanımlanan, kontrol

düzeyi ile karşılaştırılacak olan i . doz düzeyi için birleştirilmiş örnek hacmi olan N_i ve s . doz düzeyine atanan sıra sayıları toplamı olan $R_s^{(i)}$ istatistiği hesaplanmalıdır. Daha sonra her bir karşılaştırma için üçüncü bölümde tanımlanan Eş. (3.3)' deki istatistik değerleri ve bu eşitlikteki istatistiğin varyansı sırasıyla hesaplanır. Daha sonra Eş. (3.9)' de verilen JP_i test istatistikleri bulduktan sonra bu test istatistiklerini üçüncü bölümdeki Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen geriye doğru kapalı test yöntem adımlarında kullanılarak en küçük etkili doz düzeyi bulunur. Daha sonra ϑ_{ED} olarak belirlenen doz düzeyindeki $z_{(\vartheta_{ED})}$ değerine ilişkin düzeltilmiş p değeri belirlenir. Her bir doz düzeyinin kontrol düzeyi ile karşılaştırılması işlemleri aşağıda ayrıntılı bir şekilde yapılmıştır.

İlk olarak birinci doz düzeyi ($100\mu g/mL$) ile kontrol düzeyinin ($0\mu g/mL$) karşılaştırılması için $i = 1$ alınır.

Her bir doz düzeyindeki örnek hacimleri eşit olduğundan dolayı birleştirilmiş örnek hacmi $N_i = (i + 1)n$ eşitliği kullanılarak

$$N_i = (i + 1)n$$

$$N_1 = (1 + 1)3 = 6$$

olarak bulunur. Birleştirilen doz düzeyleri $s = 0, 1$ olarak gösterilir ve daha sonra bu birleştirilen örnek için bölüm 2.6' da anlatılan Kruskal-Wallis(1952) sıra sayıları küçükten büyüğe doğru atanır. Kontrol düzeyi ile karşılaştırılacak olan 1. doz düzeyi için, s . doz düzeyindeki j . gözlem birimine atanan sıra sayısını $R_{sj}^{(1)}$ ile ifade edilir. Bu sıra sayıları Çizelge 4.2.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Kontrol düzeyi ve birinci doz düzeyi gözlemleri ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları

Doz düzeyleri ($\mu g/mL$)			
0	$R_{0j}^{(1)}$	100	$R_{1j}^{(1)}$
23	(4,5)	27	(6)
22	(3)	23	(4,5)
14	(1)	21	(2)
$R_0^{(1)}$	8,5	$R_1^{(1)}$	12,5

Çizelge 4.2’ deki kontrol düzeyine atanan sıra sayılarını ve birinci doz düzeyine atanan sıra sayılarının toplamı $R_s^{(i)} = \sum_{j=1}^{n_i} R_{sj}^{(i)}$ eşitliğini kullanarak

$i = 1 \quad s = 0 \quad j = 1, 2, 3$ için

$$R_0^{(1)} = 4,5 + 3 + 1 = 8,5$$

ve

$i = 1 \quad s = 1 \quad j = 1, 2, 3$ için

$$R_1^{(1)} = 6 + 4,5 + 2 = 12,5$$

olarak elde edilir. Daha sonra bu $R_0^{(1)}$ ve $R_1^{(1)}$ sıra sayıları toplamını Eş. (3.3)’ de kullanarak P_1 istatistiğini

$$P_1 = R_1^{(1)} - R_0^{(1)} = 12,5 - 8,5 = 4$$

olarak elde edilir. P_1 istatistiği hesaplandıktan sonra P_1 istatistiğine ilişkin varyans hesaplanır. Burada önemli bir nokta aynı değeri alan gözlemler olduğu için varyansı hesaplarken düzeltme terimini hesaplayıp ondan sonra düzeltilmiş varyansın hesaplanması gerekmektedir. Eş. (3.6)’ yı kullanmak için ilk olarak g ve t_j değerlerini belirlememiz gerekecektir. Bu birleştirilmiş örnekte aynı değeri alan

gözlem grup sayısı $g = 1$ ve bu gruptaki aynı değerli gözlemlerin sayısı $t_1 = 2$ ' dir.

Bu bilgiyi tanımladıktan sonra Eş. (3.6) ile

$$\begin{aligned} DT &= N_1 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_1 (N_1 - 1)]} \\ &= 6 + 1 - \frac{2(2^2 - 1)}{[6(6 - 1)]} \\ &= 7 - 0,2 = 6,8 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. Bulunan $DT = 6,8$ değeri Eş. (3.7)' de yerine koyulduğunda P_1 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı

$$\begin{aligned} Var(P_1) &= \frac{nN_1 \left(N_1 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_1 (N_1 - 1)]} \right)}{6} \\ &= \frac{3(6)(6,8)}{6} = 20,4 \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. Varyansı hesapladıktan sonra Eş. (3.9)' daki test istatistiğinin değeri

$$\begin{aligned} JP_1 &= \frac{P_1}{\sqrt{Var(P_1)}} \\ &= \frac{4}{\sqrt{20,4}} \\ &= 0,886 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. JP_1 test istatistiği hesaplandıktan sonra bir sonraki yapılacak olan karşılaştırma olarak ikinci doz düzeyi ile kontrol düzeyinin karşılaştırılması için $i = 2$ alınır. $i = 2$ için birleştirilmiş örnek hacmi olan $N_2 = (i + 1)n = (2 + 1)3 = 9$ değerini alır. Birleştirilen doz düzeyleri $s = 0, 1, 2$ olarak gösterilir ve daha sonra bu

birleştirilen örnek için anlatılan Kruskal-Wallis (1952) sıra sayıları yeniden küçükten büyüğe doğru atanır. Kontrol düzeyi ile karşılaştırılacak olan 2. doz düzeyi için, s . doz düzeyindeki j . gözlem birimine atanan sıra sayıları $R_{sj}^{(2)}$ Çizelge 4.3’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Kontrol, birinci ve ikinci doz düzeylerindeki gözlemler ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları

Doz düzeyleri ($\mu g/mL$)					
0	$R_{0j}^{(2)}$	100	$R_{1j}^{(2)}$	333	$R_{2j}^{(2)}$
23	(4,5)	27	(6)	28	(7)
22	(3)	23	(4,5)	37	(9)
14	(1)	21	(2)	35	(8)
$R_0^{(2)}$	8,5	$R_1^{(2)}$	12,5	$R_2^{(2)}$	24

Çizelge 4.3’ deki doz düzeylerine atan sıra sayıları toplamı $R_s^{(i)} = \sum_{j=1}^{n_i} R_{sj}^{(i)}$ eşitliğini kullanarak

$$i = 2 \quad s = 0 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için} \quad R_0^{(2)} = 4,5 + 3 + 1 = 8,5$$

$$i = 2 \quad s = 1 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için} \quad R_1^{(2)} = 6 + 4,5 + 2 = 12,5$$

$$i = 2 \quad s = 2 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için} \quad R_2^{(2)} = 7 + 9 + 8 = 24$$

olarak hesaplanır. Daha sonra bu $R_0^{(2)}$ ve $R_2^{(2)}$ sıra sayıları toplamını Eş. (3.3) kullanılarak P_2 istatistiğini

$$P_2 = R_2^{(2)} - R_0^{(2)} = 24 - 8,5 = 15,5$$

olarak bulunur. P_2 istatistiği hesaplandıktan sonra $N_2 = 9$ hacimli birleştirilmiş

örnekte aynı değeri alan gözlemler değişmediği için $g = 1$ ve $t_1 = 2$ alınarak P_2 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı hesaplanır. Düzeltme terimi

$$\begin{aligned} DT &= N_2 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_2 (N_2 - 1)]} \\ &= 9 + 1 - \frac{2(2^2 - 1)}{[9(9 - 1)]} \\ &= 10 - 0,084 = 9,916 \end{aligned}$$

olarak elde edilir ve hesaplanan $DT = 9,916$ değeri Eş. (3.7)' de yerine koyulduğunda P_2 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı

$$\begin{aligned} Var(P_2) &= \frac{nN_2 \left(N_2 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1)}{[N_2 (N_2 - 1)]} \right)}{6} \\ &= \frac{3(9)(9,916)}{6} = 44,63 \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. P_2 ve $Var(P_2)$ değerleri hesaplandıktan sonra Eş. (3.9)' da yerine koyduğumuzda JP_2 test istatistiği

$$\begin{aligned} JP_2 &= \frac{P_2}{\sqrt{Var(P_2)}} \\ &= \frac{15,5}{\sqrt{44,63}} \\ &= 2,320 \end{aligned}$$

olarak bulunur. JP_2 test istatistiğini de hesaplandıktan sonra bir sonraki doz düzeyi olan üçüncü doz düzeyi ile kontrol düzeyinin karşılaştırılması için $i = 3$ alınır. $i = 3$ için birleştirilmiş örnek hacmi olan $N_3 = (i + 1)n = (3 + 1)3 = 12$ olarak hesaplanır.

Birleştirilen doz düzeyleri $s = 0, 1, 2, 3$ olarak gösterilir ve daha sonra bu birleştirilen örnek için Kruskal-Wallis (1952) sıra sayıları bu karşılaştırma için tekrardan küçükten büyüğe doğru atanır. Daha sonra kontrol düzeyi ile karşılaştırılacak olan 3. doz düzeyi için, s . doz düzeyindeki j . gözlem birimine atanan sıra sayıları $R_{sj}^{(3)}$ Çizelge 4.4' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Kontrol, birinci, ikinci ve üçüncü doz düzeylerindeki gözlemleri ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları

Doz düzeyleri ($\mu g/mL$)							
0	$R_{0j}^{(3)}$	100	$R_{1j}^{(3)}$	333	$R_{2j}^{(3)}$	1000	$R_{3j}^{(3)}$
23	(4,5)	27	(6)	28	(7)	41	(11)
22	(3)	23	(4,5)	37	(9,5)	37	(9,5)
14	(1)	21	(2)	35	(8)	43	(12)
$R_0^{(3)}$	8,5	$R_1^{(3)}$	12,5	$R_2^{(3)}$	24,5	$R_3^{(3)}$	32,5

Çizelge 4.4' deki doz düzeylerine atan sıra sayıları toplamı $R_s^{(i)} = \sum_{j=1}^{n_i} R_{sj}^{(i)}$ eşitliğini kullanarak

$$i = 3 \quad s = 0 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_0^{(3)} = 4,5 + 3 + 1 = 8,5$$

$$i = 3 \quad s = 1 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_1^{(3)} = 6 + 4,5 + 2 = 12,5$$

$$i = 3 \quad s = 2 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_2^{(3)} = 7 + 9,5 + 8 = 24,5$$

$$i = 3 \quad s = 3 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_3^{(3)} = 11 + 9,5 + 12 = 32,5$$

olarak hesaplanır. Daha sonra $R_0^{(3)}$ ve $R_3^{(3)}$ sıra sayıları toplamını Eş. (3.3) kullanılarak P_3 istatistiğini

$$P_3 = R_3^{(3)} - R_0^{(3)} = 32,5 - 8,5 = 24$$

olarak bulunur. Bu karşılaştırma için $N_3 = 12$ hacimli birleştirilmiş örnekte aynı değeri alan gözlem grup sayısı $g = 2$ ve bu gruptaki aynı değerli gözlemlerin sayısı $t_1 = 2$ ve $t_1 = 2$ alınarak P_3 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı hesaplanır.

