

# Tekrarlanan Ölçümlü Verilerde Kovaryans Modelleri

## Covariance Models in Repeated Measured Data

Şirin ÇETİN<sup>a</sup>,  
Yüksel BEK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Biyostatistik AD,  
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Tokat, TÜRKİYE  
<sup>b</sup>Biyostatistik AD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Samsun/TÜRKİYE

Received: 26.04.2019  
Received in revised form: 10.07.2019  
Accepted: 22.08.2019  
Available Online: 20.12.2019

Correspondence:  
Şirin ÇETİN  
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Biyostatistik AD, Tokat,  
TÜRKİYE/TURKEY  
scetin@omu.edu.tr

Bu makale Şirin Çetin'in Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2009 Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında Sağlık Bilimleri Enstitüsüne (2017 Ocak) bağlı olarak yapılmış Yüksek Lisans Tezinden türetilmiştir.

**ÖZET Amaç:** Sağlık alanında tüm hastalardan aynı zaman noktalarında ölçüm yapmak her zaman mümkün değildir. İşlemler her bireyde eşit aralıklarla yapılsa bile farklı zamanlarda başlayabilir. Bazen de işlemin bir gereksinimi olarak değişik zaman aralıkları ile ölçümler yapılır. Bu tür tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinden doğru sonuçlar elde edebilmek için doğru bir kovaryans modeline ihtiyaç vardır. Tekrarlanan ölçümlü veri analizinde, veriye en uygun varyans kovaryans yapısının belirlenmesi doğru çözüm için esastır. Bu çalışmanın amacı tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinde varyans kovaryans modeli hatalı seçildiğinde oluşabilecek farklılıkları saptayarak nihai kararı ne kadar etkilebileceğini test etmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada varyans kovaryans yapısına uygun veriler SAS paket programı kodlama sistemi içerisinde simülasyon ile türetilerek gerçek varyans kovaryans yapısı bilinen bu veri setleri farklı varyans kovaryans yapıları ile analiz edilerek, hatalı varyans kovaryans yapısı seçiminin analiz üzerine etkisi incelendi. **Bulgular:** Çalışmada tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi için en uygun varyans kovaryans yapısı, BIC değeri minimum olan olan Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli olarak belirlendi. Veri Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemli olarak bulundu. GLM ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemsiz olarak bulundu. **Sonuç:** Eksik verili tekrarlanan ölçümlerin analizinde GLM çözüm tekniğinin kullanılması kararların hatalı olmasına sebebiyet verebilir. Bu sebeple eksik verili tekrarlanan ölçümlerde MIXED çözüm tekniği kullanılması önerilmektedir. Aksi halde gerçekçi olmayan kararların verilmesi söz konusudur.

**Anahtar Sözcükler:** GLM; MIXED; Tekrarlanan Ölçüm; Kovaryans Modelleri

**ABSTRACT Objective:** It is not always possible to make measurements at the same time points from all patients in the field of health. Transactions may begin at different times, even if they are performed at equal intervals in each individual. Occasionally, measurements are made at different time intervals as a requirement of the process. In order to obtain accurate results from the analysis of such repeated measurement data, an accurate model of covariance is needed. In repeated data analysis, determining the most appropriate variance covariance structure for data is essential for the correct solution. The aim of this study is to test the effects of repeated measurement data and determine the differences that may occur when the variance covariance model is selected incorrectly and to test the final decision. **Material and Methods:** In this study, the data on the variance covariance structure and SAS package program coding system were analyzed by using different variance covariance structures and the effect on the analysis of the selection of incorrect variance covariance structure was investigated. **Findings:** In the study, the most appropriate variance covariance structure for the analysis of repeated measured data was determined as Unstructured (UN) variance covariance model with minimum BIC value. When the data were analyzed by Univariate (UN) variance covariance model, the drug effect was found to be significant. When analyzed by GLM, the drug effect was insignificant. **Conclusion:** The use of the GLM solution technique in the analysis of incomplete data may result in erroneous decisions. For this reason, it is recommended to use MIXED solution technique for repeated measurements. Otherwise, unrealistic decisions are made.

