

**EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZUN BELİRLENMESİ İÇİN PARAMETRİK
OLMAYAN TESTLER VE UYGULAMALARI**

Funda METİN GÖKTAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
İSTATİSTİK**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2010

ANKARA

Funda METİN GÖKTAŞ tarafından hazırlanan EN KÜÇÜK ETKİLİ
DOZUN BELİRLENMESİ İÇİN PARAMETRİK OLMAYAN TESTLER
VE UYGULAMALARI 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.

Prof. Dr. Semra ERBAŞ
İstatistik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Hamza GAMGAM
İstatistik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Aydın ÜNSAL
Ekonometri Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Tarih: 21/05/2010

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.

Funda METİN GÖKTAŞ

EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZUN BELİRLENMESİ İÇİN PARAMETRİK OLMAYAN TESTLER VE UYGULAMALARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Funda METİN GÖKTAŞ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Mayıs 2010

ÖZET

Bir maddenin etkinliği hakkında bilgi, işlemlerin o maddenin çeşitli doz seviyelerini ve sıfır kontrol dozunu kapsayan deneylerinden elde edilir. Bu deneylerin amacı, özellikle zehir bilimcilik ve ilaç geliştirme çalışmalarında, etkinliğin meydana geldiği yerde, eğer varsa en düşük dozu belirlemektir. Diğer bir ifadeyle amaç, bir doz-tepki çalışmasında sıfır doz kontrolün üzerinde bir etki yapan en düşük doz seviyesi olarak tanımlanan en küçük etkili dozun (EED) belirlenmesidir. Bu çalışmanın giriş bölümünde konu ile ilgili literatür bilgisi verildikten sonra ikinci bölümde, Shirley(1977) tarafından önerilen parametrik olmayan test yöntemi, step-down kapalı test yöntemini kullanan Mann-Whitney istatistiğine dayalı parametrik olmayan test yöntemi, Williams Testinin Wilcoxon tipi parametrik olmayan bir eşdeğeri ve son olarak da Williams tarafından önerilen test istatistiği tanıtılmış, üçüncü bölümde bir gerçek veri üzerinde bu testlerin uygulaması yapılmıştır. Dördüncü bölümde ise sonuçlar ve yorumlara yer verilmiştir.

Bilim Kodu : 205.1.066
**Anahtar Kelimeler : Doz-yanıt çalışması, en küçük etkili doz,
Mann-Whitney istatistiği, Wilcoxon test istatistiği**
Sayfa Adedi : 53
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Hamza GAMGAM

**NONPARAMETRIC TESTS FOR IDENTIFICATION OF THE
MINIMUM EFFECTIVE DOSE AND APPLICATIONS**

(M. Sc. Thesis)

Funda METİN GÖKTAŞ

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

May 2010

ABSTRACT

Information on the activity of a substance is often obtained from experiments in which the treatments comprise several dose levels of the substance and a zero dose control. The aim of such experiments, particularly in toxicological and drug development studies are determine the lowest dose, if any, at which there is activity. Another way of explaining the aim is determining the minimum effective dose (MED) in a dose- response study, where the MED is defined to be the lowest dose level producing an effect over that of the zero dose control. Introduction of this study, after informed the literature connected with subject in second part; Nonparametric test procedure proposed by Shirley, Nonparametric procedure based on the Mann-Whitney statistic incorporated with the step-down closed testing scheme, Wilcoxon type nonparametric equivalent of Williams' test and finally proposed by Williams test statistic introduced, in third part done application of these tests based on a real data. In fourth part, touched on to results and comments.

Science Code	: 205.1.066
Key Words	: Dose- response study, minimum effective dose, Mann-Whitney statistic, Wilcoxon test statistic
Page Number	: 53
Adviser	: Prof. Dr. Hamza GAMGAM

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren hocam Prof. Dr. Hamza GAMGAM' a, programa başlamam konusunda beni yüreklendiren, manevi katkılarını esirgemeyen ablam, annem ve babama, bana maddi ve manevi destek veren sevgili eşime, bu esnada ihmal ettiğim biricik oğluma ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZU (E.E.D) BULMAK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER.....	5
2.1. Shirley Tarafından Önerilen Parametrik Olmayan Test Yöntemi.....	5
2.2. Mann-Whitney İstatistiğine Dayalı Parametrik Olmayan Test Yöntemi	11
2.3. Williams Tarafından Önerilen Test İstatistiği.....	21
2.4. Williams Testinin, Wilcoxon Tipi Parametrik Olmayan Bir Eşdeğeri.....	27
3. UYGULAMA.....	34
3.1. Shirley'in test yöntemi.....	35
3.2. Mann-Whitney İstatistiğine Dayalı Test Yöntemi.....	39
3.3. Williams Testinin Wilcoxon Tipi Test Yöntemi.....	43
4. SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	50
EK-1 Tüm k+1 ortalamaların eşit olduğu durumlar için $\bar{F}_k$ dağılımının %5 anlamlılık düzeyinde $\bar{F}_{k,5}$ kritik değerleri.....	51

EK-2 Tüm $k+1$ ortalamaların eşit olduğu durumlar için $\bar{F}_k$ dağılımının %1 anlamlılık düzeyinde $\bar{F}_{k,1}$ kritik değerleri.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	53

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kuyruklarına uygulanan uyarana karşı farelerin saniyede gösterdikleri tepki süreleri.....	9
Çizelge 2.2. Revertant koloni sayıları.....	14
Çizelge 2.3. 0 ve 100 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları.....	15
Çizelge 2.4. 0, 100 ve 333 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları.....	16
Çizelge 2.5. 0, 100, 333 ve 1000 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları.....	16
Çizelge 2.6. 0, 100, 333, 1000 ve 3333 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları.....	17
Çizelge 2.7. 0, 100, 333, 1000, 3333 ve 10000 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları.....	18
Çizelge 2.8. Kuyruklarına uygulanan uyarana karşı farelerin saniyede gösterdikleri tepki süreleri.....	30
Çizelge 2.9. Kuyruklarına uygulanan uyarana karşı farelerin saniyede gösterdikleri tepki süreleri, bunlara atanan sıra sayıları ve $\bar{R}_j$ ortalamaları.....	31
Çizelge 3.1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Diyet bölümünde tedavi gören rastgele seçilmiş hastaların kolesterol değerleri.....	34
Çizelge 3.2. Doz düzeylerine göre göre tersi alınmış veri($1/x_{ij}$).....	35
Çizelge 3.3. 0, 20, 40, 80 mg doz düzeyleri için sıra sayıları ve ortalamaları	35
Çizelge 3.4. 0, 20, 40 mg doz düzeyleri için sıra sayıları ve ortalamaları.....	36
Çizelge 3.5. 0, 20 mg doz düzeyleri için sıra sayıları ve ortalamaları.....	37
Çizelge 3.6. 0 ve 20 doz düzeyleri için tersi alınmış veri.....	39
Çizelge 3.7. 0 , 20 ve 40 doz düzeyleri için tersi alınmış veri.....	40
Çizelge 3.8. 0, 20, 40 ve 80 doz düzeyleri için tersi alınmış veri.....	41
Çizelge 3.9. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Diyet bölümünde tedavi gören rastgele seçilmiş hastaların kolesterol değerleri, bunlara atanan sıra sayıları ve $\bar{R}_j$ ortalamaları.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
N_i	İşlem gruplarının toplam gözlem birimi sayısı
$\bar{R}_{ij}$	j. grubun sıra sayıları ortalaması
r_i	i. grubun örnek hacmi
c	Kontrol grubunun örnek hacmi
t_j	j. aynı değerli grubun hacmi
$\hat{\mu}_i$	İşlem ortalamalarının en çok olabilirlik tahminleri
X_0	Kontrol grubunun örnek ortalaması
Kısaltmalar	Açıklama
EED	En küçük etkili doz
FWE	Sınıf başına hata oranı(Familywise error rate)
SDT	Step down kapalı test yöntemi
WILM	Williams'ın testi
CW	Tepe noktası bilinmeyen Chen ve Wolfe testi
CHEN	Tepe noktası bilinen Chen ve Wolfe Testi
MLE	En çok olabilirlik tahmini

1.GİRİŞ

Zehir bilimi ve ilaç geliştirme çalışmalarında, maddenin etkisini saptamak için bu maddenin gittikçe artırılarak hazırlanan farklı doz seviyeleri genellikle sıfır doz kontrol ile karşılaştırılır. Bu amaçla çoğunlukla bir doz tepki deneyi, maddenin giderek artan dozları, gözlem birimlerinin gruplara ayrılmasını sağlayacak şekilde tek yönlü sınıflandırma şeklinde yürütülür.

İlaçlar, gıda katkı maddeleri, yapay besinler ve böcek ilaçlarının zehirlilikleri, genellikle bazı aşamalarda hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle ölçülüp değerlendirilir. Hayvanlardan oluşturulan gruplara giderek artan dozlarda madde verilir; deneye ayrıca hiç madde verilmeyen bir grup hayvan da dahil edilir. Deneyi yapanın amacı, zehirlilik kanıtı olup olmadığını öğrenmek ve varsa bunun hangi dozajlarda olduğunu saptamaktır. Williams (1971,1972) buradaki her iki soruyu da yanıtlamak üzere, tek düze doz-yanıt regresyonu varsayılarak, etkisini gösteren en düşük doz seviyesini belirlemek için bir test geliştirmiştir [Shirley, 1977]. Williams testinin parametrik olmayan bir versiyonu ise Shirley (1977) tarafından öne sürülmüştür [Williams, 1986].

Shirley testinde gözlemler yerine sıra sayıları kullanılmıştır ve Shirley'in çalışmasının 4.bölümündeki bir örnek her bir doz seviyesi için test yapılırken bu sıra sayılarının değişmediğine işaret etmiştir. Burada amaç, halihazırda belirlenmiş, etkisi gözlemlenen anlamlı daha yüksek doz seviyelerine ait gözlemlerin tümü dışarıda tutulduktan sonra, ardışık test yönteminin her aşamasında gözlemlerin yeniden sıralanması ile birlikte daha güçlü test sonuçlarının elde edilebileceğini göstermektir [Williams, 1986].

Bir maddenin biyolojik etkinliğine erişmek üzere tasarlanmış deneylerde, işlemler genellikle maddenin bir dizi dozundan ve sıfır doza eşit olan bir kontrol işleminden oluşur. Genellikle birden çok değişken kaydedilir ancak maddenin her kaydedilen değişken ya da bunların verilen fonksiyonları üzerindeki etkisine dair fikir belirtilmelidir ve ayrıca tek değişkenli analizler çok değişkenli analizlerden daha

uygundur. Bu çalışmada tek nicel değişken durumu göz önüne alınarak değişkenin maddeye karşı eğer varsa gösterdiği yanıtın, ortalamada ortaya çıkan bir değişim biçiminde olduğu varsayılmıştır [Williams, 1971].

Yanıtın arzu edilir olup olmamasına bağlı olarak iki farklı durum ortaya çıkmaktadır. Eğer yanıt arzu edilir ise, örneğin bu bir tıbbi ilacın ya da böcek ilacının etkisinin ölçümü ise, yanıtın verilen bir büyüklüğe ulaşacağı doz seviyesinin tahmin edilmesine odaklanılır. En uygun analiz, bir doz-yanıt regresyonu belirlemek ve buradan regresyonun genellikle kontrol ortalamasından farklılığına göre tanımlanmış, belli bir seviyeye ulaştığı dozu tahmin etmektir.

Burada esas alınan, yanıtın arzu edilir olmadığı ikinci durumla ilgilidir. Bunun en yaygın örnekleri ilaçlar, besin katkı maddeleri ya da böcek ilaçları hakkında, hayvanlar üzerinde yapılan zehirleyicilik çalışmalarında ortaya çıkar. Bu durumda araştırmacı öncelikle maddeye herhangi bir yanıt gelişip gelişmediğini bilmek isteyecektir. Eğer cevap olumlu ise, yanıtın ortaya çıktığı en düşük doz seviyesini belirlemek isteyecektir.

Bu durumda da ilk bakışta bir doz-yanıt regresyonu uyarlamak uygun görünebilir. Parametrelerin sayısı, çoğunlukla en azından üç tanesi, doz sayısından biraz az olduğunda bu testler çok güçlü olmasa da herhangi bir yanıt olup olmadığı regresyon parametrelerinin değerleri test edilerek bulunabilir. Ancak uyarlanmış doz-yanıt regresyonundan yanıtın ortaya çıktığı en düşük dozu belirlemeye gelindiğinde bir takım güçlükler ortaya çıkmaktadır. Gaddum (1956) uyarlanmış regresyonun, kontrol asimptotik değerden küçük, mazur görülebilir bir farklılaşmanın olduğu yerin belirlenmesi ile “güvenli dozun” tahmin edilebileceğini öne sürmüştür. Burada ise toksikologlar bu yaklaşımı kabul etmeye yanaşmaz ve mazur görülebilir bir farklılığı kesinlikle önermezler. Bu itirazın üstesinden iki aşamalı bir regresyon modeli kullanılarak gelinebilir [Williams, 1971].