Düzeltilme terimi

$$\begin{aligned} DT &= N_3 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^2 t_j (t_j^2 - 1)}{[N_3 (N_3 - 1)]} \\ &= 12 + 1 - \frac{2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1)}{[12(12 - 1)]} \\ &= 12,91 \end{aligned}$$

olarak bulunur ve hesaplanan $DT = 12,91$ değeri Eş. (3.7)' de yerine koyulduğunda P_3 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı

$$\begin{aligned} Var(P_3) &= \frac{nN_3(DT)}{6} \\ &= \frac{3(12)(12,91)}{6} = 77,45 \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. P_3 ve $Var(P_3)$ değerlerini elde ettikten sonra Eş. (3.9)' da yerine koyulduğunda test istatistiği

$$\begin{aligned} JP_3 &= \frac{P_3}{\sqrt{Var(P_3)}} \\ &= \frac{24}{\sqrt{77,45}} \\ &= 2,727 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. JP_3 test istatistiğini de hesaplandıktan sonra bir sonraki doz düzeyi olan dördüncü doz düzeyi ile kontrol düzeyinin karşılaştırılması için $i = 4$ alınır.

$i = 4$ için birleştirilmiş örnek hacmi $N_4 = (i+1)n = (4+1)3 = 15$ olarak bulunur. Birleştirilen doz düzeyleri $s = 0, 1, 2, 3, 4$ olarak gösterilir ve daha sonra bu birleştirilen örnek için Kruskal-Wallis (1952) sıra sayıları tüm doz düzeylerine tekrar küçükten büyüğe doğru atanır. Daha sonra kontrol düzeyi ile karşılaştırılacak olan 4. doz düzeyi için, s . doz düzeyindeki j . gözlem birimine atanan sıra sayıları $R_{sj}^{(4)}$ Çizelge 4.5.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Kontrol, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü doz düzeylerindeki gözlemleri ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları

Doz düzeyleri ($\mu g/mL$)									
0	$R_{0j}^{(4)}$	100	$R_{1j}^{(4)}$	333	$R_{2j}^{(4)}$	1000	$R_{3j}^{(4)}$	3333	$R_{3j}^{(4)}$
23	(5,5)	27	(7)	28	(8,5)	41	(15)	28	(8,5)
22	(4)	23	(5,5)	37	(12,5)	37	(12,5)	21	(2,5)
14	(1)	21	(2,5)	35	(11)	43	(15)	30	(10)
$R_0^{(4)}$	10,5	$R_1^{(4)}$	15	$R_2^{(4)}$	32	$R_3^{(4)}$	42,5	$R_4^{(4)}$	21

Çizelge 4.5.' deki doz düzeylerine atan sıra sayıları toplamı $R_s^{(i)} = \sum_{j=1}^{n_i} R_{sj}^{(i)}$ eşitliğini kullanarak

$$i = 4 \quad s = 0 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_0^{(4)} = 5,5 + 4 + 1 = 10,5$$

$$i = 4 \quad s = 1 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_1^{(4)} = 7 + 5,5 + 2,5 = 15$$

$$i = 4 \quad s = 2 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_2^{(4)} = 8,5 + 12,5 + 11 = 32$$

$$i = 4 \quad s = 3 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_3^{(4)} = 15 + 12,5 + 15 = 42,5$$

$$i = 4 \quad s = 4 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_4^{(4)} = 8,5 + 2,5 + 10 = 21$$

olarak hesaplanır ve 4. doz düzeyi ile kontrol düzeyinin karşılaştırılmasında kullanılacak olan Eş. (3.1)' deki test istatistiği için $R_4^{(4)}$ ve $R_0^{(4)}$ sıra sayılarının

toplamı alınır. Bu sıra sayılarının toplamı Eş. (3.3)' de yerine koyulduğunda P_4 test istatistiği

$$P_4 = R_4^{(4)} - R_0^{(4)} = 21 - 10,5 = 10,5$$

olarak elde edilir. Bu karşılaştırmada $N_4 = 15$ hacimli birleştirilmiş örnekte aynı değeri alan gözlem grup sayısı $g = 4$ ve bu gruptaki aynı değerli gözlemlerin sayısı $t_1 = 2$, $t_2 = 2$, $t_3 = 2$ ve $t_4 = 2$ alınarak düzeltilmiş varyans hesaplanır. Düzeltme terimi

$$\begin{aligned} DT &= N_4 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^4 t_j (t_j^2 - 1)}{[N_4 (N_4 - 1)]} \\ &= 15 + 1 - \frac{2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1)}{[15(15 - 1)]} \\ &= 15,89 \end{aligned}$$

olarak bulunur ve hesaplanan $DT = 15,89$ değeri Eş. (3.7)' de yerine koyulduğunda P_4 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı

$$\begin{aligned} Var(P_4) &= \frac{nN_4(DT)}{6} \\ &= \frac{3(15)(15,89)}{6} = 119,14 \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. P_4 ve $Var(P_4)$ istatistik değerlerini elde ettikten sonra Eş. (3.9)' de yerine koyarak test istatistiği

$$\begin{aligned}
 JP_4 &= \frac{P_4}{\sqrt{\text{Var}(P_4)}} \\
 &= \frac{10,5}{\sqrt{119,14}} \\
 &= 0,962
 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. JP_4 test istatistiğini de hesaplandıktan sonra son doz düzeyi olan beşinci doz düzeyi ile kontrol düzeyinin karşılaştırılması için $i = 5$ alınır. $i = 5$ için birleştirilmiş örnek hacmi $N_5 = (i + 1)n = (5 + 1)3 = 18$ olarak hesaplanır. Birleştirilen doz düzeyleri $s = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ olarak gösterilir ve daha sonra bu birleştirilen örnek için Kruskal-Wallis (1952) sıra sayıları bu karşılaştırma için tekrar küçükten büyüğe doğru atanır. Daha sonra kontrol düzeyi ile karşılaştırılacak olan 5. doz düzeyi için, s . doz düzeyindeki j . gözlem birimine atanan sıra sayıları $R_{sj}^{(5)}$ Çizelge 4.6' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Kontrol düzeyi ve beş doz düzeyine ait gözlemler ve bu gözlemlere atanan Kruskal-Wallis sıra sayıları

Doz düzeyleri ($\mu g/mL$)											
0	$R_{0j}^{(5)}$	100	$R_{1j}^{(5)}$	333	$R_{2j}^{(5)}$	1000	$R_{3j}^{(5)}$	3333	$R_{3j}^{(5)}$	10000	$R_{3j}^{(5)}$
23	(8,5)	27	(10)	28	(11,5)	41	(17)	28	(11,5)	16	(3)
22	(7)	23	(8,5)	37	(15,5)	37	(15,5)	21	(5,5)	19	(4)
14	(2)	21	(5,5)	35	(14)	43	(18)	30	(13)	13	(1)
$R_0^{(5)}$	17,5	$R_1^{(5)}$	24	$R_2^{(5)}$	41	$R_3^{(5)}$	50,5	$R_4^{(5)}$	30	$R_5^{(5)}$	8

Yukarıdaki çizelgedeki doz düzeylerine atan sıra sayıları toplamı $R_s^{(i)} = \sum_{j=1}^{n_i} R_{sj}^{(i)}$ eşitliğini kullanarak

$$i = 5 \quad s = 0 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_0^{(5)} = 8,5 + 7 + 2 = 17,5$$

$$i = 5 \quad s = 1 \quad j = 1, 2, 3 \text{ için,} \quad R_1^{(5)} = 10 + 8,5 + 5,5 = 24$$

$$\begin{aligned}
i=5 \quad s=2 \quad j=1,2,3 \text{ için,} \quad R_2^{(5)} &= 11,5 + 15,5 + 14 = 41 \\
i=5 \quad s=3 \quad j=1,2,3 \text{ için,} \quad R_3^{(5)} &= 17 + 15,5 + 18 = 50,5 \\
i=5 \quad s=4 \quad j=1,2,3 \text{ için,} \quad R_4^{(5)} &= 11,5 + 5,5 + 13 = 30 \\
i=5 \quad s=5 \quad j=1,2,3 \text{ için,} \quad R_5^{(5)} &= 3 + 4 + 1 = 8
\end{aligned}$$

olarak hesaplanır ve 5. doz düzeyi ile kontrol düzeyinin karşılaştırılmasında kullanılacak olan Eş. (3.3)' deki test istatistiği için $R_5^{(5)}$ ve $R_0^{(5)}$ sıra sayılarının toplamı alınır. Bu sıra sayılarının toplamı Eş. (3.3)' de yerine koyulduğunda P_5 test istatistiği

$$P_5 = R_5^{(5)} - R_0^{(5)} = 8 - 17,5 = -9,5$$

olarak elde edilir. Bu karşılaştırmada $N_5 = 18$ hacimli birleştirilmiş örnekte aynı değeri alan gözlem grup sayısı $g = 4$ ve bu gruptaki aynı değerli gözlemlerin sayısı $t_1 = 2$, $t_2 = 2$, $t_3 = 2$ ve $t_4 = 2$ alınarak düzeltilmiş varyans hesaplanır. Düzeltme terimi

$$\begin{aligned}
DT &= N_5 + 1 - \frac{\sum_{j=1}^4 t_j (t_j^2 - 1)}{[N_5(N_5 - 1)]} \\
&= 18 + 1 - \frac{2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1) + 2(2^2 - 1)}{[18(18 - 1)]} \\
&= 18,93
\end{aligned}$$

olarak bulunur ve hesaplanan $DT = 18,93$ değeri Eş. (3.7)' de yerine koyulduğunda P_5 istatistiğinin düzeltilmiş varyansı

$$\begin{aligned}
 Var(P_5) &= \frac{nN_5(DT)}{6} \\
 &= \frac{3(18)(18,93)}{6} = 170,29
 \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. P_5 ve $Var(P_5)$ istatistik değerlerini elde ettikten sonra Eş. (3.9)' de yerine koyarak test istatistiği

$$\begin{aligned}
 JP_5 &= \frac{P_5}{\sqrt{Var(P_5)}} \\
 &= \frac{-9,5}{\sqrt{170,29}} \\
 &= -0,728
 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. Kontrol düzeyi ile her bir doz düzeyinin karşılaştırılması ayrı ayrı yapıp ilgili JP_i test istatistikleri hesaplandıktan sonra bu test istatistiklerini temel alan geriye doğru kapalı test yöntemi kullanılacaktır ($i = 1, 2, 3, 4, 5$).

Geriye doğru kapalı test yöntemi sonucunda en küçük etkili doz düzeyi tespit edilmektedir. Bölüm 3.1.3' de tanımlanan geriye doğru kapalı test yönteminin adımlarını kullanılarak bu veri için en küçük etkili doz düzeyi aşağıda belirlenmiştir.

Çizelge 4.7. Kontrol düzeyi ile i . doz düzeyinin İkili karşılaştırılmasında hesaplanan P_i , $Var(P_i)$ ve JP_i değerleri

i	P_i	$Var(P_i)$	JP_i
1	4,0	20,40	0,886
2	15,5	44,63	2,320
3	24	77,45	2,727
4	10,5	119,14	0,962
5	-9,5	170,29	-0,728

Yukarıdaki çizelgede elde edilen JP_i değerleri geriye doğru kapalı test yönteminde aşağıdaki adımlar doğrultusunda uygulanarak en küçük etkili doz düzeyi belirlenecektir.

Adım 1: İlk olarak $k_1 = 5$ alınır ve H_{05} hipotezi

$$H_{05} : F_0 = F_1 = F_2 = F_3 = F_4 = F_5$$

$$H_{15} : F_0 = F_1 = F_2 = F_3 = F_4 > F_5$$

olarak yazılır. H_{05} yokluk hipotezini test etmek için aşağıdaki adımlar takip edilir.