**Keywords:** GLM; MIXED; Repeated Measures; Covariance Structures

**T**ekrarlanan ölçümlü denemelerde elde edilen veriler aynı denekten elde edildiği için ilişkili gözlemlerdir. Tekrarlanan ölçümler aynı zamanda farklı kişiler farklı aletler ya da farklı yöntemlerle aynı özelliğin ölçülmesi durumunda elde edileceği gibi; belirli bir özelliğin zaman içerisindeki değişimini izleme şeklinde de elde edilebilir. Her iki durumda da gözlemler aynı denek üzerinden elde edildiği için gözlemler ilişkili olacaktır. Tekrarlanan ölçümlü denemelerde, faktörün ya da faktörlerin seviyelerine ait ortalamalar arasındaki farklılıkların etkisinin önemliliğine ilişkin yapılacak hipotez testlerinde, klasik varyans analizi tekniğinin uygulanabilmesi için gerekli olan varsayımlardan “gözlemlerin bağımsızlığı” şartı sağlanmaz. Bu sebeple tekrarlanan ölçümlü deneme düzenleri klasik varyans analizinden farklıdır. Tekrarlanan ölçümlerde aynı denekten ardaşık ve yakın zaman noktalarından elde edilen gözlemler, uzak zaman noktalarından elde edilenlere göre daha fazla ilişkili olabilirler. Sağlık alanında tekrarlanan ölçümlü veriler çok sık rastlanan veri tipidir. Tekrarlanan ölçümlü denemelerde verilerin ilişkili olduğundan bahsedildi. Ancak denemenin tasarımı veya faktörlerin yapısına göre ilişkinin yapısı farklılık göstermektedir. Tekrarlanan ölçümlü verilerde bu ilişki yapısının varyans kovaryans yapısı şeklinde adlandırılır. Tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinden doğru sonuçlar elde edebilmek için gerçek kovaryans yapısını içeren bir kovaryans modeline ihtiyaç vardır. Eğer veriler arasındaki pozitif korelasyon ihmal edilerek tekrarlanan ölçümler analiz edilir ise, Tip I hatanın büyüme riski artarken, standart hata olması gerekenden daha küçük tahmin edilir. Eğer çok kompleks bir model seçilir ise bu taktirde testin gücü ve etkinliğinden fedakarlık yapılmış olur. Kovaryans modellerinden hangi tip modelin kullanılacağına iki farklı yol ile karar verilir. Bunlardan birincisi kovaryans modellerinin uygunluğunu ölçen bilgi ölçütleri olarak isimlendirilen uyum test istatistikleri, ikincisi farklı zamanlardaki gözlemler arasındaki kovaryans yapısını izlemeye yardımcı olan grafik yöntemidir.<sup>1,2</sup> Kovaryans yapılarında kullanılan ifadeler **Tablo 1**'de kovaryans yapılarına ait türler de **Tablo 2** de verilmiştir.<sup>3,4,5</sup>

**TABLO 1:** Kovaryans yapılarına göre parametre sayısı ve (i,j) elemanları.

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

m: tekrarlanan ölçüm sayısıdır.