Toksikoloji çalışmalarında ana ilgi alanı, söz konusu zehirin güvenliğidir. Bu nedenle amaç, genel olarak etkisiz doz olarak bilinen sıfır doz kontrol seviyesinden belirgin bir biçimde fark göstermeyen en yüksek dozun belirlenmesidir. Diğer

yandan ilaç geliştirme çalışmalarında ise temel amaç;genellikle en küçük etkili doz olarak geçen sıfır doz kontrol seviyesi üzerinde istenilen etkiyi yaratabilen en düşük dozun saptanmasıdır.

Toksikoloji çalışmalarında geleneksel yaklaşım NOSTASOT veya NOAEL dozu saptamak ve güvenli bir doz seviyesine ulaşmak için saptanan bu doza uygun güvenlik katsayısı uygulamaktır. Bu yaklaşım, küçük ve daha az hassas deneylerde güvenli doz seviyesini gerçekte olduğundan daha fazla gösterme eğilimi içerisinde olduğu için, uygun bir doz-yanıt modelinden ölçüm dozunun saptanmasını temel alan alternatif bir yaklaşım son yıllarda daha çok tercih edilir olmuştur. Bu yaklaşım verileri bir doz-yanıt eğrisine uyarlayarak belirlenmiş bir risk düzeyine (ör. Sıfır doz kontrol üzerinde %1 risk artışına neden olan ED_{01}) karşılık gelen doz seviyesini saptamaya dayalıdır. Güvenli doz seviyesine varabilmek için saptanan ED_{01} 'in risk düzeyindeki üst güven sınırları temel alınarak bir güvenlik katsayısı elde edilir.

Doz seviyesinin istenen etkiyi yaratabilmesi için sıfır doz kontrol etkisi üzerinden bu tarz bir artış miktarı belirlemek mantıklı olmayacağından ilaç geliştirme çalışmalarında regresyona dayalı nicel yaklaşım pek kullanılmaz. Dahası, deney verileri üzerinden bir genelleştirmeye de gidilmez. Bu nedenlerle çalışma esas olarak ilaç geliştirme çalışmalarında en küçük etkili dozu saptamak için kullanılan teste dayalı yaklaşımları ele almaktadır. Şunu gözden kaçırmamak gerekir ki, bu çalışmalarda genellikle artırılan doz seviyelerinin tedaviye daha güçlü ya da en azından eşit ölçüde etki etmesi beklenir. Ancak sık sık yüksek dozlarda meydana gelen zehirli etkiye bağlı olarak, belirli bir noktaya dek monotonik bir biçimde artıp yine monotonik bir biçimde düşmeye başlayan bir işlem etkisi öngörülür.Bu durum işlem etkilerinin inişli-çıkışlı bir sıralanışına denk düştüğünden şemsiye biçimi izlediği söylenir.İşlem etkilerini iki farklı sıralama grubuna ayıran noktaya şemsiyenin tepesi denir [Mack ve Wolfe,1981].

Birçok yazar tarafından en küçük etkili dozun belirlenmesi sorunu ortak varyansa sahip normal dağılımlı yanıtlar için araştırılmıştır. Örneğin Williams(1971) monotonik doz-yanıt ilişkisi için örnek ortalamalarının eş aralıklı (isotonic) regresyonuna dayalı bir kapalı test yöntemi üzerinde çalışmıştır. Ruberg (1989)

EED' yi (en küçük etkili doz) saptamak amacıyla örnek ortalamalarını kıyaslayan testler ortaya koymuştur. Bunların yanında Tamhane, Hochberg ve Dunnett (1966) ise EED' yi belirlemek için contrast –based closed test yöntemleri önermiştir. Öte yandan doz-yanıt çalışmalarında sık sık normal varsayımının savunulabilir olmadığı ya da merkezi limit teoremine dayandırabilmek için yeterli sayıda gözlem yapılmadığı ortaya çıkar. Bu durumlarda EED' nin saptanması için pratik alternatifler sunacak olan parametrik olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulur. Örneğin Shirley (1977) artırılan doz seviyelerini karşılaştırmak için Williams testinin parametrik olmayan dengini dikkate almıştır. Bunun üzerine Williams (1986) da Shirley testinin bir modifikasyonunu ortaya koymuştur. Chen ve Wolf (1993) şemsiye biçimli işlem etkilerini şemsiyenin tepesinin bilindiği ve bilinmediği durumlar için kontrol grubu ile karşılaştırmaya dayanan bir parametrik olmayan yöntem geliştirmiştir. Ayrıca, Chen (1993) tepe noktası bilinen şemsiye olguları için modifiye edilmiş bir Chen-Wolfe testi önermiştir. Aslında bu modifiye edilmiş Chen-Wolfe testi, işlem etkileri monotonik biçimde sıralandıklarında Williams (1986)' ın kapalı testine eşittir. Ancak tüm bu parametrik olmayan yöntemler oldukça yüklü bir hesaplama zahmeti gerektiren ve duruma uygun sıralama kısıtları altında ortalama sıra sayılarının eş aralıklı (isotonic) regresyonuna dayanır [Chen, 1999].

İkinci bölümde, EED' yi saptamak için, Shirley tarafından önerilen parametrik olmayan test yöntemi, step-down kapalı test yöntemini kullanan Mann-Whitney istatistiğine dayalı parametrik olmayan test yöntemi, Williams Testinin Wilcoxon tipi parametrik olmayan bir eşdeğeri ve Williams tarafından önerilen test istatistiği tanıtılmıştır. Üçüncü bölümde bu yöntemlerin bir gerçek veri üzerinde uygulamasına yer verilmiştir. Dördüncü bölümde ise elde edilen sonuçlar ve bulgular üzerinde durulmuştur.

2. EN KÜÇÜK ETKİLİ DOZ'U (EED) BULMAK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

Bu bölümde dört yöntem tanıtılmıştır. Bunlar; Shirley tarafından önerilen parametrik olmayan test yöntemi, step-down kapalı test yöntemini kullanan Mann-Whitney istatistiğine dayalı parametrik olmayan test yöntemi, Williams Testinin Wilcoxon tipi parametrik olmayan bir eşdeğeri ve Williams tarafından önerilen test yöntemidir.

2.1. Shirley Tarafından Önerilen Parametrik Olmayan Test Yöntemi

k sayıda doz seviyesi sıfır kontrol dozu ile karşılaştırılmak istensin ve $k+1$ işlem doz artışına bağlı olarak 0'dan k 'ya kadar tamsayılarla gösterilsin. Kontrol için örnek hacmi c ve i . doz için örnek hacmi r_i , $i=1, \dots, k$ olmak üzere, veri tablosu aşağıdaki

X_{01}	X_{11}	X_{12}	X_{1k}
X_{02}	X_{21}	X_{22}	X_{2k}
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
X_{0c}	$X_{r_1 1}$	$X_{r_2 2}$	$X_{r_k k}$

Burada X_{ij} , j . doz düzeyindeki i . ölçüm değerini göstermektedir. Shirley tarafından önerilen parametrik olmayan test yönteminde önce 0, 1, ... , i işlem gruplarının ilk $i+1$ grubu için istatistikler tanımlanır. Diğer bir ifade ile önce 0 ve 1 grupları, ardından 0,1 ve 2 grupları, daha sonra 0, 1, 2 ve 3. gruplar için istatistikler tanımlanır. Bu gruptaki gözlem sayıları $N_i = c + r_1 + r_2 + \dots + r_i$ ile gösterilsin ve her gruptaki gözlemlere büyüklük sıra sayıları atandıktan sonra j . düzey için sıra sayıları ortalaması $\bar{R}_{ij}$, $j = 0, 1, \dots, i$ olmak üzere, ile gösterilsin. Bu işlem daha açık olarak aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

Önce 0 ve 1 dozları için bu iki düzey dikkate alınır ve $c + r_1 = N_1$ sayıda ölçüm değerine sıra sayıları atanır ve,

$$\bar{R}_{10} = \frac{\sum R_{ij}}{c} \quad \text{ve} \quad \bar{R}_{11} = \frac{\sum R_{ij}}{r_1}$$

hesaplanır.

Sonra 0, 1 ve 2 dozları için bu üç düzey dikkate alınır ve $c+r_1+r_2 = N_2$ sayıda ölçüm değerine sıra sayıları atanır ve

$$\bar{R}_{20} = \frac{\sum R_{ij}}{c} \quad \bar{R}_{21} = \frac{\sum R_{ij}}{r_1} \quad \text{ve} \quad \bar{R}_{22} = \frac{\sum R_{ij}}{r_2}$$

istatistikleri hesaplanır.

Daha sonra da 0, 1, 2 ve 3 dozları için bu dört düzey dikkate alınır ve $c+r_1+r_2+r_3 = N_3$ sayıda ölçüm değerine sıra sayıları atanır ve

$$\bar{R}_{30} = \frac{\sum R_{ij}}{c} \quad \bar{R}_{31} = \frac{\sum R_{ij}}{r_1} \quad \bar{R}_{32} = \frac{\sum R_{ij}}{r_2} \quad \text{ve} \quad \bar{R}_{33} = \frac{\sum R_{ij}}{r_3}$$

istatistikleri hesaplanır.

Bu işlem 0,1,... ve k dozlarına kadar devam eder.

$$V_k = \frac{N_t(N_t+1)}{12}$$

olmak üzere,

En küçük etkili doz düzeyini saptamak için Shirley (1977),

$$t_i = \left[\max_{1 \leq u \leq i} \left(\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{kj} / \sum_{j=u}^i r_j \right) - \bar{R}_{k0} \right] \left[V_k \left(\frac{1}{r_i} + \frac{1}{c} \right) \right]^{-1/2} \quad (2.1)$$

test istatistiğini önermiştir.

Eğer aynı değerli(tied) gözlemler varsa, aynı değerli gözlem gruplarının sayısı t ve bu gruplardan j. olanların sayısı t_j olmak üzere, düzeltme terimi

$$T_i = \frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N_i - 1)}$$

olarak tanımlanır ve bu durumda

$$t_i = [\max_{1 \leq u \leq i} (\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{kj} / \sum_{j=u}^i r_j) - \bar{R}_{k0}] \left[V_k \left(\frac{1}{r_i} + \frac{1}{c} \right) \right]^{-1/2}$$

eşitliğindeki

$$V_k = \frac{N_i(N_i + 1)}{12}$$

yerine

$$V_k = \frac{N_i(N_i + 1)}{12} - T_i$$

kullanılır.

En küçük etkili dozu bulmak için bu istatistiklerin değerleri Williams (1972) tarafından hazırlanan ve sonsuz serbestlik dereceli $\bar{t}_{j,\alpha}$ kritik değerleri ile karşılaştırılır. Bu kritik değerleri içeren tablolar, Ek-1 ve Ek-2’de verilmiştir.

$j = i, i+1, \dots, k$ için $t_j > \bar{t}_{j,\alpha}$ ise α anlamlılık düzeyinde i doz düzeyinin etkili olduğuna karar verilir.

$$t_i = [\max_{1 \leq u \leq i} (\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{kj} / \sum_{j=u}^i r_j) - \bar{R}_{k0}] \left[V_k \left(\frac{1}{r_i} + \frac{1}{c} \right) \right]^{-1/2} \quad \text{eşitliğindeki,}$$

$\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{kj} / \sum_{j=u}^i r_j$ terimi $u, u+1, \dots, i$ gruplarındaki tüm gözlemlerin sıra sayılarının ortalamasıdır. $i < k$ için Shirley (1977)’in t_i istatistiğinde

$$\max_{1 \leq u \leq i} (\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{kj} / \sum_{j=u}^i r_j)$$

veya

$$\max_{1 \leq u \leq i} \min_{j \leq v \leq k} (\sum_{j=u}^v r_j \bar{R}_{kj} / \sum_{j=u}^v r_j)$$

ifadelerinden hangisini kullanmak istediği açık değildir.

$i=k$ olduğu durumlarda bu iki denklem birbirine eşittir ancak $i < k$ olduğunda eşit değildir. Williams'ın (1972, pp. 528-529) çalışması tekrarlar eşit olmadığında daha güçlü bir test yöntemine olanak sağladığı için, ilk ifadenin kullanılması gerektiğini göstermek için uygun olabilir. Williams (1986) tarafından $i=k$ olacak şekilde, (2.1)'deki istatistiğe bir değişiklik önerilmiştir. Bu değişiklik ile

$$t_i = [\max_{1 \leq u \leq i} (\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{ij} / \sum_{j=u}^i r_j) - \bar{R}_{i0}] [V_i (\frac{1}{r_i} + \frac{1}{c})]^{-1/2} \quad (2.2)$$

elde edilir [Williams (1986)].