Adım 2: Bu adımda yeni bir istatistik olarak $z_{(5)}$ istatistiği belirlenir. Bu $z_{(5)}$ istatistiği, hesaplanan JP_i test istatistik değerleri bir küme olarak düşünülür ve bu istatistiklere ilişkin değerler arasından maksimum olanı olarak ifade edilir ($i = 1, 2, 3, 4, 5$). Daha ayrıntılı gösterilecek olursak $z_{(5)}$ istatistiği

$$z_{(5)} = \max\{JP_1, JP_2, JP_3, JP_4, JP_5\}$$

$$z_{(5)} = \max\{0.886, 2.320, 2.727, 0.962, -0.728\}$$

$$z_{(5)} = 2.727$$

şeklinde bulunur. Bulunan $z_{(5)}$ istatistiği 3. doz düzeyini ifade ettiği için $k_1 = 5$ ' in antirankı $d(k_1) = d(5) = 3$ olur ve $z_{(5)} = z_3 = 2,727$ olarak gösterilir. Bu değere karşılık gelen $p'(k_5)$ değeri Eş. (3.21) kullanıldığında

$$p'(k_5) = P\{Z_{(k_5)} \geq z_{(k_5)}\}$$

$$p'(5) = P\{Z_{(k_5)} \geq 2,727\}$$

ya da

$$\begin{aligned}
p'(k_5) &= 1 - [\Phi(z_{(5)})]^{k_1} \\
p'(5) &= 1 - \left[\int_{-\infty}^{2.727} \Phi(z_{(5)}) \right]^5 \\
p'(5) &= 1 - [0.9973]^5 \\
p'(5) &= 1 - 0.9865 \\
p'(5) &\cong 0.0138
\end{aligned}$$

sonucu elde edilir. Bu $p'(5)$ değeri hesaplandıktan sonra düzeltilmiş $p(5)$ değeri

$$p(5) = \max\{p'(5)\} \cong 0.0138$$

ile elde edilir. Daha sonra bu düzeltilmiş $p(5)$ değeri ile $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyi karşılaştırılır ve H_{05} hipotezi red ya da kabul edilir. Bu uygulamada düzeltilmiş p değeri ile $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyi karşılaştırılmasının yanı sıra belirlenen $z_{(5)}$ değeri ile tablo değerleri karşılaştırılarak H_{05} hipotezi test edilmiştir.

Adım 3: Bu adımda $z_{(5)}$ belirlendikten sonra H_{05} hipotezini test etmek için Gupta ve ark. (1973) oluşturduğu EK-1.'deki tablodan $Z_{5,\rho=0.5}^{0.05} = 2.2338$ değeri bulunur [Gupta ve ark. 1973]. $Z_{5,\rho=0.5}^{0.05} = 2.2338$ değeri belirlendikten sonra bir sonraki adıma gidilir.

Adım 4: $z_{(5)} > Z_{5,\rho=0.5}^{0.05} = 2.2338$ ya da $p'(5) \cong p(5) \cong 0.0138 < 0.05$ olduğu için H_{05} hipotezi reddedilir ve $k_2 = d(5) - 1 = 3 - 1 = 2$ alınır ve bir sonraki adım için Adım 2 ye gidilir.

Adım 5: $k_2 = 2$ doz düzeyinden sonraki doz düzeyleri çıkartılarak H_{02} hipotezi

$$H_{02} : F_0 = F_1 = F_2$$

$$H_{12} : F_0 = F_1 > F_2$$

biçiminde yazılır ve H_{02} hipotezi test etmek için aşağıdaki adımlar takip edilir.

Adım 6: Bu adımda JP_1 ve JP_2 istatistikleri bir küme olarak düşünülür ve bu iki istatistik arasındaki maksimum değerli olanı $z_{(2)}$ olarak alınır.

$$z_{(2)} = \max \{JP_1, JP_2\}$$

$$z_{(2)} = \max \{0.886, 2.320\}$$

$$z_{(2)} = 2.320$$

olarak belirlenir. $z_{(2)}$ istatistiği 2. doz düzeyini ifade ettiği için $k_2 = 2$ ' in antirankı $d(k_2) = d(2) = 2$ olur ve $z_{(2)} = z_2 = 2,320$ olarak gösterilir. Bu değere karşılık gelen $p'(k_2)$ değeri Eş. (3.21) kullanıldığında

$$p'(k_2) = P\{Z_{(k_2)} \geq z_{(k_2)}\}$$

$$p'(2) = P\{Z_{(k_2)} \geq 2,320\}$$

ya da

$$p'(2) = 1 - \left[\int_{-\infty}^{2,320} \Phi(z_{(2)}) \right]^2$$

$$p'(2) = 1 - [0,9904]^2$$

$$p'(2) \cong 0,0190$$

sonucu elde edilir. Bu $p'(2)$ değerini hesaplandıktan sonra düzeltilmiş $p(2)$ değeri

$$p(2) = \max \{p'(5), p'(2)\}$$

$$p(2) = \max \{0.0138, 0.0190\} \cong 0,0190$$

ile elde edilir.

Adım 7: Bu adımda H_{02} hipotezini test etmek için Gupta ve ark. (1973) oluşturduğu

EK-1.'deki tablodan $Z_{2,\rho=0.5}^{0.05} = 1,9163$ değeri bulunur [Gupta ve ark. 1973].

Adım 8: $z_{(2)} > Z_{2,\rho=0.5}^{0.05} = 1,9163$ ya da $p'(2) \approx p(2) \approx 0,0190 < 0,05$ olduğu için H_{02} hipotezi reddedilir ve $k_3 = d(2) - 1 = 2 - 1 = 1$ alınır ve bir sonraki adım için yeniden 2. Adıma gidilir.

Adım 9: $k_3 = 1$ doz düzeyinden sonraki doz düzeyleri çıkartılarak H_{01} hipotezi

$$H_{01} : F_0 = F_1$$

$$H_{11} : F_0 > F_1$$

olarak yazılır. H_{01} hipotezi test etmek için aşağıdaki adımlar takip edilir.

Adım 10: Bu adımda $z_{(1)}$ değeri JP_1 istatistik değerine eşit olur.

$$z_{(1)} = \max \{JP_1\}$$

$$z_{(1)} = 0.886$$

olarak belirlenir. $z_{(1)}$ istatistiği 1. doz düzeyine eşit olduğu için $k_3 = 1$ ' in antirankı kendisine eşittir, yani, $d(k_1) = 1$ olur. Böylece $z_{(1)} = z_1 = 0,886$ olarak elde edilir.

Bu değere karşılık gelen $p'(k_1)$ değeri Eş. (3.21) kullanıldığında

$$p'(k_1) = P\{Z_{(k_1)} \geq z_{(1)}\}$$

$$p'(1) = P\{Z_{(k_1)} \geq 0,886\}$$

ya da

$$p'(1) = 1 - \left[\int_{-\infty}^{0,886} \Phi(z_{(2)}) \right]^1$$

$$p'(1) = 1 - [0,8133]^1$$

$$p'(1) \cong 0,1867$$

sonucu elde edilir. Bu $p'(1)$ değerini hesaplandıktan sonra düzeltilmiş

$p(1)$ değeri

$$p(1) = \max \{ p'(5), p'(2), p'(1) \}$$

$$p(1) = \max \{ 0,0138, 0,0190, 0,1867 \} \cong 0,1867$$

ile elde edilir.

Adım 11: EK-1.' deki tablodan $Z_{1,\rho=0,5}^{0,05} = 1,6449$ tablo değeri alınır [Gupta ve ark. 1973].

Adım 12: $z_{(1)} < Z_{1,\rho=0,5}^{0,05} = 1,6449$ ya da $p'(1) \approx p(1) \approx 0,1867 > 0,05$ olduğu için H_{01} hipotezi kabul edilir ve test işlemi sonlandırılır.

Test işlemi sonlandırıldıktan sonra $\alpha = 0,05$ anlamlılık düzeyinde en küçük etkili doz düzeyinin tahmini belirlenir. Sonlandırma işlemi $k_3 = 1$ doz düzeyinde olduğu için ϑ_{EED} değeri $k_3 + 1$ veya $d(k_{3-1})$ olarak belirlenir. Yani en küçük etkili doz düzeyi

$$\vartheta_{EED} = 1 + 1 = 2$$

olarak belirlenir. Bu ϑ_{EED} değerine karşılık gelen düzeltilmiş p değeri $p(2) \cong 0,0190$ olur.

4.2. Helmert Karşılaştırma Test İstatistiğini Geriye Doğru Kapalı Test Yönteminde Kullanarak En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi

Aynı veri için Helmert karşılaştırma test istatistiğini kullanarak en küçük etkili dozu belirlerken yararlanılacak olan N_i , $R_s^{(i)}$, g , t_j ve DT değerleri Bölüm 4.1’de hesaplanmıştı. Bu nedenle tekrar hesaplama yapılmamıştır. Bu hesaplanan değerler kullanılarak elde edilen Helmert karşılaştırma test istatistiği ile ilgili işlemler aşağıda verilmiştir.

İkili karşılaştırma test istatistiğinde olduğu gibi ilk olarak $i=1$ alınır ve kontrol düzeyi ile birinci doz düzeyinin karşılaştırması amacıyla Helmert test istatistiği elde edilir.

Bu karşılaştırmada birleştirilmiş örnek hacmi $N_1 = 6$ ve birleştirilen doz düzeyleri $s = 0,1$ ile gösterilir. Çizelge 4.2’ de $R_0^{(1)} = 8,5$ ve $R_1^{(1)} = 12,5$ olarak belirlenmişti. Bu değerler Eş. (3.13) kullanılarak H_1 istatistiği

$$H_1 = iR_1^{(1)} - R_0^{(1)} = 1(12,5) - 8,5 = 4$$

olarak elde edilir ve aynı değerleri alan gözlemler olduğu için $Var(P_1)$ hesaplamasında kullanılan $DT = 6,8$ alınarak Eş. (3.14)’ deki $Var(H_1)$

$$\begin{aligned} Var(H_1) &= \frac{iN_1^2 \left(N_1 + 1 - \sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1) \right) / [N_1 (N_1 - 1)]}{12} \\ &= \frac{1(6^2)(6,8)}{12} \\ &= 20,4 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. H_1 ve $Var(H_1)$ değerleri hesaplandıktan sonra Helmert test istatistiği

$$\begin{aligned}
JH_1 &= \frac{H_1}{\sqrt{\text{Var}(H_1)}} \\
&= \frac{4}{\sqrt{20,4}} \\
&= 0,886
\end{aligned}$$

ile elde edilir. Burada dikkat edilirse $i=1$ için hesaplanan JP_1 ve JH_1 test istatistikleri aynı sonuçları vermektedir. Bu iki sebepten kaynaklanmaktadır. Birincisi Eş. (3.8)' deki $(nN_i)/6$ ile Eş. (3.14)' deki $(iN_i^2)/12$ çarpanlarının aynı değeri vermesi ve ikinci olarak $i=1$ olduğunda Eş. (3.3) ile Eş. (3.13)' ün aynı değeri almasıdır.

JH_1 test istatistiğinin değeri hesaplandıktan sonra $i=2$ alınıp ikinci doz düzeyinin, kontrol doz düzeyi ve birinci doz düzeyi ile birlikte karşılaştırılması yapılır. Birleştirilmiş örnek hacmi $N_2 = (i+1)n = (2+1)3 = 9$ ve birleştirilmiş doz düzeyleri $s=0,1,2$ için Çizelge 4.3' de belirlenen $R_0^{(2)} = 8,5$, $R_1^{(2)} = 12,5$ ve $R_2^{(2)} = 24$ değerleri alınır. Daha sonra bu değerler Eş. (3.7)' de kullanılarak H_2 istatistiği

$$H_2 = 2R_2^{(2)} - (R_0^{(2)} + R_1^{(2)}) = 2(24) - (8,5 + 12,5) = 27$$

olarak elde edilir. Bu karşılaştırmada aynı değerleri alan gözlemler olduğu için $\text{Var}(P_2)$ hesaplamasında kullanılan $DT = 9,916$ değeri alınarak Eş. (3.14)' deki $\text{Var}(H_2)$

$$\begin{aligned}
Var(H_2) &= \frac{iN_2^2 \left(N_2 + 1 - \sum_{j=1}^g t_j (t_j^2 - 1) \right) / [N_2 (N_2 - 1)]}{12} \\
&= \frac{2(9^2)(9,926)}{12} \\
&= 133,88
\end{aligned}$$

olarak elde edilir.