**TABLO 2:** Kovaryans Yapılarının Türleri.

Birleşik Simetri (Compound Symmetry) <b>CS</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1 \end{pmatrix}$
Yapılanmamış (Unstructured) <b>UN</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \sigma_{13} & \sigma_{14} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{23} & \sigma_{24} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{34} \\ \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Ana Köşegen Şeritli (Banded Main Diagonal) <b>UN(1)</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Birinci Dereceden Otoregresif (First-Order Autoregressive) <b>AR(1)</b>	$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$
Varyans Yapıları Heterojen Olan Birinci Dereceden Otoregresif (Heterogeneous ARH(1)) <b>ARH(1)</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \sigma_2 \rho & \sigma_1 \sigma_3 \rho^2 & \sigma_1 \sigma_4 \rho^3 \\ \sigma_2 \sigma_1 \rho & \sigma_2^2 & \sigma_2 \sigma_3 \rho & \sigma_2 \sigma_4 \rho^2 \\ \sigma_3 \sigma_1 \rho^2 & \sigma_3 \sigma_2 \rho & \sigma_3^2 & \sigma_3 \sigma_4 \rho \\ \sigma_4 \sigma_1 \rho^3 & \sigma_4 \sigma_2 \rho & \sigma_4 \sigma_3 \rho & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Toeplitz <b>TOEP</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2 \rho_1 & \sigma^2 \rho_2 & \sigma^2 \rho_3 \\ \sigma^2 \rho_1 & \sigma^2 & \sigma^2 \rho_1 & \sigma^2 \rho_2 \\ \sigma^2 \rho_2 & \sigma^2 \rho_1 & \sigma^2 & \sigma^2 \rho_1 \\ \sigma^2 \rho_3 & \sigma^2 \rho_2 & \sigma^2 \rho_1 & \sigma^2 \end{pmatrix}$
İki Şeritli Toeplitz (Toeplitz with Two Bands) <b>TOEP(2)</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma_1 & 0 & 0 \\ \sigma_1 & \sigma^2 & \sigma_1 & 0 \\ 0 & \sigma_1 & \sigma^2 & \sigma_1 \\ 0 & 0 & \sigma_1 & \sigma^2 \end{pmatrix}$

**TABLO 2:** Kovaryans Yapılarının Türleri.

Heterojen Toeplitz (Heterogeneous Toeplitz) <b>TOEPH</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \sigma_2 \rho_1 & \sigma_1 \sigma_3 \rho_2 & \sigma_1 \sigma_4 \rho_3 \\ \sigma_2 \sigma_1 \rho_1 & \sigma_2^2 & \sigma_2 \sigma_3 \rho_1 & \sigma_2 \sigma_4 \rho_2 \\ \sigma_3 \sigma_1 \rho_2 & \sigma_3 \sigma_2 \rho_1 & \sigma_3^2 & \sigma_3 \sigma_4 \rho_1 \\ \sigma_4 \sigma_1 \rho_3 & \sigma_4 \sigma_2 \rho_2 & \sigma_4 \sigma_3 \rho_1 & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Mesafe Üslü <b>SP(POW)</b>	$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho^{d12} & \rho^{d13} & \rho^{d14} \\ \rho^{d21} & 1 & \rho^{d23} & \rho^{d24} \\ \rho^{d31} & \rho^{d32} & 1 & \rho^{d34} \\ \rho^{d41} & \rho^{d42} & \rho^{d43} & 1 \end{pmatrix}$
Hareketli Ortalamalı Birinci Dereceden Otoregresif (First-Order Autoregressive Moving-Average) <b>ARMA(1,1)</b>	$R_i = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \gamma & \gamma\rho & \gamma\rho^2 \\ \gamma & 1 & \gamma & \gamma\rho \\ \gamma\rho & \gamma & 1 & \gamma \\ \gamma\rho^2 & \gamma\rho & \gamma & 1 \end{pmatrix}$
Heterojen Birleşik Simetri (Heterogeneous CS) <b>CSH</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \sigma_2 \rho & \sigma_1 \sigma_3 \rho & \sigma_1 \sigma_4 \rho \\ \sigma_2 \sigma_1 \rho & \sigma_2^2 & \sigma_2 \sigma_3 \rho & \sigma_2 \sigma_4 \rho \\ \sigma_3 \sigma_1 \rho & \sigma_3 \sigma_2 \rho & \sigma_3^2 & \sigma_3 \sigma_4 \rho \\ \sigma_4 \sigma_1 \rho & \sigma_4 \sigma_2 \rho & \sigma_4 \sigma_3 \rho & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$
Yapılanmamış Korelasyon (Unstructured Correlations) <b>UNR</b>	$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \sigma_2 \rho_{12} & \sigma_1 \sigma_3 \rho_{13} & \sigma_1 \sigma_4 \rho_{14} \\ \sigma_2 \sigma_1 \rho_{21} & \sigma_2^2 & \sigma_2 \sigma_3 \rho_{23} & \sigma_2 \sigma_4 \rho_{24} \\ \sigma_3 \sigma_1 \rho_{31} & \sigma_3 \sigma_2 \rho_{32} & \sigma_3^2 & \sigma_3 \sigma_4 \rho_{34} \\ \sigma_4 \sigma_1 \rho_{41} & \sigma_4 \sigma_2 \rho_{42} & \sigma_4 \sigma_3 \rho_{43} & \sigma_4^2 \end{pmatrix}$