Böylece $i < k$ için t_k aynı kalır, ancak düzeltilmiş istatistik (2.2), V_i ciddi biçimde V_k 'dan küçük olduğundan Shirley (1977)'in (2.1) istatistiğinden çoğunlukla daha değerli olacaktır. $j=i, i+1, \dots, k$ için $t_j > F_{j,\alpha}$ ise α anlamlılık düzeyinde i doz seviyesinin etkili olduğuna karar verilir. Bu düzeltilmiş test yöntemi, $1, 2, \dots, i$ dozlarında gerçekte hiçbir etki yokken, i doz düzeyinin etki ettiği sonucunu verme olasılığının α olmasını sağlar.

Shirley (1977) tarafından Eş. 2.1 ile verilen istatistik, i dozunda hiçbir etki gözlenmediği hipotezini test etmek için kullanılmış ve $i+1$ 'den k 'ya kadar olan dozların etkide bulunduğu sonucuna varmıştır. Bu sıfır hipotezi düşünüldüğünde, 0 grubundan i grubuna herhangi bir gözlemin yüksek bir sıra sayısına sahip olması pek mümkün değildir. Bu durumda $i+1$ 'den k 'ya kadar olan dozların etkilerinin yüksek olduğu olan uç durumda, 0'dan i 'ye kadar olan gruplar da en küçük N_i gözlemleri içerebilir. Bundan şu sonuç çıkabilir: V_k , Shirley istatistiği t_i 'nin payına katkı yapan sıra sayılarının varyansının olduğundan daha yüksek bir tahminidir.

Şimdi Shirley' in test yöntemini sayısal bir örnekle açıklayalım. Bu örnek üç doz düzeyi ile bir kontrol düzeyine ilişkin verinin analizine ilişkindir. Her grup için farelerin kuyruklarına uygulanan uyarıcılara gösterdikleri tepkinin saniye cinsinden süresini belirten 10' ar ölçüm değeri vardır. Bu veri aşağıdadır:

Çizelge 2.1. Kuyruklarına uygulanan uyarana karşı farelerin saniyede gösterdikleri tepki süreleri

Doz düzeyleri			
0	1	2	3
2.4	2.8	9.8	7
3	2.2	3.2	9.8
3.0	3.8	5.8	9.4
2.2	9.4	7.8	8.8
2.2	8.4	2.6	8.8
2.2	3.0	2.2	3.4
2.2	3.2	6.2	9.0
2.8	4.4	9.4	8.4
2.0	3.2	7.8	2.4
3.0	7.4	3.4	7.8

[Williams, 1986], [Shirley, 1977]

0, 1, 2 ve 3 doz düzeyleri birleştirilip sıra sayıları atanırsa, sıra sayıları ortalamaları

$$\bar{R}_{30} = 8.25, \bar{R}_{31} = 20.70, \bar{R}_{32} = 23.65, \bar{R}_{33} = 29.40$$

olarak hesaplanır. Benzer biçimde

0, 1 ve 2 doz düzeyleri birleştirilip sıra sayıları atanırsa, sıra sayıları ortalamaları

$$\bar{R}_{20} = 7.80, \bar{R}_{21} = 18.30, \bar{R}_{22} = 20.40$$

ve 0 ve 1 doz düzeyleri birleştirilip sıra sayıları atanırsa bu ortalamalar

$$\bar{R}_{10} = 6.70, \bar{R}_{11} = 14.30$$

olarak hesaplanır.

Aynı değerli gözlemler olduğundan V_k değerleri,

$$V_1 = \frac{20+21}{12} - \frac{192}{12 \cdot 19} = 34.16$$

$$V_2 = \frac{30+31}{12} - \frac{312}{12 \cdot 29} = 76.60$$

ve

$$V_3 = \frac{40+41}{12} - \frac{378}{12+39} = 135.86$$

olarak hesaplanır. Bu sonuçlar ile t_i istatistikleri için

$$t_1 = 2.91$$

$$t_2 = 3.22$$

ve

$$t_3 = (29.40 - 8.25) \left(135.86 * \frac{2}{10} \right)^{-1/2} = 4.06$$

hesaplanır.

$\alpha = 0.01$ anlamlılık düzeyinde kritik değerler, Williams (1972)'ın Ek-2'deki tablosundan, sırasıyla

$$\bar{t}_{1,\alpha} = 2.33$$

$$\bar{t}_{2,\alpha} = 2.37$$

ve

$$\bar{t}_{3,\alpha} = 2.38,$$

olarak bulunur.

Bu nedenle, her üç doz seviyesi için de, %1 düzeyinde anlamlı bir etki ortaya çıktığı söylenir. Buna göre en küçük etkili doz (EED) "1" doz düzeyi olarak belirlenir.

2.2. Mann- Whitney İstatistiğine Dayalı Parametrik Olmayan Test Yöntemi

F_i , $i = 0, 1, \dots, k$, sürekli birikimli dağılım fonksiyonundan bağımsız ve aynı dağılımlı rassal örnekler,

$$Y_{i1}, \dots, Y_{in_i}$$

olsun. Burada 0 indisi sıfır doz düzeyini (kontrolü) ve diğerleri de, yani 1, 2, ..., k indisleri de, artan doz düzeylerini ifade etmektedir. Buradaki $k+1$ sayıda örnek için bağımsızlık varsayımı vardır. Bu bölümde tanıtılacak yöntemin amacı doz-yanıt ilişkisi monotonik(sıralı) olduğunda, yani $F_0 \geq F_1 \geq \dots \geq F_k$ iken, ya da sıralı olmayıp şemsiye biçimli, yani $1 < p < k$ olmak üzere $F_0 \geq F_1 \geq \dots \geq F_p \leq F_{p+1} \leq \dots \leq F_k$ biçimli olduğunda i. yığından alınan yanıtın stokastik olarak kontrol grubundan büyük olmasını sağlayacak, $F_i < F_0$, $i=1, 2, \dots, k$, en küçük i değeri olan EED' nin bulunmasıdır.

Tamhane ve diğ. (1996)'nın çalışmalarında belirtildiği gibi

$$H_{0i}: F_0 = F_1 = \dots = F_{i-1} = F_i \quad (2.3)$$

olmak üzere, sıfır hipotez ailesi

$$H = \{H_{0i}\}, \quad i=1, 2, \dots, k$$

$H_{0i} \in H$ ve $H_{0j} \in H$ için $H_{0i} \cap H_{0j} \in H$ sağlandığında kesişim altında kapalıdır [Chen,1999] H_{0i} 'lerin ayrı α düzeyli testlerini içeren kapalı test yöntemi EED' yi bulmak için kullanılabilir. Dahası, kapalı test yöntemi en az bir doğru H_{0i} 'nin reddedilmesi olasılığı olan sınıf başına hata oranını (FWE) güçlü bir biçimde kontrol eder. Bu nedenle, EED' yi belirlemek için Mann-Whitney istatistiğinin step-down kapalı test yöntemi içine dahil edilerek kullanılması uygun olacaktır.

i. doz grubunu, kontrol grubu da dahil olmak üzere bütün diğer düşük doz gruplarının birleştirildiği grupla karşılaştırmak için iki bağımsız örnekli Mann-Whitney istatistiği,

$$I(a) = \begin{cases} 1, & a \geq 0 \\ 0, & a < 0 \end{cases} \text{ olmak üzere,}$$

$$T_i = \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{u=1}^{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} I(Y_{iu} - Y_{jv}), \quad i=1,2,\dots,k \quad (2.4)$$

olarak önerilmiştir [Chen,1999].

$$N_i = \sum_{j=0}^i n_j$$

olmak üzere

T_i istatistiğinin ortalaması ve varyansı, sırasıyla,

$$\mu(T_i) = (n_i N_{i-1}) / 2, \quad (2.5)$$

$$\sigma^2(T_i) = n_i N_{i-1} (N_i + 1) / 12 \quad (2.6)$$

olarak bulunmuştur.

$$T_i^* = \frac{T_i - \mu(T_i)}{\sqrt{\sigma^2(T_i)}}, \quad i=1,2,\dots,k$$

istatistiği tanımlansın.

Bu durumda $i=1,2,\dots,k$ olmak üzere,

$$H_{1i}: F_0 = F_1 = \dots = F_{i-1} > F_i \quad (2.7)$$

biçimindeki k sayıda alternatif hipotezine karşı

$$H_{0i}: F_0 = F_1 = \dots = F_{i-1} = F_i$$

yokluk hipotezlerini test için T_i^* istatistikleri kullanılabilir.

Eğer N_i gözlemleri arasında aynı değerli olanlar varsa, aynı değerli gözlem gruplarının sayısı g ve bu grupların j . grupta olanların sayısı da t_j olmak üzere, T_i^* istatistiğinin paydasındaki varyans için düzeltme terimi kullanılır ve $\sigma^2(T_i)$ eşitliğinde N_i+1 yerine

$$N_i+1-\sum_{j=1}^g t_j(t_j-1)/[N_i(N_i-1)]$$

konur.

H_{0k} hipotezinin doğruluğu altında,

$$T_1^*, T_2^*, \dots, T_k^*$$

istatistikleri asimptotik olarak bağımsız ve aynı dağılımlı standart normal dağılıma sahiptirler [Chen, 1999].

Tamhane ve diğ. (1996) tarafından EED' yi bulmak için önerilen yöntem T_i^* istatistiklerine dayanır.

EED' yi saptamak için önce $k_1=k$ alınır, sonra $T_1^*, T_2^*, \dots, T_k^*$ arasında en büyük değerli olanı bulunur ve bu $T_{(k_1)}^*$ ile gösterilir.

Sıfır hipotezinin doğruluğu altında $T_1^*, T_2^*, \dots, T_k^*$ istatistikleri asimptotik olarak bağımsız ve aynı dağılımlı standart normal değişkenler olduklarından, standart normal dağılımın α yüzdeliği $z(\alpha)$ olmak üzere,

$$P\{T_{(k_1)}^* \leq z(\alpha) | H_{0k_1}\} = [P\{T_1^* \leq z(\alpha) | H_{0k_1}\}]^{k_1} \approx (1-\alpha)^{k_1} \quad (2.8)$$

olur.

$\alpha(k_1) = 1 - (1-\alpha)^{1/k_1}$ olsun. Burada $d(k_1)$ terimi $T_{(k_1)}^*$ in antirankını gösterir. Örneğin

$$T_{(k_1)}^* = T_{d(k_1)}^* \text{ gibi.}$$

Bu durumda $T^*_{(k_2)} \geq z(\alpha(k_1))$

ise H_{0j} , $j = d(k_1), \dots, k_1$ hipotezi reddedilir ve

$$k_2 = d(k_1) - 1$$

ile ikinci adıma geçilir. Aksi halde test işlemi durdurulur ve bütün yokluk hipotezleri kabul edilir.

Genel olarak i. adımda $k_i = d(k_{i-1}) - 1$ ve

$$\alpha(k_i) = 1 - (1 - \alpha)^{1/k_i} \text{ olarak alınır.}$$

$T^*_{(k_i)}$ istatistiği ; $T^*_1, T^*_2, \dots, T^*_{k_i}$ istatistiklerinin en büyük değerlisi olmak üzere $T^*_{(k_i)}$ in antirankı $d(k_1)$ olsun. Eğer $T^*_{(k_i)}$ yada $T^*_{d(k_i)} \geq Z(\alpha(k_i))$ ise H_{0j} , $j = d(k_i), \dots, k_i$ hipotezleri reddedilir, aksi halde test işlemi durdurulur. Eğer test işlemi m. aşamada durursa EED., $k_m + 1$ ya da $d(k_{m-1})$ olarak belirlenir.

En küçük etkili dozu bulmak için tanıtılan bu yöntemin işleyişi aşağıda gösterilmiştir. Buradaki veri Chen ve Wolfe (1993) tarafından kullanılmıştır. 5 ayrı doz düzeyi ve bir de kontrol içeren bu veri aşağıda verilmiştir.

Çizelge 2.2. Revertant koloni sayıları

Doz(mg/ml)					
0	100	333	1 000	3 333	10 000
23	27	28	41	28	16
22	23	37	37	21	19
14	21	35	43	30	13

[Chen, 1999]

Kontrol düzeyi dahil tüm düzeyler için üçer gözlem içeren bu veri TA 98 soyu salmonella bakterisi taşıyan levhalar üzerinde gözlenen ve farklı dozlarda Kırmızı Asit 114'e maruz kalan görünür revertant sayısını içermektedir.

$$I(a) = \begin{cases} 1, & a \geq 0 \\ 0, & a < 0 \end{cases}$$

olmak üzere,

$$T_i = \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{u=1}^{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} I(Y_{iu} - Y_{jv})$$

eşitliği ile T_i istatistiğinin değerlerinin hesabı aşağıda verilmiştir.