H_2 ve $Var(H_2)$ değerleri hesaplandıktan sonra Helmert test istatistiği

$$\begin{aligned}
JH_2 &= \frac{H_2}{\sqrt{Var(H_2)}} \\
&= \frac{27}{\sqrt{133,88}} \\
&= 2,334
\end{aligned}$$

ile elde edilir. JH_2 test istatistiğinin değeri hesaplandıktan sonra, bir sonraki karşılaştırma için $i = 3$ alınıp ve üçüncü doz düzeyinin, kontrol doz düzeyi, birinci doz düzeyi ve ikinci doz düzeyi ile birlikte karşılaştırılması yapılır. Birleştirilmiş örnek hacmi olan $N_3 = (i + 1)n = (3 + 1)3 = 12$ ve birleştirilmiş doz düzeyleri $s = 0, 1, 2, 3$ için ikili karşılaştırma yapılırken elde edilen $R_0^{(3)} = 8,5$, $R_1^{(3)} = 12,5$, $R_2^{(3)} = 24,5$ ve $R_3^{(3)} = 32,5$ değerleri alınır. Bu değerler Eş. (3.13)' de kullanılarak H_3 istatistiği

$$\begin{aligned}
H_3 &= 3R_3^{(3)} - (R_0^{(3)} + R_1^{(3)} + R_2^{(3)}) \\
&= 3(32,5) - (8,5 + 12,5 + 24,5) = 52
\end{aligned}$$

olarak elde edilir. Bu karşılaştırmada da aynı değerleri alan gözlemler olduğu için $Var(P_3)$ hesaplamasında kullanılan $DT = 12,91$ değeri alınarak Eş. (3.14)' deki $Var(H_3)$

$$\begin{aligned}
Var(H_3) &= \frac{iN_3^2(DT)}{12} \\
&= \frac{3(12^2)(12,91)}{12} \\
&= 464,73
\end{aligned}$$

olarak elde edilir.

H_3 ve $Var(H_3)$ değerleri hesaplandıktan sonra Helmert test istatistiği

$$\begin{aligned}
JH_3 &= \frac{H_3}{\sqrt{Var(H_3)}} \\
&= \frac{52}{\sqrt{464,73}} \\
&= 2,412
\end{aligned}$$

ile elde edilir. JH_3 test istatistiğinin değeri hesaplandıktan bir sonraki karşılaştırılacak olan dördüncü doz düzeyi için $i=4$ alınır ve dördüncü doz düzeyinin, kontrol doz düzeyi, birinci doz düzeyi, ikinci doz düzeyi ve üçüncü doz düzeyi ile birlikte karşılaştırılması yapılır. Birleştirilmiş örnek hacmi $N_4 = (i+1)n = (4+1)3 = 15$ ve birleştirilmiş doz düzeyleri $s = 0,1,2,3,4$ için $R_0^{(4)} = 10,5$, $R_1^{(4)} = 15$, $R_2^{(4)} = 32$, $R_3^{(4)} = 42,5$ ve $R_4^{(4)} = 21$ olarak belirlenmiştir. Bu değerler Eş. (3.13)' de kullanılarak H_4 istatistiği

$$\begin{aligned}
H_4 &= 4(R_4^{(4)}) - (R_0^{(4)} + R_1^{(4)} + R_2^{(4)} + R_3^{(4)}) \\
&= 4(21) - (10,5 + 15 + 32 + 41,5) = -15
\end{aligned}$$

olarak elde edilir. Bu karşılaştırmada da aynı değeri alan gözlemler var olduğu için $Var(P_4)$ hesaplamasında kullanılan $DT = 15,89$ alınarak Eş. (3.14)' deki $Var(H_4)$

$$\begin{aligned}
Var(H_4) &= \frac{iN_4^2(DT)}{12} \\
&= \frac{4(15^2)(15,89)}{12} \\
&= 1191,43
\end{aligned}$$

olarak elde edilir. H_4 ve $Var(H_4)$ değerleri hesaplandıktan sonra Helmer test istatistiği

$$\begin{aligned}
JH_4 &= \frac{H_4}{\sqrt{Var(H_4)}} \\
&= \frac{-15}{\sqrt{1191,43}} \\
&= -0,435
\end{aligned}$$

olarak elde edilir. JH_4 test istatistiğinin değeri hesaplandıktan sonra $i = 5$ alınır ve beşinci doz düzeyinin, kontrol doz düzeyi dahil tüm doz düzeyleri ile birlikte karşılaştırılması yapılır. Birleştirilmiş örnek hacmi $N_5 = (i+1)n = (5+1)3 = 18$ ve birleştirilmiş doz düzeyleri $s = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ için atanan sıra sayıları toplamı $R_0^{(5)} = 17,5$, $R_1^{(5)} = 24$, $R_2^{(5)} = 41$, $R_3^{(5)} = 50,5$, $R_4^{(5)} = 30$ ve $R_5^{(5)} = 8$ olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler Eş. (3.13)' te kullanılarak H_5 istatistiği

$$\begin{aligned}
H_5 &= iR_5^{(5)} - (R_0^{(5)} + R_1^{(5)} + R_2^{(5)} + R_3^{(5)} + R_4^{(5)}) \\
H_5 &= 5(8) - (17,5 + 24 + 41 + 50,5) \\
H_5 &= -123
\end{aligned}$$

şeklinde elde edilir ve bu karşılaştırma için de aynı değerleri alan gözlemler olduğundan $Var(P_5)$ hesaplamasında kullanılan $DT = 18,93$ alınarak Eş. (3.14)' teki $Var(H_5)$

$$\begin{aligned}
 Var(H_5) &= \frac{iN_s^2(DT)}{12} \\
 &= \frac{5(18^2)(18,93)}{12} \\
 &= 2554,42
 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. H_5 ve $Var(H_5)$ değerleri hesaplandıktan sonra Helmert test istatistiği

$$\begin{aligned}
 JH_5 &= \frac{H_5}{\sqrt{Var(H_5)}} \\
 &= \frac{-123}{\sqrt{2554,41}} \\
 &= -2,434
 \end{aligned}$$

olarak elde edilir. i ' nin her bir değeri için karşılaştırmalar yapılmış ve bu karşılaştırmaların Helmert test istatistikleri hesaplanmıştır ($i = 1, 2, 3, 4, 5$). Bu test istatistik değerleri hesaplandıktan sonra ikili karşılaştırma test istatistiğinde olduğu gibi en küçük etkili doz düzeyi, geriye doğru kapalı test yöntemi ile belirlenmiştir.

Çizelge 4.8. i . doz düzeyine ilişkin H_i , $Var(H_i)$ ve Helmert test istatistik (JH_i) değerleri

i	H_i	$Var(H_i)$	JH_i
1	4,0	20,40	0,886
2	27	133,88	2,334
3	52	464,73	2,412
4	-15	1191,43	-0,435
5	-123	2554,41	-2,434

Çizelge 4.8' deki JH_i test istatistik değerleri geriye doğru kapalı test yönteminde kullanılarak en küçük etkili doz düzeyini belirleme işlemi aşağıda gösterilmiştir.

Adım 1: İlk olarak $k_1 = 5$ alınır ve H_{05} hipotezi

$$H_{05} : F_0 = F_1 = F_2 = F_3 = F_4 = F_5$$

$$H_{15} : F_0 = F_1 = F_2 = F_3 = F_4 > F_5$$

olarak yazılır. Daha sonra H_{05} hipotezini test etmek için aşağıdaki adımlar takip edilir.

Adım 2: Çizelge 4.8' deki JH_i ($i = 1, 2, 3, 4, 5$) test istatistik değerleri bir küme olarak düşünülür ve bu istatistiklere ilişkin değerlerin maksimum olanı $z_{(5)}$ olarak ifade edilir. Burada $z_{(5)}$ istatistiği

$$z_{(5)} = \max \{JH_1, JH_2, JH_3, JH_4, JH_5\}$$

$$z_{(5)} = \max \{0.886, 2.334, 2.412, -0.435, -2.434\}$$

$$z_{(5)} = 2.412$$

olarak belirlenir. Bulunan bu $z_{(5)}$ istatistik değeri, 3. doz düzeyindeki istatistik değerine karşılık geldiği için $k_1 = 5$ ' in antirankı $d(k_1) = d(5) = 3$ olur ve $z_{(5)} = z_3 = 2,412$ olarak gösterilir. Bu değere karşılık gelen $p'(k_5)$ değeri Eş. (3.21) kullanıldığında

$$p'(k_5) = P\{Z_{(k_5)} \geq z_{(k_5)}\}$$

$$p'(5) = P\{Z_{(k_5)} \geq 2,412\}$$

ya da

$$p'(k_5) = 1 - [\Phi(z_{(5)})]^5$$

$$p'(5) = 1 - \left[\int_{-\infty}^{2,412} \Phi(z_{(5)}) \right]^5$$

$$p'(5) = 1 - [0,9920]^5$$

$$p'(5) = 1 - 0,9606$$

$$p'(5) \cong 0,0394$$

değeri elde edilir. Bu $p'(5)$ değeri hesaplandıktan sonra düzeltilmiş $p(5)$ değeri

$$p(5) = \max \{p'(5)\} \cong 0,0394$$

olarak elde edilir.

Adım 3: Gupta ve ark. (1973) tarafından oluşturulan EK-2.'deki tablodan

$$Z_{5,\rho=0}^{0,05} = 2,32 \text{ değeri alınır [Gupta ve ark. 1973].}$$

Adım 4: $z_{(5)} > Z_{5,\rho=0}^{0,05} = 2,32$ ya da $p'(5) \cong p(5) \cong 0,0394 < 0,05$ olduğu için H_{05}

hipotezi reddedilir ve $k_2 = d(5) - 1 = 3 - 1 = 2$ alınarak bir sonraki adım için

Adım 2 ye gidilir.

Adım 5: Bu adımda 2. doz düzeyinden sonraki doz düzeyleri çıkartılır ve

H_{02} hipotezi

$$H_{02} : F_0 = F_1 = F_2$$

$$H_{12} : F_0 = F_1 > F_2$$

biçiminde yazılır. H_{02} hipotezini test etmek için aşağıdaki adımlar takip edilir.

Adım 6: Bu adımda JH_1 ve JH_2 istatistikleri bir küme olarak düşünülür ve bu iki istatistik arasından maksimum değeri alan $z_{(2)}$

$$\begin{aligned} z_{(2)} &= \max \{JH_1, JH_2\} \\ z_{(2)} &= \max \{0.886, 2.334\} \\ z_{(2)} &= 2.334 \end{aligned}$$

olarak belirlenir. Burada $z_{(2)}$ istatistiği 2. doz düzeyindeki istatistik değerini ifade ettiği için $k_2 = 2$ ' in antirankı $d(k_2) = d(2) = 2$ olur ve $z_{(2)} = z_2 = 2,334$ olarak gösterilir. Bu değere karşılık gelen $p'(k_2)$ değeri Eş. (3.21) kullanıldığında

$$\begin{aligned} p'(k_2) &= P\{Z_{(k_2)} \geq z_{(k_2)}\} \\ p'(2) &= P\{Z_{(k_2)} \geq 2,334\} \end{aligned}$$

ya da

$$\begin{aligned} p'(2) &= 1 - \left[\int_{-\infty}^{2,334} \Phi(z_{(2)}) \right]^2 \\ p'(2) &= 1 - [0,9901]^2 \\ p'(2) &\cong 0,0197 \end{aligned}$$

sonucu elde edilir. Bu $p'(2)$ değeri hesaplandıktan sonra düzeltilmiş $p(2)$ değeri

$$\begin{aligned} p(2) &= \max \{p'(5), p'(2)\} \\ p(2) &= \max \{0.0394, 0.0197\} \cong 0,0394 \end{aligned}$$

ile elde edilir.

Adım 7: EK-2.' deki tablodan $Z_{2,\rho=0}^{0.05} = 1,95$ değeri alınır.