Bu kovaryans yapılarından biyolojik çalışmalarda en çok kullanılanlar Birinci Dereceden Otoregresif (AR1), Birleşik Simetri (CS), Yapılanmamış (UN), Toeplitz (TOEP) ve Mesafe Üslü (SPPOW) modelleridir.<sup>6,7</sup> Bu sebeple araştırmamızda özellikle bu kovaryans yapıları incelendi. Pek çok varyans kovaryans yapısı arasından analiz edilen veri için en uygun olanını seçmek her zaman o kadar kolay değildir. Tekrarlanan ölçümlü veri setlerinde, özellikle de tekrarlanan ölçüm sayısı az olduğunda, kovaryans yapıları arasında çok az farklılık görülecektir. Eğer farklılıklar çok küçük ise bu durumda Birleşik Simetri (CS) kovaryans modeli güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Kovaryans yapılarını seçmek için SAS ve SPSS paket programlarında hesaplanabilen uyum istatistikleri kullanılabilir.<sup>8</sup> Olabilirlik bilgi ölçütü model uyumunda pek fazla tercih edilmeyen bir istatistiktir, Çünkü bu ölçüt parametre sayısını dikkate almaz. Bu nedenle karşılaştırmalar için direkt olarak kullanılamaz. Varyans kovaryans model seçiminde genellikle AIC ve BIC bilgi ölçütleri kullanılır.<sup>9,10</sup> Genel olarak, örnek sayısı çok büyük olduğunda varyans kovaryans model seçiminde AIC ve BIC ölçütlerinin her ikisinin de seçim kriteri olarak kullanılabilirliği iyidir. Tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovaryans yapısına karar verirken özellikle küçük örneklerde n ve parametre sayısının dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle küçük örneklerde BIC kullanılır.<sup>11</sup> Zaman

içerisinde deneklerden alınan tekrarlanan ölçümlerin zaman aralıkları eşit ise (2.saat, 4.saat, 6.saat, 8.saat, vb. ), eşit zaman aralıklı tekrarlanan ölçümlü denemeler olarak adlandırılır. Bu denemelerde Birleşik Simetri (CS), Yapılanmamış (UN), Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) ve Toeplitz (TOEP) kovaryans modelleri kullanılabilir.<sup>12</sup> Zaman içerisinde deneklerden alınan tekrarlanan ölçümlerin zaman aralıkları eşit olmadığında (2. saat, 3.saat, 7. saat, 15. Saat, vb.), yapılan ölçümler eşit aralıklı olmayan ölçümler olarak adlandırılır. Bu tip verilere en uygun kovaryans modeli, ölçüm zamanlarını da dikkate alan Mesafe Üslü (SPPOW) modelidir. Fakat Birleşik Simetri (CS) ve Yapılanmamış (UN) modelleri de bu şekildeki tekrarlanan ölçümlü verilerde kullanılabilir. Ancak ideal çözüm değildir. Çünkü bu modellerde korelasyonların sabit kabul edilmesi sebebi ile zaman aralıklarının eşit olup olmaması dikkate alınmaz. Bu sebeple eğer eşit aralıklı olmayan ölçümlü veriler, Birleşik Simetri (CS) ve Yapılanmamış (UN) model ile çözümlenir ise zaman dikkate alınmadan çözüm yapılmış olur. Ancak bu tip tekrarlanan ölçümlü verilerin analizinde korelasyonu ( $\rho$ ) dikkate alan Toeplitz (TOEP) ve Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) modelleri asla kullanılmaz.<sup>2</sup> Farklı deneklerde farklı zaman noktalarında alınan (1. denek: 4. ay, 6. ay, 8. ay, 10. ay; 2. denek: 1. ay, 2. ay, 3. ay, 5.ay, 10.ay vb) tekrarlanan ölçümlü veri analizlerinde ise; Birleşik Simetri (CS) modeli ve Mesafe Üslü (SPPOW) kovaryans modelleri kullanılabilir.<sup>12</sup>