T_1 istatistiğinin değeri şöyle bulunur:

Önce 0 ve 1 dozları için bu iki düzey dikkate alınır ve 1.doz düzeyindeki her bir gözlem 0 kontrol grubundaki gözlem değerleriyle karşılaştırılır ve,

Çizelge 2.3. 0 ve 100 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları

Doz Düzeyleri	
0	100
23	27
22	23
14	21

$$T_1 = I(27-23) + I(27-22) + I(27-14) + I(23-23) + I(23-22) + I(23-14) + I(21-23) + \\ I(21-22) + I(21-14)$$

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

$$= 7$$

olarak bulunur.

T_2 istatistiği için, 0, 1 ve 2. doz düzeyleri dikkate alınır ve 2.doz düzeyindeki her bir gözlem, 0 kontrol grubundaki ve 1.doz düzeyindeki gözlem değerleriyle karşılaştırılarak,

Çizelge 2.4. 0, 100 ve 333 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları

Doz Düzeyleri		
0	100	333
23	27	28
22	23	37
14	21	35

$$T_2 = I(28-23) + I(28-22) + I(28-14) + I(37-23) + I(37-22) + I(37-14) + I(35-23) + I(35-22) + I(35-14) + I(28-27) + I(28-23) + I(28-21) + I(37-27) + I(37-23) + I(37-21) + I(35-27) + I(35-23) + I(35-21)$$

$$= 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1$$

$$= 18$$

olarak bulunur.

T_3 istatistiği için, 0, 1, 2 ve 3. doz düzeyleri dikkate alınır ve 3.doz düzeyindeki her bir gözlem, 0 kontrol grubundaki, 1.doz düzeyindeki ve 2. doz düzeyindeki gözlem değerleriyle karşılaştırılarak,

Çizelge 2.5. 0, 100, 333 ve 1000 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları

Doz Düzeyleri			
0	100	333	1 000
23	27	28	41
22	23	37	37
14	21	35	43

$$\begin{aligned}
T_3 &= I(41-23) + I(41-22) + I(41-14) + I(37-23) + I(37-22) + I(37-14) + I(43-23) + \\
& I(43-22) + I(43-14) + I(41-27) + I(41-23) + I(41-21) + I(37-27) + I(37-23) + \\
& I(37-21) + I(43-27) + I(43-23) + I(43-21) + I(41-28) + I(41-37) + I(41-35) + \\
& I(37-28) + I(37-37) + I(37-35) + I(43-28) + I(43-37) + I(43-35) \\
& = 1+1 \\
& = 27
\end{aligned}$$

bulunur.

T_4 istatistiği için, 0, 1, 2, 3 ve 4. doz düzeyleri dikkate alınır ve 4.doz düzeyindeki her bir gözlem, 0, 1, 2 ve 3. doz düzeyindeki gözlem değerleriyle karşılaştırılır ve,

Çizelge 2.6. 0, 100, 333, 1000 ve 3333 doz düzeyleri için revertant koloni sayıları

Doz Düzeyleri				
0	100	333	1 000	3 333
23	27	28	41	28
22	23	37	37	21
14	21	35	43	30

$$\begin{aligned}
T_4 &= I(28-23) + I(28-22) + I(28-14) + I(21-23) + I(21-22) + I(21-14) + I(30-23) + \\
& I(30-22) + I(30-14) + I(28-27) + I(28-23) + I(28-21) + I(21-27) + I(21-23) + \\
& I(21-21) + I(30-27) + I(30-23) + I(30-21) + I(28-28) + I(28-37) + I(28-35) + \\
& I(21-28) + I(21-37) + I(21-35) + I(30-28) + I(30-37) + I(30-35) + I(28-41) + \\
& I(28-37) + I(28-43) + I(21-41) + I(21-37) + I(21-43) + I(30-41) + I(30-37) + I(30-43) \\
& = 1+1+1+0+0+1+1+1+1+1+1+1+1+0+0+1+1+1+1+1+0+0+0+0+0+1+0+0+0+ \\
& 0+0+0+0+0+0+0+0+0 \\
& = 16
\end{aligned}$$

bulunur.

$$\mu(T_2) = \frac{(n_2 N_{2-1})}{2} = 9$$

$$\mu(T_3) = \frac{(n_3 N_{3-1})}{2} = 13.5$$

$$\mu(T_4) = \frac{(n_4 N_{4-1})}{2} = 18$$

$$\mu(T_5) = \frac{(n_5 N_{5-1})}{2} = 22.5$$

olarak bulunur. Aynı değerli gözlemler için düzeltme terimi kullanarak $\sigma^2(T_i)$ için,

$$\sigma^2(T_i) = n_i N_{i-1} (N_i + 1) / 12$$

eşitliği ile,

$$\sigma^2(T_1) = n_1 N_{1-1} (N_1 + 1) / 12 = 5.10$$

$$\sigma^2(T_2) = n_2 N_{2-1} (N_2 + 1) / 12 = 14.88$$

$$\sigma^2(T_3) = n_3 N_{3-1} (N_3 + 1) / 12 = 29.08$$

$$\sigma^2(T_4) = n_4 N_{4-1} (N_4 + 1) / 12 = 47.66$$

$$\sigma^2(T_5) = n_5 N_{5-1} (N_5 + 1) / 12 = 70.96$$

değerleri hesaplanır. Bu sonuçları kullanarak

$$T_i^* = \frac{T_i - \mu(T_i)}{\sqrt{\sigma^2(T_i)}}$$

formülü ile

$$T_1^* = \frac{T_1 - \mu(T_1)}{\sqrt{\sigma^2(T_1)}} = 1.11$$

$$T_2^* = \frac{T_2 - \mu(T_2)}{\sqrt{\sigma^2(T_2)}} = 2.33$$

$$T_3^* = \frac{T_3 - \mu(T_3)}{\sqrt{\sigma^2(T_3)}} = 2.50$$

$$T_4^* = \frac{T_4 - \mu(T_4)}{\sqrt{\sigma^2(T_4)}} = 0.29$$

$$T_5^* = \frac{T_5 - \mu(T_5)}{\sqrt{\sigma^2(T_5)}} = 2.43$$

elde edilir.

Bu sonuçlara göre, T_i^* arasında en büyük değerli olan T_3^* dır ve böylece $d(5) = 3$ olur. $\alpha = 0,05$ düzeyinde $1 - (0,95)^{1/5} = 0.01$ ve $T_3^* = 2,50 > Z(0,01) = 2,33$ olduğundan H_{0i} hipotezi red edilir ve $k_2 = 2$ ile ikinci adıma geçilir.

$d(2) = 2$ ve $1 - (0,95)^{1/2} = 0,025$ ve $T_2^* = 2,33 > Z(0,025) = 1,96$ olduğundan H_{0i} red edilir ve $k_3 = 1$ ile sonraki adıma geçilir. Diğer yandan $d(1) = 1$,

$1 - (0,95)^1 = 0.05$ ve $T_1^* = 1,11 < Z(0,05) = 1,645$ olduğundan H_{0i} red edilemez. Bu nedenle %5 anlamlılık düzeyinde EED ikinci doz düzeyi olur.

En küçük etkili dozu saptamak için Chen (1999) tarafından önerilen bu testin aynı amaçla kullanılan diğer testler ile güç bakımından karşılaştırılması simülasyon yöntemiyle yapılmıştır. Bu simülasyon çalışmasında bu test yöntemi güç bakımından genel olarak iyi sonuçlar vermiştir.

Sonuç olarak, EED'nin saptanması için ortaya koyulan parametrik olmayan testler iki nedenle tavsiye edilmektedir. Birincisi, tanıtılan test yöntemleri parametrik yöntemlere göre çok daha kolay olan iki bağımsız örnek Mann-Whitney istatistiğine dayanır. Kritik değerler standart normal dağılım tablosundan edinilebileceği için bu

testin uygulanması da oldukça kolaydır. İkincisi, ortaya koyulan test yöntemi FWE oranını başarıyla kontrol altına alır ve rakip testlere göre kayda değer biçimde yüksek güç performansı vardır.

2.3. Williams Tarafından Önerilen Test İstatistiği

İşlemler bir kontrol ve k sayıda doz düzeyinden oluşsun. Bu işlemler 0'dan k'ya kadar tamsayılarla gösterilsin ve o indisi kontrol ve $i=1, \dots, k$ olmak üzere i.doz (i-1). dozdan daha büyük olsun. Herbiri r tekrara sahip olan k+1 sayıda işleme ilişkin deneyler, ortalama yanıtların, μ_i 'lerin yansız tahminleri olan $\bar{X}_i$ istatistikleri sağlar. Bu $\bar{X}_i$, $i=0, \dots, k$ istatistikleri s^2/r ile tahmin edilen varyans ile bağımsız normal dağılıma sahiptirler ve s^2 ise v serbestlik derecesi ile hata varyansının yansız tahmin edicisidir. İşlemler etki bakımından aynı değilse, bu etkiler ortalama bakımından artan bir sıralama oluşturacaklardır ve ortalama yanıtlar μ_i ve en az bir eşitsizlik doğru olmak üzere, bu μ_i 'ler $\mu_0 \leq \mu_1 \leq \dots \leq \mu_k$ durumunu sağlayacaklardır. Eğer yanıtlar ortalama bakımından bir azalma ifade ediyorsa, yukarıdaki ifade

$$\mu_0 \geq \mu_1 \geq \dots \geq \mu_k \text{ şeklinde olur.}$$

Alternatif hipotezin doğruluğu altında, yöntemin 1. Adımı μ_i parametrelerinin en çok olabilirlik tahminlerini(maximum likelihood) bulmaktır. Bu yöntem Bartholomew(1961a) tarafından aşağıdaki gibi tanımlanmıştır [Williams,1971].

$\bar{X}_i$, $i=0, \dots, k$ değerleri $\bar{X}_0 \leq \bar{X}_1 \leq \dots \leq \bar{X}_k$ eşitsizliklerini sağlıyorsa $\hat{\mu}_i = \bar{X}_i$ alınır. Diğer yandan en az bir i için $\bar{X}_i > \bar{X}_{i+1}$ ise bunlar ile bunların ortalaması olan,

$$\bar{X}_{i,i+1} = \frac{(w_i \bar{X}_i + w_{i+1} \bar{X}_{i+1})}{(w_i + w_{i+1})} \quad (2.9)$$

yer değiştirir. Burada w_i ağırlık katsayıları olup ilgili işlemin tekrarı ile bağıntılı katsayılardır.

Önce k+1 ortalamadan oluşan seri, bu şekilde k ortalamadan oluşan

$$\bar{X}_0, \bar{X}_1, \dots, \bar{X}_{i-1}, \bar{X}_{i+1}, \bar{X}_{i+2}, \dots, \bar{X}_k$$

serisine dönüşür.

Bu işlem, ortalamaların tamamen sıralı olmasına kadar, $w_i + w_{i+1}$ ağırlıklarıyla tek bir ortalama olarak $\bar{X}_{i+1}$ ortalamalarının bulunması ile devam edilir. Bu yolla bulunan, eşit $\hat{\mu}_i, \hat{\mu}_{i+1}, \dots, \hat{\mu}_{i+j}$ tahminlerinin değerlerini sağlayan $\bar{X}_{i,i+1,\dots,i+j}$ ortalamaları en çok olabilirlik tahminleridir.

Yanıtlar arasında gerçekte fark olup olmadığının belirlenmesi için yapılan test sadece $\hat{\mu}_k$ ' yı kullanır, fakat geri kalan $\hat{\mu}_i$ ' ler aşağıda bahsi geçecek olan, en küçük etkili dozu saptamak için önerilen testin ($\bar{t}$ testi) ardışık uygulamasında kullanılır.

Bu test istatistiği

$$\bar{t}_k = \frac{(\hat{\mu}_k - \bar{X}_0)}{\sqrt{\frac{2s^2}{r}}} \quad (2.10)$$

ile verilir. Bu yöntem $\bar{X}_k$ ile $\hat{\mu}_k$ ' nın yer değiştirmesi dışında kontrol ile k işlemin karşılaştırılması için student t istatistiği ile benzerdir. Birçok örnekte ortalama işlem k. ortalamaya karşılık gelir ve $\hat{\mu}_k = \bar{X}_k$ ve $\bar{t}_k = t$ olur. Bu benzerlik nedeniyle önerilen test yöntemi $\bar{t}$ testi olarak adlandırılmıştır.