Adım 8: $z_{(2)} > Z_{2,\rho=0}^{0.05} = 1,95$ ya da $p'(2) \cong p(2) \cong 0,0394 < 0,05$ olduğu için H_{02} hipotezi reddedilir ve $k_3 = d(2) - 1 = 2 - 1 = 1$ alınır ve bir sonraki adım için yeniden Adım 2 ye gidilir.

Adım 9: $k_3 = 1$ için H_{01} hipotezi

$$H_{01} : F_0 = F_1$$

$$H_{11} : F_0 > F_1$$

olarak yazılır. H_{01} hipotezini test etmek için aşağıdaki adımlar takip edilir.

Adım 10: Bu adımda $z_{(1)}$ değeri ile JH_1 istatistik değerine eşit olmaktadır. Yani

$$z_{(1)} = \max \{JH_1\}$$

$$z_{(1)} = 0.886$$

$z_{(1)}$ istatistik değeri 1. doz düzeyine karşılık geldiği için $k_3 = 1$ ' in antirankı kendisine eşittir olduğundan $d(k_1) = 1$ olur. Böylece $z_{(1)} = z_1 = 0,886$ olarak elde edilir. Bu değere karşılık gelen $p'(k_1)$ değeri Eş. (3.21) kullanıldığında

$$p'(k_1) = P\{Z_{(k_1)} \geq z_{(1)}\}$$

$$p'(1) = P\{Z_{(k_1)} \geq 0,886\}$$

ya da

$$p'(1) = 1 - \left[\int_{-\infty}^{0,886} \Phi(z_{(2)}) \right]^1$$

$$p'(1) = 1 - [0,8133]^1$$

$$p'(1) \cong 0,1867$$

sonucu elde edilir. Bu $p'(1)$ değerini hesaplandıktan sonra düzeltilmiş $p(1)$ değeri

$$p(1) = \max \{p'(5), p'(2), p'(1)\}$$

$$p(1) = \max \{0.0138, 0.190, 0.1867\} \cong 0,1867$$

olarak elde edilir.

Adım 11: EK-2.' deki $Z_{1,\rho=0}^{0,05} = 1,65$ tablo değeri alınır.

Adım 12: $z_{(1)} < Z_{1,\rho=0}^{0,05} = 1,65$ ya da $p'(1) \cong p(1) \cong 0,1867 > 0,05$ olduğu için H_{01} hipotezi kabul edilir ve test işlemi sonlandırılır.

Test işlemi sonlandırıldıktan sonra $\alpha = 0,05$ anlamlılık düzeyinde en küçük etkili doz düzeyinin tahmini belirlenir. Geriye doğru kapalı test yöntemi sonlandırma işlemi H_{0k_3} hipotezinde sonlandırıldığı için ϑ_{EED} değeri $k_3 + 1$ veya $d(k_{3-1})$ olarak belirlenir. Yani en küçük etkili doz düzeyi

$$\vartheta_{EED} = 1 + 1 = 2$$

olarak belirlenir. Bu ϑ_{EED} değerine karşılık gelen düzeltilmiş p değeri $p(2) \approx 0,0394$ olur.

Bu incelediğimiz veri için iki test istatistiğinin geriye doğru kapalı test yöntemi sonucunda aynı ϑ_{EED} değeri tahmin edilmiştir. Fakat burada Helmert test istatistiği

ϑ_{EED} doz düzeyini daha güçlü tahmin etmiştir. Bunun anlamı, ikili karşılaştırma test istatistiği kullanıldığında belirlenen $\vartheta_{EED} = 2$ doz düzeyi $p(2) \cong 0,0190$ olasılıkla elde edilirken, Helmert karşılaştırma test istatistiği kullanıldığında aynı en küçük etkili doz düzeyinin $p(2) \cong 0,0394$ olasılıkla belirlenmesidir. Bu yüzden Helmert karşılaştırması İkili karşılaştırmaya göre daha güçlü bir tahmin değeri vermektedir.

5. SİMÜLASYON ÇALIŞMASI

Bu bölümde en küçük etkili doz düzeyinin belirlenmesi için geriye doğru kapalı test yönteminde kullanılan İkili ve Helmet karşılaştırmalarının parametrik ve parametrik olmayan uyarlamaları, her bir doz düzeyine ilişkin örnek hacmi olan n değerinin, doz düzeyi sayısı olan k değerinin ve gerçekte olması gereken en küçük etkili doz düzeyinin farklı durumları için simülasyon kullanılarak gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranı bakımından karşılaştırılmıştır.

Bu bölümdeki simülasyon çalışmasında veri üretmek için Jan ve Shieh (2004) tarafından yapılan çalışmadaki veri üretme yönteminden yararlanılmıştır. Jan ve Shieh (2004) simülasyon çalışmasında, kontrol doz düzeyi dahil olmak üzere her bir doz düzeyindeki örnek hacmi olan n_i değerlerini $n_0 = n_1 \cdots = n_k = n = 5$ olarak, kontrol düzeyi hariç doz düzeyi sayısı olan k değerini ise sırasıyla 4 ve 5 olarak almıştır. Fakat bu çalışmada yapılan simülasyonda, $n_0 = n_1 \cdots = n_k = n$ olmak üzere, bu örnek hacminin ve doz düzeyi sayısı olan k değerinin farklı durumları için veri üretilmiştir. Simülasyon yapılırken MATLAB2008a programından yararlanılmıştır.

Simülasyon çalışması yapılırken önce kontrol doz düzeyi dahil olmak üzere önceden belirlenen gerçek en küçük etkili doz düzeyine kadar olan her bir doz düzeyi için n adet gözlem değeri, ortalaması $\mu_i = 0$ ve varyansı $\sigma_i^2 = 1$ alınarak normal dağılımdan üretilmiştir ($i = 0, 1, \dots, EED - 1$). Bu aşamadan sonra en küçük etkili doz düzeyi dahil ve bu doz düzeyinden k . doz düzeyine kadar olan her bir doz düzeyindeki gözlem değerleri için iki farklı durum ele alınmıştır. İlk olarak kontrol doz düzeyinden farklı olan bu doz düzeylerinin her biri için gözlem değerleri, ortalaması $\mu_i = 5$ ve varyansı $\sigma_i^2 = 1$ olmak üzere normal dağılımdan üretilmiştir ($i = EED, \dots, k$). Daha sonra en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan parametrik ve parametrik olmayan durumlardaki ikili ve Helmet karşılaştırmaları, $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyi için, üçüncü bölümde belirtilen adımlar doğrultusunda yapılmış ve en küçük etkili doz düzeyi belirlenmiştir. Bu deneme

10000 kez tekrarlanmış ve ele alınan bu yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları elde edilmiştir. İkinci durumda ise kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin gözlem değerleri, ortalaması $\mu_i = i + 1$ ve varyansı $\sigma_i^2 = 1$ alınarak normal dağılımdan üretilmiştir ($i = EED, \dots, k$). Sonra bu veri için aynı işlemler, $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyi için, uygulanarak en küçük etkili doz düzeyi belirlenmiştir. Bu deneme de 10000 kez tekrarlanmış ve ele alınan bu yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları elde edilmiştir. Sonuçlar ilerleyen kısımlarda sunulmuştur.

5.1. Kontrol Düzeyinden Farklı Olan Doz Düzeylerine İlişkin Ortalamalarının Eşit Olduğu Durumda En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

İlk olarak kontrol doz düzeyi hariç, doz düzey sayısı $k = 4$ olduğu durum ele alınmıştır. n değerinin farklı durumları için simülasyon sonuçları Çizelge 5.1’ de verilmiştir.

Çizelge 5.1. $k = 4$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 4$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	5	4	0,9524	0,9259	0,7412	0,8950
	0	0	0	5	5	3	0,9682	0,9465	0,9713	0,9736
	0	0	5	5	5	2	1	0,9999	0,9999	1
	0	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	5	4	0,9573	0,9254	0,8501	0,9111
	0	0	0	5	5	3	0,9722	0,9491	0,9844	0,9756
	0	0	5	5	5	2	1	1	1	1
	0	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 7$	0	0	0	0	5	4	0,9577	0,9263	0,9132	0,9183
	0	0	0	5	5	3	0,9695	0,9435	0,9818	0,9773
	0	0	5	5	5	2	1	1	1	1
	0	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 8$	0	0	0	0	5	4	0,9606	0,9286	0,9334	0,9249
	0	0	0	5	5	3	0,9739	0,9504	0,9854	0,9757
	0	0	5	5	5	2	1	1	1	1
	0	5	5	5	5	1	-	-	-	-

Yukarıdaki çizelgede görüldüğü üzere n değerinin tüm durumları için gerçek en küçük etkili doz düzeyi 4 olduğunda bu yöntemlerden parametrik olan *TP* ve *TH* yöntemleri parametrik olmayan *JP* ve *JH* yöntemlerine göre en küçük etkili doz düzeyini daha büyük bir oranla belirlemektedir. Bununla birlikte parametrik olmayan test yöntemleri olan *JP* ve *JH* yöntemleri, gerçek en küçük etkili doz düzeyinin 3. doz düzeyi olduğu durumda, bu doz düzeyini parametrik yöntemlere göre daha yüksek bir oranla saptamaktadır. Ayrıca gerçek *EED* düzeyinin 2. doz düzeyi olduğu durumda parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin bu doz düzeyini belirleme oranları 1'dir. Son olarak gerçek *EED* düzeyinin 1 olduğu durumda ise en küçük etkili doz düzeyinin tanımından dolayı bu yöntemlerin bu doz düzeyini belirleme oranları hesaplanamamaktadır. Bundan dolayı bu ve bundan sonraki çizelgelerde 1. doz düzeyine ilişkin belirleme oranları “-” ile gösterilecektir. Bunların yanı sıra gerçek *EED* düzeyi ve k doz düzeyi sabit iken örnek hacmi n arttıkça bu dört yöntemin gerçek *EED* düzeyini belirleme oranları da artmaktadır.

Bir diğ er durum olan $k = 5$ iken farklı n değ erleri için elde edilen simülasyon sonuçları Çizelge 5.2’ de verilmiştir.

Çizelge 5.2. $k = 5$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eş it olduğ u durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 5$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	0	5	5	0,9373	0,9139	0,5816	0,8008
	0	0	0	0	5	5	4	0,9538	0,9294	0,8920	0,9171
	0	0	0	5	5	5	3	0,9704	0,9449	0,9829	0,9752
	0	0	5	5	5	5	2	1	0,9995	1	1
	0	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	0	5	5	0,9446	0,9188	0,7291	0,8215
	0	0	0	0	5	5	4	0,9559	0,9267	0,9381	0,9276
	0	0	0	5	5	5	3	0,9695	0,9433	0,9824	0,9703
	0	0	5	5	5	5	2	1	0,9990	1	1
	0	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 7$	0	0	0	0	0	5	5	0,9471	0,9168	0,8187	0,8434
	0	0	0	0	5	5	4	0,9594	0,9286	0,9502	0,9334
	0	0	0	5	5	5	3	0,9727	0,9477	0,9837	0,9777
	0	0	5	5	5	5	2	1	0,9999	1	1
	0	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-

Çizelge 5.2’ de görüldüğ ü gibi n değ erinin farklı durumları için gerçek *EED* düzeyi 5 ve 4 nolu doz düzeyleri olduğ unda parametrik olan yöntemler parametrik olmayanlara göre daha yüksek bir belirleme oranına sahiptir. Gerçek *EED* düzeyinin 3. doz düzeyi olduğ u durumda ise parametrik olmayan yöntemlerden ikili karşı laştırma yöntemi yani *JP* diğ er yöntemlere göre daha büyük bir oranla en küçük etkili dozu belirlemiştir.

$k = 6$ iken n değ erinin 5 ve 6 olduğ u durumlar için elde edilen simülasyon sonuçları Çizelge 5.3’ te verilmiştir.