Sağlık alanından elde edilen verilerde rastlanan bir diğer özellik de tüm bireylerde aynı zaman noktalarında ölçüm yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. İşlemler her bireyde eşit aralıklarla sürdürülse dahi farklı zamanlarda başlayabilir. Bazen de işlemin bir gereksinimi olarak değişik zaman aralıkları ile ölçümlerin yapılması uygun olabilmektedir. Dolayısıyla eksik tekrarlanan ölçümlü veri yapısı ortaya çıkmaktadır. Eksik veri yapısı söz konusu olduğunda GLM analiz yöntemi ile doğru çözüm elde etmek mümkün değildir. Çünkü GLM dengeli veri yapısını esas alır. Eksik gözlemler satırlar atılarak analize devam edileceği için veri kaybı söz konusu olmaktadır. Bu durumda MIXED analiz yöntemi kullanılması uygun olmaktadır. Tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi SAS paket programında, GLM ve MIXED çözüm teknikleri ile yapılır. GLM çözüm tekniği sadece Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans yapısını kullanarak analiz yaparken, MIXED çözüm tekniği ise tüm varyans kovaryans matrislerini kullanarak analiz yapar.<sup>13,14</sup> MIXED çözüm tekniği tekrarlanan ölçümlü verilerin modellenmesi için GLM çözüm tekniğinden daha fazla alternatif sunar.<sup>15</sup> Sağlık alanında yapılan tekrarlanan ölçümlü veri analizlerinde, eksik verili gözlemlerin ortaya çıkması muhtemeldir. Eksik verili gözlemlerin olması durumunda, her denek aynı sayıda tekrarlanan gözleme sahip olmayacağından, kullanılan istatistiksel analizler, eksik veriye sahip gözlemleri dikkate almadan tüm zaman dilimlerinde ölçüm değeri olan gözlemlerle çalışmayı olanaklı kılar. GLM çözüm tekniği eksik gözlemi olan denekleri işleme almaz. Bu durumda verilerin büyük bir kısmı analiz dışı kalır. Ölçülmüş birçok verinin analiz dışı kalması istenmeyen bir durumdur. Bu sorunu çözmek için MIXED çözüm tekniğinden yararlanmak gerekmektedir. MIXED çözüm tekniği, eksik gözlemi olan deneklerin de analize katılmasına olanak sağlar.<sup>16,17</sup> MIXED çözüm tekniği en yüksek olabilirlik yaklaşımı ile çözüm

**TABLO 3:** Ölçümlerin Zaman aralıklarına göre kovaryans Yapısı Tercihleri.

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

sağladığı için olabilirlik istatistikleri kullanılır. Dolayısıyla da en küçük kareler yönteminde kullanılan KT oranlarına dayanan F istatistiği MIXED çözüm tekniği kullanılamaz, Wald istatistiğine dayanan F testleri kullanılır. GLM çözüm tekniği klasik varyans çözümü yaklaşımı ile En Küçük Kareler Yöntemine göre tek ve çok değişkenli analizleri (ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA vb) yaparken, MIXED çözüm tekniği Olabilirlik Metodunu esas alan Maksimum Olabilirlik (MLE), Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik (REML) ve En Küçük Normlu Karesel Yansız Tahmin (MIVQUEO) yöntemleri ile değişik varyans kovaryans matris yapılarını kullanarak olabilirlik çözümlerini sağlarlar.