μ_i ' lerin eşitliğini ifade eden yokluk hipotezinin doğruluğu altında, $\bar{t}_k$ istatistiğinin değeri bu istatistiğin dağılımından bulunan üst α yüzdelikle $\bar{t}_{k,\alpha}$ kritik değeri ile karşılaştırılır.

$$\bar{t}_k < \bar{t}_{k,\alpha} \text{ ise,}$$

$$H_k : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_k$$

yokluk hipotezi kabul edilir ve herhangi bir dozda yanıt farkı olmadığına karar verilir. Eğer

$$\bar{t}_k > \bar{t}_{k,\alpha}$$

ise H_k yokluk hipotezi red edilir ve dozlardaki yanıtların aynı olmadığına karar verilir, fakat bu yanıtın sadece k. doz düzeyinde oluşması mümkündür. k doz düzeyinden daha düşük bir doz düzeyinde yanıtın bir kanıtı olup olmadığını belirlemek için

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

alternatif hipotezine karşı

$$H_{k-1} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{k-1} = \mu_k$$

yokluk hipotezinin testine ihtiyaç vardır. Bu amaçla $\bar{t}$ yöntemi

$$\bar{t}_{k-1} = \frac{(\hat{\mu}_{k-1} - \bar{X}_0)}{\sqrt{\frac{2s^2}{r}}}$$

test istatistiğinin kullanımına dayanır, fakat $\hat{\mu}_{k-1} \leq \hat{\mu}_k$ olduğundan

$\bar{t}_{k-1} \leq \bar{t}_k$ olur ve bu nedenle $\bar{t}_{k-1}$ istatistiği H_{k-1} yokluk hipotezindeki bilinmeyen ortalaması $\hat{\mu}_k$ olan $\bar{X}_k$ 'ya dayanır. Bununla beraber H_{k-1} yokluk hipotezi sadece $\bar{t}_k > \bar{t}_{k,\alpha}$ olduğu durumda red edilir.

$\bar{t}_k > \bar{t}_{k,\alpha}$ koşulu altında, $-\infty < \bar{t}_{k-1} < \bar{t}_{k,\alpha}$ aralığında $\bar{t}_{k-1}$ istatistiğinin değeri $\bar{X}_k$ ile sınırlandırılmaz ve bu aralıkta $\bar{t}_{k-1}$ istatistiğinin dağılımı, sadece ilk k ortalama, $X_0, X_1, \dots, X_{k-1}$ üzerinden ortalama alma işlemi gerçekleştirilerek bulunabilir. $\bar{t}_{k,\alpha}$ kritik değeri verilen bir α için k ile beraber arttığından bu kritik değer, H_{k-1} ve

$\bar{t}_k > \bar{t}_{k-1}$ koşulu altında, $\bar{t}_{k-1}$ istatistiğinin dağılımının üst α yüzdilik noktasının $\hat{\mu}_k$ 'dan bağımsız olduğunu ve $\bar{t}_{k-1,\alpha}$ kritik değeri olduğunu ortaya çıkarır[Williams,1971].

$k=1, \dots, 10$ ve çeşitli v değerleri için $\bar{t}_{k-1, \alpha}$ kritik değerleri $\alpha=0.05$ ve $\alpha=0.01$ iken Ek-1 ve Ek-2' de verilmiştir. O halde $\bar{t}_{k-1, \alpha}$ ile $\bar{t}_{k-1}$ karşılaştırılır.

$$\bar{t}_{k-1} < \bar{t}_{k-1, \alpha}$$

ise sadece k . doz düzeyinde bir yanıt için kanıt olduğuna karar verilir. Eğer

$$\bar{t}_{k-1} > \bar{t}_{k-1, \alpha}$$

ise k . ve $(k-1)$. doz düzeylerinin ikisinde de bir yanıt için kanıt olduğuna karar verilir ve $\bar{t}_{k-2, \alpha}$ kritik değeri ile,

$$\bar{t}_{k-2} = \frac{(\hat{\mu}_{k-2} - \bar{X}_0)}{\sqrt{\frac{2s^2}{r}}}$$

istatistiğinin değeri karşılaştırılarak $(k-2)$. dozda bir yanıt etkisi olup olmadığını belirlemek için test işlemi yapılır. Bu süreç, aynı anlamlılık düzeyini kullanarak, $\bar{t}_i < \bar{t}_{i, \alpha}$ olmasını sağlayan i . doz düzeyine kadar devam eder. Bu durumda $(i+1)$. ve daha büyük doz düzeylerinde bir yanıt için kanıt olduğuna karar verilir[Williams,1971].

Sayısal bir örnek olarak, her biri 8 tekrar içeren 6 doz düzeyinin kontrol ile karşılaştırıldığı bir veri grubunu ele alalım. İşlem ortalamalarında bir artış beklendiğini varsayalım. Bu işlemlerin ortalamaları her doz düzeyi için 8 tekrardan,

$$\bar{X}_0 = 10.4, \quad \bar{X}_1 = 9.9, \quad \bar{X}_2 = 10.0, \quad \bar{X}_3 = 10.6,$$

$$\bar{X}_4 = 11.4, \quad \bar{X}_5 = 11.9 \text{ ve } \bar{X}_6 = 11.7$$

ve hata ortalama kare de $8(6)-6 = 42$ serbestlik derecesi ile $s^2 = 1.16$ hesaplanmış olsun.

Öncelikle $\hat{\mu}_i$ 'ler ortalama yöntem ile hesaplanır. İşlemler eşit sayıda tekrarlandığından 7 ortalamanın, $\bar{X}_i$ 'lerin, her birine eşit birim ağırlıkları(w_i) atanır. $\bar{X}_0 > \bar{X}_1$ olduğundan önce 2 ağırlık katsayısı ile,

$$\bar{X}_{0,1} = \frac{1}{2} (\bar{X}_0 + \bar{X}_1) = 10.15 \text{ olur.}$$

Sonra $\bar{X}_{0,1} > \bar{X}_2$ olduğundan, 3 ağırlık katsayısı ile,

$$\bar{X}_{0,1,2} = \frac{1}{3} (2\bar{X}_{0,1} + \bar{X}_2) = 10.1$$

elde edilir. Böylece,

$$\bar{X}_{0,1,2} < \bar{X}_3 < \bar{X}_4 < \bar{X}_5 \text{ fakat } \bar{X}_5 > \bar{X}_6$$

sıralanışı bulunur. $\bar{X}_5 > \bar{X}_6$ olduğundan,

$$\bar{X}_{5,6} = \frac{1}{2} (\bar{X}_5 + \bar{X}_6) = 11.8$$

bulunur.

$\bar{X}_{0,1,2} < \bar{X}_3 < \bar{X}_4 < \bar{X}_{5,6}$ olduğundan sıralı dizisi tamamen sağlanmış olur ve alternatif hipotezin doğruluğu altında en çok olabilirlik tahminleri,

$$\hat{\mu}_0 = \hat{\mu}_1 = \hat{\mu}_2 = \bar{X}_{0,1,2} = 10.1$$

$$\hat{\mu}_3 = \bar{X}_3 = 10.6$$

$$\hat{\mu}_4 = \bar{X}_4 = 11.4 \text{ ve}$$

$$\hat{\mu}_5 = \hat{\mu}_6 = \bar{X}_{5,6} = 11.8$$

olarak elde edilir.

$s^2 = 1.16$, $r = 8$, $\hat{\mu}_k = 11.8$ ve $\bar{X}_0 = 10.4$ değerleri $\bar{F}_k$ istatistiğinde yerlerine konursa,

$$\bar{F}_k = \frac{11.8 - 10.4}{\sqrt{\frac{2(1.16)}{9}}} = 2.60$$

bulunur.

$k=6$ ve $v=42$ iken $\bar{F}_{k,\alpha}$ kritik değeri $\alpha = 0.01$ için Ek-2'den 2.50 ve $\alpha = 0.05$ için

Ek-1'den $\bar{t}_{k,\alpha} = 1.81$ bulunur. Buna göre doz düzeylerinde yanıtların farklılığı konusunda güçlü bir kanıt olduğu söylenebilir.

Burada $\bar{t}_6 = 2.60 > \bar{t}_{6,0.05} = 1.81$ olduğundan 6.dozda bir yanıt dair kanıt olduğu görülmüştür. Devam edecek olursak, $k=5$ için,

$$\bar{t}_5 = \frac{11.8 - 10.4}{0.538} = 2.60 \quad \left(\sqrt{\frac{2(1.16)}{8}} = 0.538 \right)$$

$$\bar{t}_5 = 2.60 > \bar{t}_{5,0.05} = 1.80$$

olur. 5. dozda da bir yanıt olduğu gözlenmektedir.

$$\bar{t}_4 = \frac{11.4 - 10.4}{0.538}$$

$$= 1.86$$

olarak hesaplanır. $k=4$ için de $\bar{t}_4 = 1.86 > \bar{t}_{4,0.05} = 1.80$ olduğundan 4. dozda da bir yanıt olduğunun kanıtı mevcuttur.

$$\bar{t}_3 = \frac{10.6 - 10.4}{0.538}$$

$$= 0.37$$

bulunur. Burada $\bar{t}_3 = 0.37 < \bar{t}_{3,0.05} = 1.79$ olduğundan 3.dozda bir yanıt için yeterli kanıt olmadığı gözlenir. Böylece 4. ve daha büyük dozlarda bir yanıt olduğuna karar verilir. Buna göre EED 4. doz düzeyi olarak belirlenir.

2.4. Williams Testinin Wilcoxon Tipi Parametrik Olmayan Bir Eşdeğeri

Bu testle gözlem değerleri yerine, bunların toplam örnek içindeki büyüklük sıra sayıları kullanılır ve her bir işlem grubu için ortalama sıra sayıları elde edilir.

j.örnekteki $j=0, 1, \dots, k$, i.ölçüm(gözlem) değeri x_{ij} , j.örnek(işlem) hacmi r_j ve toplam örnek hacmi de $\sum^k r_j = n$ ile gösterilsin. n hacimli birleştirilmiş örnekteki x_{ij} gözlem(ölçüm) değerlerine büyüklük sıra sayıları atandıktan sonra, j.örnekteki(işlemdeki) i.birime atanan sıra sayısı R_{ij} olmak üzere $\bar{R}_j$ istatistikleri,

$$\bar{R}_j = \frac{\sum_i^r R_{ij}}{r_i} \quad (2.11)$$

olarak tanımlansın.

$$\bar{R} = (\bar{R}_0, \bar{R}_1, \bar{R}_2, \dots, \bar{R}_k)$$

olarak tanımlanan $\bar{R}$ vektörünün $r_i \geq 5$ olduğu durumlar için, çok değişkenli normal dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir(Kruskal,1952,Wald-Wolfowitz,1944). Kruskal ve Wallis (1952) $\bar{R}$ vektörünün dağılımını incelemişlerdir.

Ayrıca r_i 'ler eşit olduklarında Z_i , $i=0,1,\dots,k$ olmak üzere 0 ortalamalı ve 1 varyanslı bağımsız ve normal dağılımlı değişkenler iken $(Z_0 - Z_1, Z_1 - Z_2, \dots, Z_{k-1} - Z_k)$ istatistiklerinin $\left(k + \frac{1}{2}\right)$ korelasyon yapısı vardır. Böylece, k elemanlı

$(\bar{R}_1 - \bar{R}_0, \bar{R}_2 - \bar{R}_0, \dots, \bar{R}_k - \bar{R}_0)$ vektörünün korelasyon yapısı $(Z_1 - Z_0, Z_2 - Z_0, \dots, Z_k - Z_0)$ vektörünün korelasyon yapısı ile aynıdır. Burada Z_i istatistiği $\bar{R}_i$ istatistiğinin standartlaştırılmış biçimidir.

En küçük etkili dozu saptamak için

$$\max_{1 \leq u \leq k} \sum_{j=u}^k \bar{R}_j / (k - u + 1) - \bar{R}_0 = \max_{1 \leq u \leq k} \sum_{j=u}^k (R_j - R_0) / (k - u + 1)$$

istatistiği önerilmiştir [Shirley, 1977].

$r_0 = r_1 = \dots = r_k$ ve $r_i \geq 5$ iken, $n = \sum r_i$ olmak üzere,

$$\frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} \sum_{j=u}^k \bar{R}_j / (k - u + 1) - R_0 \right]}{\sqrt{(k+1)(n+1)/6}}$$

olarak tanımlanan istatistiğin dağılımı sonsuz serbestlik derecesi ile $\bar{t}_k$ istatistiğinin dağılımı ile aynıdır [Shirley, 1977]. Kontrol grubunun örnek hacmi farklı ve bu c ile gösterilirse,

$$t_k = \frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} (\sum_{j=u}^k r_j \bar{R}_j / \sum_{j=u}^k r_j) - \bar{R}_0 \right]}{\sqrt{\frac{n(n+1)}{12} \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)}} \quad (2.12)$$

olarak tanımlanan t_k istatistiğinin dağılımı da, sonsuz serbestlik derecesi ile $\bar{t}_k$ istatistiğinin dağılımı ile aynıdır.