Çizelge 5.3. $k = 6$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 6$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ_6	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	0	0	5	6	0,9277	0,9074	0,4548	0,7135
	0	0	0	0	0	5	5	5	0,9429	0,9126	0,7752	0,8301
	0	0	0	0	5	5	5	4	0,9514	0,9221	0,9395	0,9225
	0	0	0	5	5	5	5	3	0,9687	0,9467	0,9821	0,9740
	0	0	5	5	5	5	5	2	1	0,9994	0,9999	1
	0	5	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	0	0	5	6	0,9378	0,9144	0,6231	0,7386
	0	0	0	0	0	5	5	5	0,9454	0,9199	0,8489	0,8490
	0	0	0	0	5	5	5	4	0,9555	0,9287	0,9508	0,9334
	0	0	0	5	5	5	5	3	0,9735	0,9519	0,9851	0,9773
	0	0	5	5	5	5	5	2	1	1	1	1
	0	5	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-

Yukarıdaki çizelgeden de görüleceği gibi gerçek *EED* düzeyi 6, 5 ve 4 nolu doz düzeyleri olduğunda parametrik olan yöntemlerin bu doz düzeyini daha büyük bir oranla belirlediği açıkça görülmektedir. Ayrıca bu doz düzeylerinde, parametrik olan yöntemlerden *TP* yöntemi *TH* yöntemine göre daha yüksek oranla gerçek *EED* düzeyini saptamaktadır. Fakat gerçek *EED* düzeyinin 3 ve 2 olduğu durumda parametrik olmayan yöntemler parametrik olan yöntemlere göre bu doz düzeylerini daha yüksek bir oranla belirlemiştir.

Son olarak $k = 7$ iken n değerinin farklı durumları için elde edilen simülasyon sonuçları Çizelge 5.4' te verilmiştir.

Çizelge 5.4. $k = 7$ iken kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların eşit olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 7$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ_6	μ_7	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	0	0	0	5	7	0,9319	0,9073	0,3584	0,6267
	0	0	0	0	0	0	5	5	6	0,9315	0,9088	0,6363	0,7345
	0	0	0	0	0	5	5	5	5	0,9450	0,9174	0,8632	0,8591
	0	0	0	0	5	5	5	5	4	0,9551	0,9289	0,9502	0,9338
	0	0	0	5	5	5	5	5	3	0,9733	0,9488	0,9860	0,9792
	0	0	5	5	5	5	5	5	2	1	0,9995	0,9999	1
	0	5	5	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	0	0	0	5	7	0,9330	0,9080	0,5202	0,9330
	0	0	0	0	0	0	5	5	6	0,9396	0,9096	0,7522	0,7586
	0	0	0	0	0	5	5	5	5	0,9475	0,9197	0,8946	0,8670
	0	0	0	0	5	5	5	5	4	0,9532	0,9293	0,9560	0,9371
	0	0	0	5	5	5	5	5	3	0,9706	0,9472	0,9829	0,9757
	0	0	5	5	5	5	5	5	2	1	0,9999	1	1
	0	5	5	5	5	5	5	5	1	-	-	-	-

Çizelge 5.4 incelendiğinde bir önceki çizelgelerde de görüldüğü gibi gerçek *EED* düzeyi 3. doz düzeyi olduğunda parametrik olmayan yöntemler parametrik olanlara göre daha yüksek belirleme oranlarına sahiptir. Bununla birlikte gerçek en küçük etkili doz düzeyinin 3' ten sonraki herhangi bir doz düzeyi olduğu durumlarda parametrik yöntemlere ilişkin oranların daha büyük olduğu görülmektedir. 1. ve 2. doz düzeyleri için belirleme oranları ise önceki çizelgelerdeki oranlarla hemen hemen aynıdır.

Yukarıdaki dört çizelge ortak olarak incelendiğinde her bir doz düzeyine ilişkin örnek hacmi ve gerçek *EED* düzeyi sabit tutulduğunda k arttıkça parametrik yöntemlerin belirleme oranlarında fark edilebilir bir değişme olmamasına rağmen parametrik olmayan yöntemlerde bu fark açıkça görülmektedir.

5.2. Kontrol Düzeyinden Farklı Olan Doz Düzeylerine İlişkin Ortalamalarının Farklı Olduğu Durumda En Küçük Etkili Doz Düzeyinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

Bu bölümdeki simülasyon çalışmasında, bir önceki bölümdeki simülasyon çalışmasından farklı olarak kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların birbirine eşit olmadığı durumlar dikkate alınarak, en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan dört yöntemin bu doz düzeyini belirleme oranları elde edilmiştir. Sonra bu yöntemler en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları bakımından karşılaştırılmıştır.

Bu simülasyonda da ilk olarak kontrol doz düzeyi hariç, doz düzey sayısının $k = 4$ olduğu durum ele alınmış ve n değerinin farklı durumları için simülasyon sonuçları Çizelge 5.5’ te verilmiştir.

Çizelge 5.5. $k = 4$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 4$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	4	5	3	0,9684	0,9468	0,9369	0,9664
	0	0	3	4	5	2	0,9906	0,9964	0,9832	0,9988
	0	2	3	4	5	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	4	5	3	0,9690	0,9457	0,9744	0,9724
	0	0	3	4	5	2	0,9980	0,9988	0,9957	0,9997
	0	2	3	4	5	1	-	-	-	-
$n = 7$	0	0	0	4	5	3	0,9702	0,9440	0,9802	0,9737
	0	0	3	4	5	2	0,9996	0,9993	0,9992	0,9999
	0	2	3	4	5	1	-	-	-	-
$n = 8$	0	0	0	4	5	3	0,9743	0,9476	0,9836	0,9727
	0	0	3	4	5	2	0,9999	0,9997	0,9998	1
	0	2	3	4	5	1	-	-	-	-

$k = 4$ iken doz düzeylerine ilişkin ortalamalar Çizelge 5.5’ teki gibi olduğunda, gerçek *EED* düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlere ilişkin belirleme oranları ile Çizelge 5.1’ deki belirleme oranları arasında büyük bir fark görülmemektedir. Fakat gerçek *EED* düzeyinin 3 olduğu durumda örnek hacmi

arttıkça parametrik olmayan yöntemlerden *JP* yöntemindeki artış Çizelge 5.1’ deki artıştan oldukça fazladır.

Bir başka durum olan $k = 5$ iken, n ’ nin farklı değerleri için elde edilen simülasyon sonuçları Çizelge 5.6’ da verilmiştir.

Çizelge 5.6. $k = 5$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 5$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	4	5	4	0,9525	0,9302	0,8362	0,9084
	0	0	0	3	4	5	3	0,9677	0,9444	0,9512	0,9697
	0	0	2	3	4	5	2	0,9903	0,9962	0,9823	0,9988
	0	1	2	3	4	5	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	4	5	4	0,9552	0,9283	0,9076	0,9157
	0	0	0	3	4	5	3	0,9694	0,9477	0,9743	0,9748
	0	0	2	3	4	5	2	0,9975	0,9987	0,9957	0,9997
	0	1	2	3	4	5	1	-	-	-	-
$n = 7$	0	0	0	0	4	5	4	0,9593	0,9283	0,9409	0,9270
	0	0	0	3	4	5	3	0,9735	0,9510	0,9819	0,9774
	0	0	2	3	4	5	2	0,9995	0,9997	0,9985	0,9997
	0	1	2	3	4	5	1	-	-	-	-

Çizelge 5.6’ daki sonuçlar incelendiğinde gerçek *EED* düzeyinin 4. doz düzeyi olduğu durumdaki belirleme oranları incelenirse, parametrik yöntemlerin parametrik olmayan yöntemlere göre daha büyük oranlara sahip olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra örnek hacmi sabit iken gerçek en küçük etkili doz düzeyi 1. doz düzeyine yaklaştıkça bu dört yöntemdeki belirleme oranlarında artış gözlenmektedir.

Doz düzeyi sayısı $k = 6$ iken ve n değerinin 5 ve 6 olduğu durumlar için elde edilen simülasyon sonuçları Çizelge 5.7’ de verilmiştir.

Çizelge 5.7. $k = 6$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 6$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ_6	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	0	5	6	5	0,9402	0,9177	0,6921	0,8149
	0	0	0	0	4	5	6	4	0,9519	0,9216	0,8574	0,9058
	0	0	0	3	4	5	6	3	0,9683	0,9458	0,9532	0,9677
	0	0	2	3	4	5	6	2	0,9898	0,997	0,9820	0,9986
	0	1	2	3	4	5	6	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	0	5	6	5	0,9423	0,9163	0,8061	0,8326
	0	0	0	0	4	5	6	4	0,9553	0,9229	0,9124	0,9116
	0	0	0	3	4	5	6	3	0,971	0,9482	0,9754	0,9724
	0	0	2	3	4	5	6	2	0,9974	0,9989	0,9944	0,9995
	0	1	2	3	4	5	6	1	-	-	-	-

Yukarıdaki çizelgede verilen sonuçlara göre örnek hacminin ve gerçek *EED* düzeyinin birkaç durumu dışında, bu yöntemlerin en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları yüksektir. $n = 5$ ve gerçek *EED* düzeyinin 5 olduğu durumda parametrik olmayan yöntemlerden *JP* istatistiğine ilişkin oranların diğer yöntemlere ilişkin oranlara göre düşük bir değer olmasının nedeni 5. ve 6. doz düzeylerine atanan sıra sayılarının birbirlerine yakın değerler almasından kaynaklanmaktadır.

Son olarak doz düzey sayısının yedi olduğu durum yani $k = 7$ iken ve n değerinin 5 ve 6 olduğu durumları için elde edilen simülasyon sonuçları Çizelge 5.8' de verilmiştir.

Çizelge 5.8. $k = 7$ iken kontrol doz düzeyinden farklı doz düzeylerine ilişkin ortalamaların farklı olduğu durumda en küçük etkili doz düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin gerçek en küçük etkili doz düzeyini belirleme oranları

$k = 7$	μ_0	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ_6	μ_7	Gerçek <i>EED</i>	<i>TP</i>	<i>TH</i>	<i>JP</i>	<i>JH</i>
$n = 5$	0	0	0	0	0	0	6	7	6	0,9317	0,9093	0,5601	0,7283
	0	0	0	0	0	5	6	7	5	0,944	0,9181	0,7274	0,828
	0	0	0	0	4	5	6	7	4	0,9545	0,9272	0,8606	0,908
	0	0	0	3	4	5	6	7	3	0,9717	0,9447	0,953	0,9709
	0	0	2	3	4	5	6	7	2	0,9876	0,9962	0,9808	0,9986
	0	1	2	3	4	5	6	7	1	-	-	-	-
$n = 6$	0	0	0	0	0	0	6	7	6	0,9354	0,9082	0,6965	0,7486
	0	0	0	0	0	5	6	7	5	0,9463	0,9221	0,8282	0,8457
	0	0	0	0	4	5	6	7	4	0,9561	0,9289	0,9219	0,9278
	0	0	0	3	4	5	6	7	3	0,9772	0,9473	0,9773	0,9724
	0	0	2	3	4	5	6	7	2	0,9981	0,9989	0,9957	0,9998
	0	1	2	3	4	5	6	7	1	-	-	-	-

Çizelge 5.8’ deki sonuçlar incelendiğinde, gerçek *EED* düzeyinin 5. ve 6. doz düzeyi olduğu durumlarda parametrik yöntemlerin belirleme oranlarının parametrik olmayan yöntemlerin belirleme oranlarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Fakat 2. ve 3. doz düzeylerinde parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin belirleme oranları arasında bir fark görülmemektedir. Bunun yanı sıra n ’ in ve gerçek *EED* düzeyinin birçok durumunda, *TP* yöntemi diğer yöntemlere göre yüksek oranlara sahiptir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın birinci bölümünde varyans analizi sonucunda “ortalamalar arasında fark yoktur” hipotezinin reddedilmesinden sonra yapılacak olan çoklu karşılaştırma tekniklerinden İkili ve Helmert karşılaştırmaları hakkında bilgi verilmiştir. Ayrıca doz-yanıt çalışmalarında bu karşılaştırmaları temel alan adımsal yöntemlerden geriye doğru ve ileriye doğru kapalı test yöntemlerinden bahsedilmiştir.