GLM çözüm tekniği tekrarlanan ölçümlü veri analizinde sadece Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans yapısını kullanır. Birleşik Simetri (CS) kovaryans modelinde, tüm zaman dilimleri aralarındaki korelasyonlar (1. zaman ölçümü ile 2. zaman ölçümü arasındaki korelasyon, 1. zaman ölçümü ile 4. zaman ölçümü veya 3. zaman ölçümü ile 4. zaman ölçümü arasındaki korelasyona) eşit kabul edilir. Bu durum tüm deneklerde zaman içindeki ölçümlerin her zaman aralığındaki değişimlerinin aynı derecede ilişkili olduğunu varsayar. O halde Birleşik Simetri (CS) modeli her zaman gerçekçi olmayabilir. Ancak bu sorun diğer varyans kovaryans yapılarının da kullanımına izin veren MIXED çözüm tekniği ile çözüme kavuşturulabilir.<sup>17</sup> Ölçümlerin zaman aralıklarına göre kovaryans yapısı tercihleri **tablo 3** de gösterilmiştir.<sup>18</sup> Varyans kovaryans matrisinin küresellik testi GLM çözüm tekniği ile yapılabilir. Küresellik sağlanmadığında, F testi için serbestlik derecesi düzeltilmesi “Greenhouse-Geisser” ve “Huynh – Feldt” düzeltme ölçütleri kullanılarak yapılabilir. Fakat bu ölçütleri kullanmak merkezi olmayan F dağılımına tam yaklaşım sağlandığını söyleyebilmekte tam gerçekçi değildir. **Tablo 4**’de GLM çözüm tekniği ile MIXED çözüm tekniğinin karşılaştırması yapılmıştır.<sup>19</sup>

Tekrarlanan ölçümlü verilerin MIXED çözüm tekniği ile analizinde genellikle Olabilirlik Metodunu esas alan Maksimum Olabilirlik (Maximum Likelihood Estimation, MLE), Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik (Restricted Maximum Likelihood, REML) ve En Küçük Normlu Karesel Yansız Tahmin (MIVQUEO) yöntemleri ile parametre tahminleri yapılmaktadır. Bu yöntemler çok değişkenli normallik varsayımı altında parametre tahmininde kullanılırlar. Amaç hataların normal dağıldığı  $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2 I)$  varsayımı altında hata-

**TABLO 4:** SAS Paket Programıyla PROC GLM ve PROC MIXED analiz karşılaştırması.

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

lara ilişkin olabilirlik fonksiyonunu en büyük yapan parametre değerini bulmaktır. Tekrarlanan ölçümlü verilerde  $Y \sim N(X\beta, \Sigma)$  varsayımı altında  $\beta$  parametresi ve  $\Sigma$  varyans- kovaryans matrisini nitelendiren parametrelerin tahmini olabilirlik yöntemleri kullanılarak elde edilir. Olabilirlik fonksiyonu Eşitlik (1)'de olduğu gibi yazılabilir.

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

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

Burada  $N = \sum_{i=1}^g n_i$  tüm gözlem sayısını göstermektedir. İşlem kolaylığı sağlaması için olabilirlik fonksiyonunun tabii logaritması alınır; Eşitlik (2)'de olduğu gibi yazılır.