Aynı değerli gözlemler varsa ve bunlara ortalama sıra sayıları atanırsa, düzeltme terimini de içeren t_k istatistiği aşağıdaki gibi olur.

$$t_k = \frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} (\sum_{j=u}^k r_j \bar{R}_j / \sum_{j=u}^k r_j) - \bar{R}_0 \right]}{\sqrt{\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum^S t_j^2 - \sum^S t_j}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)}} \quad (2.13)$$

t_j , j. gözlemden aynı değerli olanların tekrar sayısı, s ise aynı değerli gözlem grubu sayıdır. Bu istatistiğin dağılımı da sonsuz serbestlik dereceli $\bar{t}_k$ istatistiğinin dağılımı ile aynıdır.

Buna göre,

- i. $r_i \geq 5$ ise,
- ii. $\bar{X}_i$ ortalamaları yerine her bir grubun ortalama sıra sayısı olan $\bar{R}_j$ ortalamaları alınırsa ve
- iii. S^2 yerine de serbestlik derecesi ∞ olacak şekilde,

$$\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum t_j^3 - \sum t_j}{12(N-1)}$$

alınırsa, en küçük etkili dozu bulmak için bu test istatistiği kullanılabilir. t_k istatistiğinin değeri

$$t_k = \frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} (\sum_{j=u}^k r_j \bar{R}_j / \sum_{j=u}^k r_j) - \bar{R}_0 \right]}{\sqrt{\frac{n(n+1)}{12} \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)}}$$

veya

$$t_k = \frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} (\sum_{j=u}^k r_j \bar{R}_j / \sum_{j=u}^k r_j) - \bar{R}_0 \right]}{\sqrt{\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)}}$$

eşitliğinden bulunarak kritik değer ile karşılaştırılırsa yokluk hipotezinin testi hakkında karar verilir.

Bu test yönteminin uygulaması amacıyla aşağıdaki örnek verilmiştir. Bu örnekteki ölçüm değerleri, farelerin kuyruklarına uygulanan uyarana karşı saniyede gösterdikleri tepki süreleridir [Shirley, 1977].

Çizelge 2.8. Kuyruklarına uygulanan uyarana karşı farelerin saniyede gösterdikleri tepki süreleri

Grup 0	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Tepki Süresi	Tepki Süresi	Tepki Süresi	Tepki Süresi
2.4	2.8	9.8	7
3	2.2	3.2	9.8
3.0	3.8	5.8	9.4
2.2	9.4	7.8	8.8
2.2	8.4	2.6	8.8
2.2	3.0	2.2	3.4
2.2	3.2	6.2	9.0
2.8	4.4	9.4	8.4
2.0	3.2	7.8	2.4
3.0	7.4	3.4	7.8

[Shirley, 1977]

Tepki süresinin dağılımının oldukça çarpık olduğuna inanmak için yeterince neden vardır; bundan dolayı yani normal dağılım varsayımı gerektirdiğinden bu veriler için Williams'ın testinin kullanılması uygun olmaz. Bunun yerine bu testin parametrik olmayan eşdeğeri olan t_k testinin kullanımı uygun olur.

Çizelge 2.3'deki veri incelenirse,

$$k=4, n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = 10, N=40$$

olduğu anlaşılır. Aynı değerli olan ölçüm değerlerine ortalama sıra sayısı atanmak üzere, çizelge 2.3' deki ölçüm değerlerine atanan sıra sayıları aşağıdaki çizelge 2.4' de verilmiştir.

Çizelge 2.9. Kuyruklarına uygulanan uyarana karşı farelerin saniyede gösterdikleri tepki süreleri, bunlara atanan sıra sayıları ve $\bar{R}_j$ ortalamaları

Grup 0		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
Tepki Süresi	Sıra Sayısı	Tepki Süresi	Sıra Sayısı	Tepki Süresi	Sıra Sayısı	Tepki Süresi	Sıra Sayısı
2.4	8.5	2.8	11.5	9.8	39.5	7	26
3	14.5	2.2	4.5	3.2	18	9.8	39.5
3	14.5	3.8	22	5.8	24	9.4	37
2.2	4.5	9.4	37	7.8	29	8.8	33.5
2.2	4.5	8.4	31.5	2.6	10	8.8	33.5
2.2	4.5	3	14.5	2.2	4.5	3.4	20.5
2.2	4.5	3.2	18	6.2	25	9	35
2.8	11.5	4.4	23	9.4	37	8.4	31.5
2	1	3.2	18	7.8	29	2.4	8.5
3	14.5	7.4	27	3.4	20.5	7.8	29
$\bar{R}_j$	8.25		20.70		23.65		29.40

Çizelge 2.6 incelenirse, aynı değerli gözlem gruplarının sayısının 11 ve bunların da

2.2 8.4 8.8
 2.4 3.2
 2.8 9.8
 3 7.8
 9.4 3.4

oldukları görülür. Buna göre

$$t_1=t_2=\dots=t_6=2$$

$$t_7=t_8=t_9=3$$

$$t_{10}=4 \text{ ve } t_{11}=6$$

olduğu açıktır. Buna göre düzeltme teriminin değeri

$$\frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)}$$

formülü ile

$$\left[\frac{6(2^3 - 2) + 3(3^3 - 3) + (4^3 - 4) + (6^3 - 6)}{12(39)} \right]$$

$$= 0.808$$

ve düzeltilmiş varyans da

$$\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)$$

formülü ile

$$\left(\frac{40(41)}{12} - 0.808 \right) \left(\frac{1}{10} + \frac{1}{10} \right) = 27.18 = (5.213)^2$$

olarak hesaplanır.

İlk olarak 3.grup için test işlemi yapılırsa,

$$t_k = \frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} (\sum_{j=u}^k r_j \bar{R}_j / \sum_{j=u}^k r_j) - \bar{R}_0 \right]}{\sqrt{\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)}}$$

formülü ile

$$\begin{aligned}\bar{t}_3 &= \frac{(29.400 - 8.250)}{\sqrt{\left(\frac{40(41)}{12} - 0.808\right)\left(\frac{2}{10}\right)}} \\ &= \frac{21.15}{5.213} \\ &= 4.06\end{aligned}$$

olarak hesaplanır. $\bar{t}_3$ 'ün $\alpha=0,01$ için kritik değeri Ek-2'den 2.38 olarak bulunur.

Böylece, yüksek doz seviyesinde anlamlı miktarda işlem etkisinin varlığından söz edilir. İkinci grup için,

$$\begin{aligned}\bar{t}_2 &= \frac{23.65 - 8.25}{5.213} \\ &= 2.95\end{aligned}$$

bulunur. Buna göre $\alpha=0,01$ anlamlılık düzeyinde $\bar{t}_2$ 'nin kritik değeri Ek-2'den 2.37 olarak bulunur. Bu nedenle orta dozda da anlamlı miktarda işlem etkisinin olduğu söylenir. 1.grup için hesaplamalar

$$\begin{aligned}\bar{t}_1 &= \frac{20.70 - 8.25}{5.213} \\ &= 2.39\end{aligned}$$

sonucunu verir. Buna göre $\alpha=0,01$ anlamlılık düzeyinde $\bar{t}_1$ için kritik değer 2.33'tür. Böylece düşük doz seviyesinde de anlamlı miktarda işlem etkisi olduğu sonucu ortaya çıkar.

Bu durumda $\alpha=0,01$ anlamlılık düzeyinde en küçük etkili doz (EED) "1" doz düzeyidir.

Aynı şekilde $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde de her üç doz düzeyinde de anlamlı miktarda işlem etkisi söz konusudur. Bu nedenle $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde de en küçük etkili doz "1" doz düzeyidir.

3. UYGULAMA

Bu çalışmanın uygulama bölümünde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tedavi gören hastalardan Diyet bölümüne başvuran rastgele seçilmiş bir grubun kolesterol ölçümleri kullanılmıştır. Bu hastalar arasında cinsiyet, yaş vs. ayrımı yapılmamıştır. Bu veri aşağıdadır:

Çizelge 3.1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyet Bölümünde Tedavi Gören Rastgele Seçilmiş Hastaların Kolesterol Değerleri

Doz düzeyleri(mg/dl)			
0	20	40	80
251	281	155	185
231	187	189	164
215	137	133	146
231	172	161	152
247	159	169	141
223	235	162	150
280	214	149	143
222	186	158	149
238	192	164	165
264	182	147	195

[Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyet Bölümü verileri].

Bu veri, üç doz düzeyi ve bir kontrol düzeyi içermektedir. Her grup için hastaların kolesterol değerlerini gösteren 10' ar ölçüm değeri vardır. Kontrol grubu, ilaç almamış hastaların kolesterol değerlerini, diğer üç doz düzeyi ise 20, 40 ve 80 mg ilaç dozlarının uygulandığı hastaların kolesterol değerlerini içermektedir. Bu ilaç 20, 40 ve 80 dozlarında üretilmektedir.

İkinci bölümde tanıtılan test istatistikleri işlemlerin ölçüm değerinde yapacağı artışı saptamaya yöneliktir. Çizelge 3.1'deki ölçüm değerleri doz arttıkça kolesterol ölçümünün azalması eğilimini ortaya koymaktadır. Bu sonuç beklenen bir durumdur. Bu nedenle bu veri ile ikinci bölümdeki testlerin uygulamasının yapılabilmesi için Çizelge 3.1'deki veri için her bir ölçüm değerinin tersi, yani $1/x_{ij}$, alınmıştır. Tersini almış bu veri aşağıda Çizelge 3.2 ile verilmiştir.

Çizelge 3.2. Doz Düzeylerine Göre Ters Alınmış Veri($1/x_{ij}$)

Doz düzeyleri(mg/dl)			
0 (Kontrol)	20	40	80
0.00398	0.00356	0.00645	0.00541
0.00432	0.00534	0.00529	0.00610
0.00465	0.00729	0.00752	0.00685
0.00432	0.00581	0.00621	0.00658
0.00405	0.00629	0.00592	0.00709
0.00448	0.00425	0.00617	0.00666
0.00357	0.00467	0.00671	0.00699
0.00450	0.00537	0.00633	0.00671
0.00420	0.00521	0.00610	0.00606
0.00379	0.00549	0.00680	0.00513

Bu bölümde ikinci bölümdeki test yöntemlerinin uygulaması bu veri üzerinde yapılmıştır. İlk olarak Shirley' in test yöntemi kullanılmıştır, daha sonra Mann-Whitney istatistiğine dayalı test yöntemi ve son olarak da Wilcoxon tipi test yöntemine göre uygulama tamamlanmıştır.

3.1. Shirley'in test yöntemi

Önce 0, 20, 40 ve 80 doz düzeyleri birleştirilip sıra sayıları atanırsa, aşağıdaki Çizelge 3.3 oluşturulur.

Çizelge 3.3. 0, 20, 40, 80 mg Doz Düzeyleri İçin Sıra Sayıları ve Ortalamaları

Doz düzeyleri(mg/dl)							
0		20		40		80	
0.00398	4	0.00356	1	0.00645	30	0.00541	19
0.00432	8.5	0.00534	17	0.00529	16	0.00610	24.5
0.00465	12	0.00729	39	0.00752	40	0.00685	36
0.00432	8.5	0.00581	21	0.00621	27	0.00658	31
0.00405	5	0.00629	28	0.00592	22	0.00709	38
0.00448	10	0.00425	7	0.00617	26	0.00666	32
0.00357	2	0.00467	13	0.00671	33.5	0.00699	37
0.00450	11	0.00537	18	0.00633	29	0.00671	33.5
0.00420	6	0.00521	15	0.00610	24.5	0.00606	23
0.00379	3	0.00549	20	0.00680	35	0.00513	14
$\bar{R}_j$	7		17.9		28.3		28.8

Sağdaki rakamlar sıra sayılarıdır.

Buna göre,

$$\bar{R}_{30} = 7, \bar{R}_{31} = 17.9, \bar{R}_{32} = 28.3, \bar{R}_{33} = 28.8$$

değerleri elde edilir.

0, 20 ve 40 doz düzeyleri birleştirilip sıra sayıları atanırsa, aşağıdaki Çizelge 3.4 elde dılır.

Çizelge 3.4. 0, 20, 40 mg Doz Düzeyleri İçin Sıra Sayıları ve Ortalamaları

Doz düzeyleri(mg/dl)					
0		20		40	
0.00398	4	0.00356	1	0.00645	26
0.00432	8.5	0.00534	16	0.00529	15
0.00465	12	0.00729	29	0.00752	30
0.00432	8.5	0.00581	19	0.00621	23
0.00405	5	0.00629	24	0.00592	20
0.00448	10	0.00425	7	0.00617	22
0.00357	2	0.00467	13	0.00671	27
0.00450	11	0.00537	17	0.00633	25
0.00420	6	0.00521	14	0.00610	21
0.00379	3	0.00549	18	0.00680	28
$\bar{R}_j$	7		15.8		23.7

Sağdaki rakamlar sıra sayılarıdır.