İkinci bölümde en küçük etkili doz düzeyinin tanımına ve bu doz düzeyinin bulunması amacıyla kullanılan test istatistiklerine ilişkin temel kavramlara yer verilmiştir.

Üçüncü bölümde en küçük etkili doz düzeyini belirlemede kullanılan yöntemlerden, normallik ve homojen varyans varsayımının sağladığı durumlar için Tamhane ve ark.(1996) tarafından önerilen İkili ve Helmert karşılaştırmasına dayanan geriye doğru kapalı test yöntemi ve varsayımların sağlanmadığı durumlar için Jai ve Shieh(2004) tarafından önerilen İkili ve Helmert karşılaştırmaları temel alan geriye doğru kapalı test yöntemi ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

Dördüncü bölümde Simpson ve Margolin(1996) tarafından oluşturulan veri ele alınmış ve parametrik olmayan durumlar için İkili ve Helmert karşılaştırmalarına ilişkin test istatistikleri ayrıntılı bir şekilde hesaplanmıştır. Bu hesaplanan test istatistikleri geriye doğru kapalı test yöntemiyle test edilmiştir. Bu test yöntemi sonucunda her iki yöntem için en küçük etkili doz düzeyi, ikinci doz düzeyi olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmanın beşinci bölümünde ise en küçük etkili doz düzeyini belirlemede kullanılan Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen *TP* ve *TH* yöntemi ile Jan ve Shieh (2004) tarafından önerilen *JP* ve *JH* yöntemleri simülasyon çalışması yardımıyla gerçek *EED* düzeyini belirleme oranları bakımından karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre doz düzeyi sayısı sabit ve bu doz düzeylerinin ortalamalarının eşit olduğu durumda örnek hacmi olan n arttıkça gerçek *EED*

düzeyinin 4 ve daha büyük değer almasını, parametrik yöntemler daha yüksek bir belirleme oranı ile saptamıştır. Fakat aynı durumlar ele alınıp gerçek *EED* düzeyinin 3 olduğu durumunda ise parametrik olmayan yöntemler parametrik yöntemlere göre daha büyük bir belirleme oranıyla en küçük etkili doz düzeyini 3 olarak belirlemiştir. Bunun yanı sıra simülasyon çalışmasında kullanılan dört yöntem için gerçek *EED* düzeyinin 2 olduğu durumunda ise ele alınan n ve k değerlerinin tüm durumları için aynı belirleme oranları elde edilmiştir. Bu oranlar da 1'e yaklaşmaktadır.

Örnek hacmi n sabit iken ve k doz düzey sayısı arttıkça parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerin gerçek *EED* düzeyini belirleme oranlarında bir farklılık görülmemiştir. Fakat parametrik olmayan yöntemlerden *JP* yöntemi gerçek *EED* düzeyinin k doz sayısına eşit ya da yakın bir doz düzeyi olduğu durumda oldukça küçük bir belirleme oranına sahiptir. Bunun nedeni parametrik olmayan durumlar için önerilen test istatistikleri hesaplanırken doz düzeylerindeki gözlem değerlerinin birbirlerine yakın değerler almasından dolayı bu gözlemlere atanan sıra sayılarının birbirine yakın değerler almasıdır. Bundan dolayı bu doz düzeylerinde, *JP* ikili karşılaştırma test yöntemi için elde edilen gerçek *EED* düzeyini belirleme oranı, *JH* Helmert karşılaştırma test yöntemine ilişkin orandan daha küçüktür.

Bu çalışmada en küçük etkili doz düzeyinin belirlenmesi için yapılan ikinci simülasyonda, kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamalarının birbirine eşit olmadığı durumlar ele alınmıştır. Simülasyon sonuçları incelendiğinde bu dört yöntem en küçük etkili doz düzeyini yüksek bir belirleme oranı ile saptamıştır. Böylece kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin ortalamaların iki farklı durumda da kullanılan dört yöntemin gerçek *EED* düzeyini belirleme oranlarında dikkate değer bir değişikliğe rastlanılmamıştır.

İlaç geliştirme çalışmalarında en küçük etkili doz düzeyini belirlerken göz ardı edilemeyecek durumlardan biri doz düzeylerinin artan bir yapıya sahip olmasıdır. Bu artan doz düzeyleri için ölçülecek olan değişken araştırmacı tarafından belirlenir. Bundan dolayı araştırmacının belirlediği değişken sonucunda doz düzeylerine ilişkin

ortalamalar artan ya da azalan bir yapıya sahip olabilir. Bu simülasyon çalışmasında kontrol doz düzeyinden farklı olan doz düzeylerine ilişkin gözlem değerlerinin ortalamaları birinci simülasyonda eşit, ikinci simülasyonda ise artan bir yapıya sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Kontrol doz düzeyinden farklı olmayan düzeylere ilişkin gözlemlerin ortalamaları ise aynı olarak alınmıştır. Ayrıca doz düzeylerine ilişkin gözlemlerin varyansları da birbirine eşit olacak şekilde belirlenmiştir. Sonra bu parametreler dikkate alınarak veri üretilmiş ve test sonuçlarına göre *EED* doz düzeyini belirleme oranları elde edilmiştir. İlaç geliştirme çalışmalarında asıl dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de doz düzeyleri belirlenirken bu doz düzeylerine nasıl bir artış yapılacağıdır. İki doz düzeyi arasındaki artışın çok fazla olduğu ve fazla olan doz düzeyinin de kullanılacak olan bu yöntemler sonucunda en küçük etkili doz düzeyi olarak belirlendiği varsayılın. Eğer gerçekte en küçük etkili doz düzeyi, düşük olan doz düzeyine çok yakın bir değer olursa, doz düzeyi artışının yanlış olmasından dolayı hastada ölümcül ya da kalıcı sakatlık doğurabilecek bir sonuç gözlenebilir. Bu yüzden ilaç geliştirme çalışmaları hem çok maliyetlidir hem de çok zaman gerektirir. Bunların dışında da *EED* düzeyi çok güçlü test yöntemleri kullanılarak elde edilmelidir.

Sonuç olarak en küçük etkili doz düzeyini belirlemede kullanılan parametrik yöntemler kendi aralarında karşılaştırıldığında örnek hacmi ve doz düzey sayısı arttıkça *TP* yöntemi *TH* yönteminden daha iyi bir yöntemdir. Bunun yanı sıra gerçek *EED* düzeyinin büyük bir doz düzeyine karşılık geldiği durumlarda ise parametrik olmayan yöntemlerden *JH* yöntemi *JP* yöntemine göre bu doz düzeyinin belirlemede daha güçlüdür. Beşinci bölümde açıklandığı gibi simülasyon çalışmasında doz düzeylerine ilişkin veri normal dağılımdan üretilmiştir. Bu yüzden sonuçlar incelendiğinde Tamhane ve ark. (1996) tarafından önerilen *TP* ve *TH* parametrik yöntemleri Jan ve Shieh (2004) önerdiği *JP* ve *JH* parametrik olmayan yöntemlere göre en küçük etkili doz düzeyini daha iyi saptaması beklenir. Fakat simülasyon çalışması sonucunda görüldüğü gibi *JP* ve *JH* yöntemleri, *TP* ve *TH* yöntemleri ile hemen hemen aynı sonuçları vermektedir. Böylece doz düzeylerine ilişkin gözlemlerin dağılımının normal olduğu durumda *JP* ve *JH* yöntemleri *TP* ve *TH* yöntemlerine karşı alternatif bir yöntem olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Chen, Y.I., ve Wolfe, D.A. “Nonparametric procedures for comparing umbrella pattern treatment effects with a control in a one-way layout”, *Biometrics* , 49: 455-465 (1993).
- Chen, Y.I. “Nonparametric identification of the minimum effective dose”, *Biometrics*, 55: 126-130 (1999).
- Dunnett, C. W., “A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control”, *J. Amer. Statist. Assoc.*, 50: 1096-121 (1955)
- Erbaş, S.O., ve Olmuş H., “Deney düzenleri ve istatistik analizleri”, *Gazi Kitapevi* , Ankara, 69-95 (2005).
- Gupta, S.S., Nagel, K. ve Panchapakesan, S. “On the order statistics from equally correlated normal random variables”, *Biometrika*, 60: 403-413 (1973).
- Hunt, D. ve Rai, S.N., “A threshold dose-response model with random effects in teratological experiments”, *Com. in Stat.-Theory and Methods*, 32: 1439-1457 (2003)
- Hettmansperger, T.P. “Statistical Inference Based on Ranks”, *Wiley and Sons.*, New York, 280-320 , (1984).
- Hochberg, Y., ve Tamhane, A.C. “Multiple Comparison Procedures” *Wiley and Sons*, New York, 235-308, (1987).
- Jan, S. Ve Shieh, G. “Nonparametric multiple test procedures for dose finding”, *Com. in Stat.-Simulation and Computation*, 33: 1021-1037 (2004)
- Kruskal, W.H., ve Wallis, W.A., “Use of ranks in one-criterion variance analysis”, *J. Am. Statist. Assoc.*, 47: 583-621 (1952).
- Ruberg, S.J. “Contrasts for identifying the minimum effective dose”, *J. Am. Statist. Assoc.*, 84: 816-822 (1989).
- Shirley, E. “A nonparametric equivalent of Williams’ test for contrasting increasing dose levels of a treatment”, *Biometrics*, 33: 386-389 (1977).
- Somerville, P.N. “Critical values for multiple testing and comparisons: One step and step down procedures”, *J. Stat. Plan. Infer.*, 82: 129-38 (1999).
- Tamhane, A.C., Hochberg, Y., ve Dunnett, C.W. “Multiple test procedures for dose finding”, *Biometrics*, 52: 21-37 (1996).

Williams, D.A., "A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose level", *Biometrics*, 27: 103-117 (1971).

Williams, D.A., "The comparison of several dose levels with a zero dose control", *Biometrics*, 28: 519-531 (1972).

Williams, D.A., "A note on Shirley's nonparametric test for comparing several dose levels with a zero-dose control" *Biometrics* 42: 183-186 (1986).