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

Bu fonksiyonun  $\beta$ 'ya göre türevi alınıp, sıfıra eşitlenirse;

$$\frac{\partial \ln L(\varepsilon; \beta, \Sigma)}{\partial \beta} = -\frac{2X'\Sigma^{-1}(Y - X\beta)}{2}$$

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

elde edilir. Buradan  $\hat{\beta}$ , Eşitlik (3)'de olduğu gibi yazılır.

$$\hat{\beta} = (X'\Sigma^{-1}X)^{-1}X'\Sigma^{-1}Y \quad (3)$$

Maksimum Olabilirlik Yöntemiyle elde edilen  $\hat{\beta}$ 'nın kovaryans matrisi, Eşitlik (4)'de olduğu gibi yazılır.

$$\text{Cov}(\hat{\beta}) = [X'\hat{\Sigma}^{-1}X]^{-1} \quad (4)$$

Maksimum Olabilirlik ve Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Tahmin Yöntemleri kullanılarak elde edilen  $\beta$  tahminleri oldukça benzerdir. Çok büyük olmayan örneklerde  $\beta$ 'nın Maksimum Olabilirlik tahmin edicisinin yansız olmasına rağmen  $\Sigma$ 'nın Maksimum Olabilirlik tahmin edicisinin yanlı olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple çok büyük olmayan örneklerde Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik tahmin yöntemi kullanılmaktadır. Kısıtlanmış Maksimum Olabilirlik Tahmini Maksimum Olabilirlik Tahminine göre daha az yanlıdır ve dengeli olmayan verilerde güvenli olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan Maksimum Olabilirlik Tahmini varyans bileşenlerini negatif çıkarmaz.<sup>20</sup>

Tekrarlanan ölçümlü veri analizinde veriye en uygun varyans kovaryans yapısının belirlenmesi doğru çözüm için esastır. Eğer uygun olmayan varyans kovaryans yapısı seçilerek analiz yapılırsa bu durumda önemli olarak çıkması gereken sonuçlar önemsiz çıkabilir yada bu durumun tersi olabilir. Bu çalışmada sanal veriler türetilerek farklı model ve analiz teknikleri ile analiz sonucu karşılaştırılarak sakıncaları ortaya konulmaya çalışıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada veri simülasyonlarında herhangi bir programlama dili kullanılarak veri türetme yerine, SAS paket programı kodlama sistemi içerisinde veriler türetilmiştir. Veriler türetilirken belirli bir hastalık üzerine



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

Similasyonda kullanılan model:

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

Modelde,  $Y_{ijk}$  gözlem değerlerini,  $\mu$  popülasyon ortalamasını,  $\beta_i$  ilaç etkisini,  $\gamma_k$  zaman etkisini,  $u_{ij}$  denekler arası değişimden kaynaklanan hatayı ve  $e_{ijk}$  denekler içi değişimden kaynaklanan hatayı göstermektedir.

Eksik gözlemlili tekrarlanan ölçümlü veri üretirken belirli bir hastalık üzerine tanı konulmuş bireylerin üç farklı ilaç ile (A ilacı, B ilacı ve C ilacı) tedavi edildiği varsayıldı. İlaçların etkisi incelenmek istendiğinde, hastaların 1. saat, 5. saat, 11. saat, 15. saat, 30. saat ve 80. saatlerdeki tanı için kullanılan bir değer ölçüldüğünü varsayarak, 30 hasta için Mesafe Üslü SP(POW) varyans kovaryans yapısına uygun tekrarlanan ölçümlü veri üretimi yapıldı. Bu simülasyondaki tekrarlanan ölçümler her hastadan aynı zaman noktalarında ancak farklı zaman sayıları için elde edildi. Eksik gözlem etkisini saptamak için simülasyon ile türetilen tekrarlanan ölçümlü verilerinden bazıları silinerek eksik verili gözlem elde edildi. Eksik gözlemlili veri elde etmek için tamamen rastgele eksik (MCAR-Missing Completely at Random) yöntemi kullanıldı. Toplam eksik veri sayısının(109) toplam veri içindeki değeri %20,18'dir. Böylece eksik gözlemlili veri oluşturuldu. Eksik gözlemlili veriler GLM ile analiz yapıldığında verilerin büyük bir kısmı analize alınmamaktadır. Ölçülmüş birçok verinin analiz dışı kalması istenmeyen bir durumdur. Bu sorunu çözmek için MIXED modelden yararlanarak çözüm gerekmektedir. MIXED eksik gözlemi olan verilerin analizini de olanaklı kılar. Bu çalışmada aynı veriler hem GLM hem de MIXED model ile analiz edildi ve sonuçlar karşılaştırıldı. Bu çalışmada, tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi çözümlemesi SAS paket programı ve SPSS 21.0 paket programında yapıldı.