Buna göre,

$$\bar{R}_{20} = 7, \bar{R}_{21} = 15.8, \bar{R}_{22} = 23.7$$

olarak elde edilir.

Benzer biçimde 0 ve 20 doz düzeyleri birleştirilip sıra sayıları atanırsa, Çizelge 3.5 elde edilir.

Çizelge 3.5. 0, 20 mg Doz Düzeyleri İçin Sıra Sayıları

Doz düzeyleri(mg/dl)			
0		20	
0.00398	4	0.00356	1
0.00432	8.5	0.00534	15
0.00465	12	0.00729	20
0.00432	8.5	0.00581	18
0.00405	5	0.00629	19
0.00448	10	0.00425	7
0.00357	2	0.00467	13
0.00450	11	0.00537	16
0.00420	6	0.00521	14
0.00379	3	0.00549	17
$\bar{R}_j$	7		14

Sağdaki rakamlar sıra sayılarıdır.

Buna göre,

$$\bar{R}_{10} = 7, \bar{R}_{11} = 14$$

olarak bulunur.

Çizelge 3.3, 3.4, ve 3.5’de aynı değerli gözlem grupları olduğundan V_k değerleri,

$$V_1 = \frac{20+21}{12} - \frac{6}{12+19} = 34.97$$

$$V_2 = \frac{30+31}{12} - \frac{6}{12+29} = 77.48$$

ve

$$V_3 = \frac{40+41}{12} - \frac{18}{12+39} = 136.62$$

olarak hesaplanır. Bu sonuçlar ile t_i istatistiklerinin değerleri

$$t_i = [\max_{1 \leq u \leq i} (\sum_{j=u}^i r_j \bar{R}_{ij} / \sum_{j=u}^i r_j) - \bar{R}_{i0}] [V_i (\frac{1}{r_i} + \frac{1}{c})]^{-1/2}$$

formülü ile,

$$t_1 = [10(14)/10 - 7][34.97(2/10)]^{-1/2} = 7/2.64 = 2.65$$

$$t_2 = (23.7 - 7) \left(77.48 * \frac{2}{10} \right)^{-1/2} = 4.23$$

ve

$$t_3 = (28.8 - 7) \left(136.62 * \frac{2}{10} \right)^{-1/2} = 4.17$$

olarak hesaplanır.

$\alpha = 0.01$ anlamlılık düzeyinde kritik değerleri, Ek-2'den, sırasıyla

$$\bar{t}_{1,\alpha} = 2.33$$

$$\bar{t}_{2,\alpha} = 2.37$$

ve

$$\bar{t}_{3,\alpha} = 2.38,$$

olarak bulunur.

Bu değerlere bakıldığında,

$t_1 = 2.65 > \bar{t}_{1,\alpha} = 2.33$ olduğundan 20 mg doz düzeyinde anlamlı işlem etkisinin varlığından söz edilir.

$t_2 = 4.23 > \bar{t}_{2,\alpha} = 2.37$ ve $t_3 = 4.17 > \bar{t}_{3,\alpha} = 2.38$ olduğundan 2. ve 3. doz seviyeleri için de anlamlı işlem etkisinin olduğu görülür.

$\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyindeki kritik değerlerle kıyaslanacak olursa Ek-1'den,

$$\bar{t}_{1,\alpha} = 1.65$$

$$\bar{t}_{2,\alpha} = 1.72$$

ve

$$\bar{E}_{3,\alpha} = 1.74$$

bulunur.

Buna göre $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinde de her üç doz seviyesi için de anlamlı bir etki olduğu sonucu ortaya çıkar.

Bu sonuçlara göre hem %95 hem de %99 güven düzeylerinde en küçük etkili doz (EED) 1. doz düzeyi yani “20” olarak belirlenir.

3.2. Mann-Whitney İstatistiğine Dayalı Test Yöntemi

$$I(a) = \begin{cases} 1, & a \geq 0 \\ 0, & a < 0 \end{cases} \text{ olmak üzere,}$$

$$T_i = \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{u=1}^{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} I(Y_{iu} - Y_{jv}), \quad i=1,2,\dots,k$$

eşitliği ile,

T_i istatistiğinin değerlerinin hesabı aşağıda verilmiştir.

Önce 0 ve 20 dozları için, bu iki düzey dikkate alınır ve 20 doz düzeyindeki her bir gözlem 0 kontrol grubundaki gözlem değerleriyle karşılaştırılır ve,

Çizelge 3.6. 0 ve 20 Doz Düzeyleri İçin Ters Alınmış Veri

Doz düzeyleri(mg/dl)	
0	20
0.00398	0.00356
0.00432	0.00534
0.00465	0.00729
0.00432	0.00581
0.00405	0.00629
0.00448	0.00425
0.00357	0.00467
0.00450	0.00537
0.00420	0.00521
0.00379	0.00549

olarak bulunur.

T_3 istatistiği için, 0, 20, 40 ve 80 doz düzeyleri dikkate alınır ve 80 doz düzeyindeki her bir gözlem, 0 kontrol grubundaki, 20 doz düzeyindeki ve 40 doz düzeyindeki gözlem değerleriyle karşılaştırılarak,

Çizelge 3.8. 0, 20, 40 ve 80 Doz Düzeyleri İçin Ters Alınmış Veri

Doz düzeyleri(mg/dl)			
0	20	40	80
0.00398	0.00356	0.00645	0.00541
0.00432	0.00534	0.00529	0.00610
0.00465	0.00729	0.00752	0.00685
0.00432	0.00581	0.00621	0.00658
0.00405	0.00629	0.00592	0.00709
0.00448	0.00425	0.00617	0.00666
0.00357	0.00467	0.00671	0.00699
0.00450	0.00537	0.00633	0.00671
0.00420	0.00521	0.00610	0.00606
0.00379	0.00549	0.00680	0.00513

$$T = 85+100+73+100+79+53$$

$$= 490$$

bulunur.

Bu istatistiklerin beklenen değerleri

$$\mu(T_i) = \frac{(n_i N_{i-1})}{2}$$

eşitliği ile,

$$\mu(T_1) = \frac{(n_1 N_{1-1})}{2} = \frac{10 \cdot 10}{2} = 50$$

$$\mu(T_2) = \frac{(n_2 N_{2-1})}{2} = 100$$

ve

$$\mu(T_3) = \frac{(n_3 N_{3-1})}{2} = 150$$

olarak bulunur. Varyansı ise,

$$\sigma^2(T_i) = n_i N_{i-1} (N_i + 1) / 12$$

eşitliği ile,

$$\sigma^2(T_1) = n_1 N_{1-1} (N_1 + 1) / 12 = 175$$

$$\sigma^2(T_2) = n_2 N_{2-1} (N_2 + 1) / 12 = 516.66$$

$$\sigma^2(T_3) = n_3 N_{3-1} (N_3 + 1) / 12 = 1025$$

olarak hesaplanır. Bu sonuçları kullanarak

$$T_i^* = \frac{T_i - \mu(T_i)}{\sqrt{\sigma^2(T_i)}}$$

formülü ile

$$T_1^* = \frac{T_1 - \mu(T_1)}{\sqrt{\sigma^2(T_1)}} = \frac{85 - 50}{13.23} = 2.65$$

$$T_2^* = \frac{258 - 100}{\sqrt{516.66}} = 6.95$$

ve

$$T_3^* = \frac{490 - 150}{\sqrt{1025}} = 10.62$$

olarak elde edilir.

Bu sonuçlara göre,

T_i^* arasında en büyük değeri olan T_3^* ’dır ve böylece $d(3)=3$ olur. $\alpha=0.05$ düzeyinde,

$\alpha(k_1) = 1 - (0.95)^{1/3} = 0.02$ ve $T_3^* = 10.62 > Z(0.02) = 2.05$ olduğundan H_{0i} hipotezi red edilir ve $k_2 = 2$ ile ikinci adıma geçilir.

$d(2) = 2$ ve $1 - (0.95)^{1/2} = 0.025$ ve $T_2^* = 6.95 > Z(0.025) = 1.96$ olduğundan H_{0i} hipotezi red edilir ve $k_3 = 1$ ile sonraki adıma geçilir.

$d(1) = 1$ ve $1 - (0.95)^1 = 0.05$ ve $T_1^* = 2.65 > Z(0.05) = 1.64$ olduğundan yine H_{0i} hipotezi red edilir.

Böylelikle en küçük etkili doz 1. doz düzeyi yani “20” olur.

3.3. Williams Testinin Wilcoxon Tipi Test Yöntemi

Çizelge 3.2’deki tersi alınmış veride gözlemler için sıra sayıları atanırsa aşağıdaki Çizelge 3.9 elde edilir.

Çizelge 3.9. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyet Bölümünde Tedavi Gören Rastgele Seçilmiş Hastaların Kolesterol Değerleri, Bunlara Atanan Sıra Sayıları ve $\bar{R}_j$ ortalamaları

Doz düzeyleri(mg/dl)							
0		20		40		80	
0.00398	4	0.00356	1	0.00645	30	0.00541	19
0.00432	8.5	0.00534	17	0.00529	16	0.00610	24.5
0.00465	12	0.00729	39	0.00752	40	0.00685	36
0.00432	8.5	0.00581	21	0.00621	27	0.00658	31
0.00405	5	0.00629	28	0.00592	22	0.00709	38
0.00448	10	0.00425	7	0.00617	26	0.00666	32
0.00357	2	0.00467	13	0.00671	33.5	0.00699	37
0.00450	11	0.00537	18	0.00633	29	0.00671	33.5
0.00420	6	0.00521	15	0.00610	24.5	0.00606	23
0.00379	3	0.00549	20	0.00680	35	0.00513	14
$\bar{R}_j$	7		17.9		28.3		28.8

Sağdaki rakamlar sıra sayılarıdır.

Çizelge 3.9 incelenirse, aynı değerli gözlem gruplarının sayısının üç ve bunların da,

0.00432

0.00610

0.00671

oldukları görülür. Bunların herbirinden 2'ser değer olup

$t_1 = t_2 = t_3 = 2$ dir.

Buna göre düzeltme teriminin değeri

$$\frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)}$$

formülü ile

$$= \frac{3(2^3-2)}{12(39)} = 0.038$$

ve düzeltilmiş varyans da

$$\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)$$

formülü ile,

$$\left(\frac{40(41)}{12} - 0.038 \right) \frac{2}{10} = 27.32 = (5.227)^2$$

olarak hesaplanır.

İlk olarak 3. grup için test işlemi yapılırsa,

$$t_k = \frac{\left[\max_{1 \leq u \leq k} (\sum_{j=u}^k r_j \bar{R}_j / \sum_{j=u}^k r_j) - \bar{R}_0 \right]}{\sqrt{\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum^s t_j^3 - \sum^s t_j}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{c} \right)}}$$

formülü ile

$$\bar{E}_3 = \frac{28.8-7}{5.227} = 4.17$$

bulunur.

$\bar{E}_3$ için $\alpha = 0.01$ iken kritik değer Ek-2'den 2.38 olarak bulunur. $\alpha = 0.05$ için kritik değere bakıldığında ise Ek'den 1.74 bulunur. Böylece hem $\alpha = 0.01$ hem de $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeylerinde yüksek doz seviyesinde anlamlı bir işlem etkisinin varlığından söz edilir.

İkinci grup için,

$$\bar{E}_2 = \frac{28.3-7}{5.227} = 4.07$$

bulunur.

Buna göre $\alpha = 0.01$ anlamlılık düzeyinde $\bar{E}_2$ için kritik değer Ek-2'den 2.37 bulunur.

Bu nedenle orta dozda da anlamlı işlem etkisinin olduğu söylenir.

Birinci grup için ise,

$$\bar{E}_1 = \frac{17.9-7}{5.227} = 2.08$$

olarak hesaplanır. $\alpha = 0.01$ anlamlılık düzeyinde $\bar{E}_1$ için kritik değer Ek-2'den 2.33 olarak bulunur. $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinde ise kritik değer Ek-1'den 1.65 bulunur. Buna göre $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinde düşük dozda da anlamlı miktarda işlem etkisi olduğu sonucu ortaya çıkar ve denilebilir ki, ilaç uygulanan hastaların kolesterol değerleri tüm doz seviyelerinde düşüş göstermiştir. En küçük etkili doz ise “20” olarak belirlenir.

$\alpha = 0.01$ anlamlılık düzeyinde ise en küçük etkili dozun “40” olduğu sonucuna ulaşılır.