EKLER

EK-1. Ortak korelasyon katsayısının $\rho = 0.5$ olduğu durumda k değişkenli standart normal dağılım tablo değerleri

α k	0.010	0.025	0.05	0.100	0.250
1	2,3263	1,9600	1,6449	1,2816	0,6745
2	2,5578	2,2121	1,9163	1,5770	1,0139
3	2,6849	2,3490	2,0621	1,7335	1,1895
4	2,7716	2,4418	2,1603	1,8383	1,3055
5	2,8370	2,5115	2,2338	1,9162	1,9110
6	2,8893	2,5670	2,2922	1,9779	1,4585
7	2,9327	2,6130	2,3404	2,0288	1,5137
8	2,9698	2,6522	2,3814	2,0719	1,5604
9	3,0021	2,6862	2,4170	2,1092	1,6007
10	3,0306	2,7163	2,4484	2,1421	1,6360
11	3,0306	2,7163	2,4484	2,1421	1,6360
12	3,0793	2,7675	2,5017	2,1979	1,6958
13	3,0793	2,7675	2,5017	2,1979	1,6958
14	3,1198	2,8099	2,5458	2,2439	1,7450
15	3,1198	2,8099	2,5458	2,2439	1,7450
16	3,1544	2,8461	2,5834	2,2831	1,7867
17	3,1544	2,8461	2,5834	2,2831	1,7867
18	3,1845	2,8776	2,6161	2,3170	1,8227
19	3,1845	2,8776	2,6161	2,3170	1,8227
20	3,2112	2,9055	2,6449	2,3470	1,8545
21	3,2112	2,9055	2,6449	2,3470	1,8545
22	3,2351	2,9304	2,6707	2,3737	1,8828
23	3,2351	2,9304	2,6707	2,3737	1,8828
24	3,2567	2,9529	2,6940	2,3979	1,9083
25	3,2567	2,9529	2,6940	2,3979	1,9083
26	3,2765	2,9735	2,7152	2,4199	1,9315
27	3,2765	2,9735	2,7152	2,4199	1,9315
28	3,2946	2,9924	2,7347	2,4400	1,9527
29	3,2946	2,9924	2,7347	2,4400	1,9527
30	3,3114	3,0098	2,7527	2,4587	1,9723
31	3,3114	3,0098	2,7527	2,4587	1,9723
32	3,3270	3,0260	2,7694	2,4759	1,9905
33	3,327	3,0260	2,7694	2,4759	1,9905
34	3,3416	3,0412	2,7850	2,4921	2,0074
35	3,3416	3,0412	2,7850	2,4921	2,0074
36	3,3553	3,0554	2,7996	2,5071	2,0233
37	3,3553	3,0554	2,7996	2,5071	2,0233
38	3,3682	3,0687	2,8134	2,5213	2,0381
39	3,3682	3,0687	2,8134	2,5213	2,0381
40	3,3803	3,0813	2,8264	2,5347	2,0522
42	3,3919	3,0933	2,8386	2,5473	2,0654
44	3,4028	3,1046	2,8503	2,5593	2,0780
46	3,4132	3,1153	2,8613	2,5707	2,0899
50	3,4326	3,1354	2,8820	2,5920	2,1121

Kaynak: Gupta, S.S., Nagel, K. ve Panchapakesan, S. "On the order statistics from equally correlated normal random variables", *Biometrika*, 60: 403-413 (1973).

EK-2. Ortak korelasyon katsayısının $\rho = 0.1$ olduğu durumda k değişkenli standart normal dağılım tablo değerleri

α k	0.010	0.025	0.05	0.100	0.250
1	2,3263	1,9600	1,6449	1,2816	0,6745
2	2,5739	2,2368	1,9508	1,6258	1,0943
3	2,7105	2,3878	2,1158	1,8089	1,3120
4	2,8041	2,4907	2,2276	1,9320	1,4563
5	2,8750	2,5683	2,3116	2,0240	1,5632
6	2,9318	2,6303	2,3785	2,0970	1,6474
7	2,9792	2,6819	2,4340	2,1574	1,7167
8	3,0197	2,7259	2,4813	2,2087	1,7753
9	3,0551	2,7642	2,5224	2,2533	1,8260
10	3,0864	2,7982	2,5587	2,2926	1,8706
11	3,0864	2,7982	2,5587	2,2926	1,8706
12	3,1401	2,8561	2,6207	2,3594	1,9460
13	3,1401	2,8561	2,6207	2,3594	1,9460
14	3,1848	2,9044	2,6722	2,4148	2,0083
15	3,1848	2,9044	2,6722	2,4148	2,0083
16	3,2231	2,9456	2,7161	2,4620	2,0612
17	3,2231	2,9456	2,7161	2,4620	2,0612
18	3,2566	2,9816	2,7544	2,5031	2,1070
19	3,2566	2,9816	2,7544	2,5031	2,1070
20	3,2863	3,0135	2,7883	2,5393	2,1474
21	3,2863	3,0135	2,7883	2,5393	2,1474
22	3,3129	3,0421	2,8187	2,5718	2,1835
23	3,3129	3,0421	2,8187	2,5718	2,1835
24	3,3371	3,0680	2,8461	2,6012	2,2161
25	3,3371	3,0680	2,8461	2,6012	2,2161
26	3,3592	3,0917	2,8712	2,6279	2,2457
27	3,3592	3,0917	2,8712	2,6279	2,2457
28	3,3984	3,1135	2,8943	2,6525	2,2728
29	3,3984	3,1135	2,8943	2,6525	2,2728
30	3,3984	3,1337	2,9156	2,6752	2,2979
31	3,3984	3,1337	2,9156	2,6752	2,2979
32	3,4160	3,1524	2,9355	2,6963	2,3212
33	3,4160	3,1524	2,9355	2,6963	2,3212
34	3,4324	3,1700	2,9540	2,7160	2,3429
35	3,4324	3,1700	2,9540	2,7160	2,3429
36	3,4478	3,1864	2,9714	2,7345	2,3632
37	3,4478	3,1864	2,9714	2,7345	2,3632
38	3,4624	3,2019	2,9878	2,7519	2,3823
39	3,4624	3,2019	2,9878	2,7519	2,3823
40	3,4761	3,2166	3,0032	2,7683	2,4002
42	3,4891	3,2304	3,0179	2,7838	2,4173
44	3,5015	3,2436	3,0318	2,7986	2,4334
46	3,5133	3,2562	3,0450	2,8126	2,4487
50	3,5353	3,2796	3,0697	2,8388	2,4773

Kaynak: Gupta, S.S., Nagel, K. ve Panchapakesan, S. "On the order statistics from equally correlated normal random variables", *Biometrika*, 60: 403-413 (1973).

EK-3. v serbestlik dereceli ve $\rho = 0.5$ ortak korelasyon katsayısına sahip k değişkenli t dağılımına ait $\alpha = 0.05$ için tek yönlü tablo değerleri

$\begin{matrix} k \\ v \end{matrix}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	2,02	2,44	2,68	2,85	2,98	3,08	3,16	3,24	3,30
6	1,94	2,34	2,56	2,71	2,83	2,92	3,00	3,07	3,12
7	1,89	2,27	2,48	2,62	2,73	2,82	2,89	2,95	3,01
8	1,86	2,22	2,42	2,55	2,66	2,74	2,81	2,87	2,92
9	1,83	2,18	2,37	2,50	2,60	2,68	2,75	2,81	2,86
10	1,81	2,15	2,34	2,47	2,56	2,64	2,70	2,76	2,81
11	1,80	2,13	2,31	2,44	2,53	2,60	2,67	2,72	2,77
12	1,78	2,11	2,29	2,41	2,5	2,58	2,64	2,69	2,74
13	1,77	2,09	2,27	2,39	2,48	2,55	2,61	2,66	2,71
14	1,76	2,08	2,25	2,37	2,46	2,53	2,59	2,64	2,69
15	1,75	2,07	2,24	2,36	2,44	2,51	2,57	2,62	2,67
16	1,75	2,06	2,23	2,34	2,43	2,50	2,56	2,61	2,65
17	1,74	2,05	2,22	2,33	2,42	2,49	2,54	2,59	2,64
18	1,73	2,04	2,21	2,32	2,41	2,48	2,53	2,58	2,62
19	1,73	2,03	2,20	2,31	2,40	2,47	2,52	2,57	2,61
20	1,72	2,03	2,19	2,30	2,39	2,46	2,51	2,56	2,60
21	1,72	2,03	2,19	2,30	2,39	2,46	2,51	2,56	2,60
22	1,72	2,03	2,19	2,30	2,39	2,46	2,51	2,56	2,60
23	1,72	2,03	2,19	2,30	2,39	2,46	2,51	2,56	2,60
24	1,71	2,01	2,17	2,28	2,36	2,43	2,48	2,53	2,57
25	1,71	2,01	2,17	2,28	2,36	2,43	2,48	2,53	2,57
26	1,71	2,01	2,17	2,28	2,36	2,43	2,48	2,53	2,57
27	1,71	2,01	2,17	2,28	2,36	2,43	2,48	2,53	2,57
28	1,71	2,01	2,17	2,28	2,36	2,43	2,48	2,53	2,57
29	1,71	2,01	2,17	2,28	2,36	2,43	2,48	2,53	2,57
30	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
31	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
32	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
33	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
34	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
35	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
36	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
37	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
38	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
39	1,70	1,99	2,15	2,25	2,33	2,40	2,45	2,50	2,54
40	1,68	1,97	2,13	2,23	2,31	2,37	2,42	2,47	2,51
60	1,67	1,95	2,10	2,21	2,28	2,35	2,39	2,44	2,48
∞	1,64	1,92	2,06	2,16	2,23	2,29	2,34	2,38	2,42

Kaynak: Dunnett, C. W., "A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control", *J. Amer. Statist. Assoc.*, 50: 1096-121 (1955)

EK-4. v serbestlik dereceli ve $\rho = 0$ ortak korelasyon katsayısına sahip k parametrelili Studentleştirilmiş maksimum dağılım için tek yönlü kritik tablo değerleri ($\alpha = 0.05$)

$k \backslash v$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	2,02	2,53	2,84	3,06	3,23	3,38	3,50	3,60	3,69
6	1,94	2,42	2,70	2,89	3,05	3,17	3,28	3,37	3,46
7	1,89	2,34	2,6	2,78	2,93	3,04	3,14	3,22	3,30
8	1,86	2,25	2,53	2,70	2,84	2,95	3,04	3,12	3,19
9	1,83	2,24	2,48	2,64	2,77	2,88	2,96	3,04	3,10
10	1,81	2,21	2,44	2,60	2,72	2,82	2,90	2,98	3,04
11	1,80	2,19	2,41	2,56	2,68	2,78	2,86	2,93	2,99
12	1,78	2,16	2,38	2,53	2,65	2,74	2,82	2,89	2,95
13	1,77	2,15	2,36	2,51	2,62	2,71	2,79	2,85	2,91
14	1,76	2,13	2,34	2,48	2,60	2,69	2,76	2,82	2,88
15	1,75	2,12	2,32	2,47	2,58	2,66	2,74	2,80	2,86
16	1,75	2,11	2,31	2,45	2,56	2,64	2,72	2,78	2,83
17	1,74	2,10	2,30	2,44	2,54	2,63	2,70	2,76	2,81
18	1,73	2,09	2,29	2,43	2,53	2,61	2,68	2,75	2,80
19	1,73	2,08	2,28	2,41	2,52	2,60	2,67	2,73	2,78
20	1,72	2,08	2,27	2,41	2,51	2,59	2,66	2,72	2,77
21	1,72	2,08	2,27	2,41	2,51	2,59	2,66	2,72	2,77
22	1,72	2,08	2,27	2,41	2,51	2,59	2,66	2,72	2,77
23	1,72	2,08	2,27	2,41	2,51	2,59	2,66	2,72	2,77
24	1,71	2,05	2,24	2,38	2,47	2,55	2,62	2,68	2,73
25	1,71	2,05	2,24	2,38	2,47	2,55	2,62	2,68	2,73
26	1,71	2,05	2,24	2,38	2,47	2,55	2,62	2,68	2,73
27	1,71	2,05	2,24	2,38	2,47	2,55	2,62	2,68	2,73
28	1,71	2,05	2,24	2,38	2,47	2,55	2,62	2,68	2,73
29	1,71	2,05	2,24	2,38	2,47	2,55	2,62	2,68	2,73
30	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
31	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
32	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
33	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
34	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
35	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
36	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
37	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
38	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
39	1,70	2,03	2,22	2,35	2,44	2,52	2,58	2,64	2,69
40	1,68	2,01	2,19	2,32	2,41	2,48	2,55	2,60	2,65
60	1,67	1,99	2,17	2,29	2,38	2,45	2,51	2,56	2,61
∞	1,64	1,95	2,12	2,23	2,32	2,39	2,44	2,49	2,53

Kaynak: Dunnett, C. W., "A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control", *J. Amer. Statist. Assoc.* 50, 1096-121 (1955)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : HÜSREVOĞLU, Murat
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 29.04.1981 Ankara
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (312) 430 32 01
 e-mail : murathusrev@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/ İstatistik Bölümü	2009
Lisans	Gazi Üniversitesi/ İstatistik Bölümü	2006
Lise	Seyran Bağları Lisesi	1998

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2008-	Türkiye İş Bankası A.Ş.	Memur

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Bilgisayar teknolojileri, Yüzme, Seyahat etmek, Futbol, Sinema