4. SONUÇ

Bu çalışmanın birinci bölümünde, en küçük etkili dozu bulma yolunda, bir maddenin etkisini saptamak için o maddenin giderek artan doz seviyelerinin sıfır kontrol dozu ile karşılaştırılarak etkinliğin meydana geldiği yerde, eğer varsa en düşük dozu belirlemekle ilgili literatür bilgisi verilmiştir.

İkinci bölümde, en küçük etkili dozu bulmak için kullanılan parametrik olmayan test yöntemleri örneklerle birlikte anlatılmıştır. Bunlar; Shirley tarafından önerilen parametrik olmayan test yöntemi, step-down kapalı test yöntemini kullanan Mann-Whitney istatistiğine dayalı parametrik olmayan test yöntemi, Williams Testinin Wilcoxon tipi parametrik olmayan bir eşdeğeri ve son olarak da Williams tarafından önerilen test istatistiğidir.

Üçüncü bölümde bu yöntemlerin gerçek veri üzerinde uygulamasına yer verilmiştir. Bu veriler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tedavi gören hastalardan Diyet bölümüne başvuran rastgele seçilmiş bir grup hastanın kolesterol ölçüm değerleridir. Hastalar arasında cinsiyet, yaş, eşlik eden başka bir hastalık vs. gözetilmeksizin seçim yapılmıştır. 20, 40 ve 80 mg dozlarında ilaç kullanan hastaların, kendilerine verilen diyet programını da göz önünde bulundurarak, ilaç kullanmaya başladıktan 1,5 ay sonraki kolesterol ölçüm değerleri alınmıştır.

Bu ölçüm değerlerinde doz arttıkça kolesterol ölçümünün azalması eğilimi söz konusu olduğundan (ki bu beklenen bir durumdur) bu veri ile testlerin uygulamasının yapılabilmesi için her bir ölçüm değerinin tersi alınmıştır.

Bu veriler üzerinde Shirley'in test yöntemi uygulandığında, gözlemler yerine sıra sayıları atanarak bunların ortalamaları üzerinden t_i istatistiklerinin değerleri hesaplanmıştır. Bu değerlerin Ek-1 ve Ek-2'de yer alan sonsuz serbestlik dereceli kritik değerler ile karşılaştırılmaları neticesinde hem $\alpha = 0.01$ hem de $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeylerinde en küçük etkili dozun "20" olduğu görülmüştür.

Mann-Whitney istatistiğine dayalı test yönteminde, i. doz grubu, kontrol grubu da dahil olmak üzere bütün diğer düşük doz gruplarının birleştirildiği grupla karşılaştırılmış ve T_i istatistiklerinin değerleri hesaplanmıştır. Daha sonra bu istatistiklerin beklenen değerleri ve varyansları hesaplanarak bu değerler üzerinden

$H_{0i}: F_0 = F_1 = \dots = F_{i-1} = F_i$ yokluk hipotezlerini test etmek için T_i^* istatistiklerinin değerleri elde edilmiştir. $k_1 = k$ alınarak $T_1^*, T_2^*, \dots, T_k^*$ istatistikleri içinde en büyük değerli olanı belirlenip $(T_{(k_2)}^*)$ $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinde standart normal dağılım tablosundaki değerlerle karşılaştırılması yapılmış ve bunun sonucunda da en küçük etkili doz “20” olarak bulunmuştur.

Son olarak Williams testinin Wilcoxon tipi test yönteminde, yine gözlemlerin sıra sayıları alınmış ve bunların ortalamaları hesaplanmıştır. Bu gözlemler içinde aynı değerli gözlem grupları belirlenmiş ve düzeltme teriminin değeri hesaplanmıştır. Bundan yola çıkarak düzeltilmiş varyansla birlikte $\bar{E}_k$ istatistiklerinin değerleri hesaplanmıştır. $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinde, Ek-1’deki kritik değerlerle $\bar{E}_k$ istatistiklerinin değerlerinin karşılaştırması yapıldığında en küçük etkili doz “20” olarak bulunmuş, $\alpha = 0.01$ anlamlılık düzeyinde ise Ek-2’deki kritik değerlerle $\bar{E}_k$ istatistiklerinin değerlerinin karşılaştırması yapıldığında en küçük etkili doz “40” olarak bulunmuştur.

Her üç test yönteminde de %95 güven düzeyinde en küçük etkili doz “20” iken, %99 güven düzeyinde Shirley ve Mann-Whitney istatistiğine dayalı test yöntemlerinde en küçük etkili doz yine “20”, fakat Wilcoxon tipi test yönteminde %99 güven düzeyinde en küçük etkili doz “40” olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bartholomew, D.J. "A Test of Homogeneity of Means under Restricted Alternatives", *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, 23: 239-281 (1961a).
2. Chen, Y- I. "Nonparametric Identification of the Minimum Effective Dose", *Biometrics*, 55: 1236- 1240 (1999).
3. Chen, Y.I. and Wolfe, D.A. "Nonparametric Procedures for Comparing Umbrella Pattern Treatment Effects with a Control in a One-Way Layout", *Biometrics*, 49: 455-465 (1993).
4. Gaddum, J.H. "The Estimation of the Safe Dose", *Brit. J. Pharmacol*, 11: 156-60 (1956).
5. Kruskal, W.H. "A Non-Parametric Test for the Several Sample Problem", *Annals of Mathematical Statistics*, 23: 525-540 (1952).
6. Kruskal, W.H. and Wallis, W.A. "Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis", *Journal of the American Statistical Association*, 47: 583-621 (1952).
7. Mack, G.A. and Wolfe, D.A."K-Sample Rank Tests for Umbrella Alternatives", *Journal of the American Statistical Association*, 76: 175-181 (1981).
8. Ruberg, S.J. "Contrasts for Identifying the Minimum Effective Dose", *Journal of the American Statistical Association*, 84: 816-822 (1989).
9. Shirley, E. "A Non- Parametric Equivalent of Williams Test for Contrasting Increasing Dose Levels of a Treatment", *Biometrics*, 33(2): 386- 389 (1977).
10. Tamhane, A.C., Hochberg, Y. and Dunnett, C."Multiple Test Procedures for Dose Finding" *Biometrics*, 52: 21-37 (1996).
11. Wald, A. and Wolfowitz, J. "Statistical Tests Based on Permutations of the Observations", *Annals of Mathematical Statistics*, 15: 358-372 (1944).
12. Williams, D. A." A Test for Differences Between Treatment Means When Several Dose Levels Are Compared with a Zero Dose Control", *Biometrics* 27: 103- 117 (1971).
13. Williams, D.A."The Comparison of Several Dose Levels with a Zero-Dose Control", *Biometrics*, 28: 519-531 (1972).

14. Williams, D.A. "A Note On Shirley's Nonparametric Test for Comparing Several Dose Levels with a Zero-Dose Control", *Biometrics*, 42(1): 183- 186 (1986).

EKLER

Ek-1. Tüm $k+1$ ortalamaların eşit olduğu durumlar için $\bar{t}_k$ dağılımının

%5 anlamlılık düzeyinde $F_{k,s}$ kritik değerleri

Serbestlik derecesi	k= doz düzeyi									
v	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	2,02	2,14	2,19	2,21	2,22	2,23	2,24	2,24	2,25	2,25
6	1,94	2,06	2,10	2,12	2,13	2,14	2,14	2,15	2,15	2,15
7	1,89	2,00	2,04	2,06	2,07	2,08	2,08	2,09	2,09	2,09
8	1,86	1,96	2,00	2,01	2,02	2,03	2,04	2,04	2,04	2,04
9	1,83	1,93	1,96	1,98	1,99	2,00	2,00	2,01	2,01	2,01
10	1,81	1,91	1,94	1,96	1,97	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98
11	1,80	1,89	1,92	1,94	1,94	1,95	1,95	1,96	1,96	1,96
12	1,78	1,87	1,90	1,92	1,93	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94
13	1,77	1,86	1,89	1,90	1,91	1,92	1,92	1,93	1,93	1,93
14	1,76	1,85	1,88	1,89	1,90	1,91	1,91	1,91	1,92	1,92
15	1,75	1,84	1,87	1,88	1,89	1,90	1,90	1,90	1,90	1,91
16	1,75	1,83	1,86	1,87	1,88	1,89	1,89	1,89	1,90	1,90
17	1,74	1,82	1,85	1,87	1,87	1,88	1,88	1,89	1,89	1,89
18	1,73	1,82	1,85	1,86	1,87	1,88	1,88	1,88	1,88	1,88
19	1,73	1,81	1,84	1,85	1,86	1,87	1,87	1,87	1,87	1,88
20	1,72	1,81	1,83	1,85	1,86	1,86	1,86	1,87	1,87	1,87
22	1,72	1,80	1,83	1,84	1,85	1,85	1,85	1,86	1,86	1,86
24	1,71	1,79	1,82	1,83	1,84	1,85	1,85	1,85	1,85	1,85
26	1,71	1,79	1,81	1,82	1,83	1,84	1,84	1,84	1,84	1,85
28	1,70	1,78	1,81	1,82	1,83	1,83	1,83	1,84	1,84	1,84
30	1,70	1,78	1,80	1,81	1,82	1,83	1,83	1,83	1,83	1,83
35	1,69	1,77	1,79	1,80	1,81	1,82	1,82	1,82	1,82	1,83
40	1,68	1,76	1,79	1,80	1,80	1,81	1,81	1,81	1,81	1,82
60	1,67	1,75	1,77	1,78	1,79	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
120	1,66	1,73	1,75	1,77	1,77	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
∞	1,645	1,716	1,739	1,756	1,756	1,763	1,763	1,765	1,767	1,768

Ek-2. Tüm $k=1$ ortalamaların eş olduğu durumlar için $\bar{F}_k$ dağılımının $\%1$ anlamlılık düzeyinde $F_{k,1}$ kritik değeri

Serbestlik derecesi	k= doz düzeyi									
v	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	3,36	3,50	3,55	3,57	3,59	3,60	3,60	3,61	3,61	3,61
6	3,14	3,26	3,29	3,31	3,32	3,33	3,34	3,34	3,34	3,35
7	3,00	3,10	3,13	3,15	3,16	3,16	3,17	3,17	3,17	3,17
8	2,90	2,99	3,01	3,03	3,04	3,04	3,05	3,05	3,05	3,05
9	2,82	2,90	2,93	2,94	2,95	2,95	2,96	2,96	2,96	2,96
10	2,76	2,84	2,86	2,88	2,88	2,89	2,89	2,89	2,90	2,90
11	2,72	2,79	2,81	2,82	2,83	2,83	2,84	2,84	2,84	2,84
12	2,68	2,75	2,77	2,78	2,79	2,79	2,79	2,80	2,80	2,80
13	2,65	2,72	2,74	2,75	2,75	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76
14	2,62	2,69	2,71	2,72	2,72	2,73	2,73	2,73	2,73	2,73
15	2,60	2,66	2,68	2,69	2,70	2,70	2,70	2,71	2,71	2,71
16	2,58	2,64	2,66	2,67	2,68	2,68	2,68	2,68	2,68	2,69
17	2,57	2,63	2,64	2,65	2,66	2,66	2,66	2,66	2,67	2,67
18	2,55	2,61	2,63	2,64	2,64	2,64	2,65	2,65	2,65	2,65
19	2,54	2,60	2,61	2,62	2,63	2,63	2,63	2,63	2,63	2,63
20	2,53	2,58	2,60	2,61	2,61	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62
22	2,51	2,56	2,58	2,59	2,59	2,59	2,60	2,60	2,60	2,60
24	2,49	2,55	2,56	2,57	2,57	2,57	2,58	2,58	2,58	2,58
26	2,48	2,53	2,55	2,55	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56
28	2,47	2,52	2,53	2,54	2,54	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55
30	2,46	2,51	2,52	2,53	2,53	2,54	2,54	2,54	2,54	2,54
35	2,44	2,49	2,50	2,51	2,51	2,51	2,51	2,52	2,52	2,52
40	2,42	2,47	2,48	2,49	2,49	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
60	2,39	2,43	2,45	2,45	2,46	2,46	2,46	2,46	2,46	2,46
120	2,36	2,40	2,41	2,42	2,42	2,42	2,42	2,42	2,42	2,43
∞	2,326	2,366	2,377	2,382	2,385	2,386	2,387	2,388	2,389	2,389

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : METİN GÖKTAŞ, Funda
 Uyuğu : T.C.
 Doğum Tarihi ve yeri : 01.07.1975 Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 480 77 88
 e-mail : funda.metin@gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Tarihi		
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/ İstatistik A.B.D.	
Lisans	Gazi Üniversitesi/ İstatistik Bölümü	1999
Lise	Ankara Lisesi	1992

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2002-	Gazi Ü. Tıp F. Hastanesi	İstatistik
1998- 2002	Beğendik A.Ş.	Müşteri Hizmetleri

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Müzik, Dans