## BULGULAR

Mauchly - W = 0.068 olarak bulundu.  $X^2 = 269.28$   $p < 0.05$  olduğundan küresellik varsayımı sağlanmadı (Tablo 5). "Hata Kareler Ortalaması" küçük olduğundan, buna bağlı olarak hesaplanan F-değeri de daha büyük olarak bulundu. Bu durum II. Tip hata yapma olasılığını artırmaktadır. Yani testin gücünü azaltmaktadır. Dolayısı ile F test istatistiğinin F dağılımına ait tablo değeri ile karşılaştırılma olasılığı kaybolmaktadır. Bu durumda F testinin geçerliliğini sağlamak için düzeltme ölçütlerini kullanmak gerekir. Serbestlik derecesindeki düzeltmenin birkaç yolu vardır. Bunlar "Greenhouse-Geisser" ölçütü, "Huynh-Feldt" ölçütü, "Lower-bound" ölçütleridir. Bu ölçütler 1'den küçük olduklarından serbestlik derecelerini azaltırlar ve F- tablo değerinin büyümesini sağlar. Bu durum II. Tip hata yapma olasılığını ortadan kaldırır. Sonuçta varyans analizi sonucu hesaplanan F- istatistiğinin serbestlik dereceleri ile çarpılarak bulunan düzeltilmiş serbestlik dereceli F- Tablo değerine bakılarak karar verilir.

Tablo 6'da her üç kovaryans modeline ait bilgi ölçütleri özet halinde verildi. Tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovaryans yapısına karar verirken özellikle küçük örneklerde n ve parametre sayısının dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada model seçiminde BIC bilgi ölçütü kullanıldı. Burada en küçük BIC, Birinci Dereceden Otoregresif AR(1) modelinde görüldü. Bu nedenle bu çalışmadaki tekrarlanan ölçümlü veri setinin analizinde AR(1) kovaryans yapısının uygun olduğuna karar verilerek bu modele ait sonuçlar daha detaylı irdelendi.



**TABLO 5:** SAS GLM küresellik çıktısı.

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

**TABLO 6:** Uyum istatistiklerinin karşılaştırılması.

Uyum İstatistikleri	AR(1)	UN	TOEP
AIC	1381.0	1355.1	1378.6
AICC	1381.0	1356.1	1378.7
BIC	<b>1386.3</b>	1394.9	1391.8
-2LnL	1377.0	1325.1	1368.6

5 x 5 tipinde varyans kovaryans matrisi aşağıdaki (5) de verildiği gibi yazılır. Kovaryans matrisindeki sütun numaraları ölçüm zamanlarını ifade etmektedir.

$$R = \begin{pmatrix} 6,9432 & 6,7118 & 6,4882 & 6,2720 & 6,0630 \\ 6,7118 & 6,9432 & 6,7118 & 6,4882 & 6,2720 \\ 6,4882 & 6,7118 & 6,9432 & 6,7118 & 6,4882 \\ 6,2720 & 6,4882 & 6,7118 & 6,9432 & 6,7118 \\ 6,0630 & 6,2720 & 6,4882 & 6,7118 & 6,9432 \end{pmatrix} \quad (5)$$

Olabilirlik oran testine ait  $X^2 = 1086,89$  bulunduğundan ( $p < 0.0001$ ) modelin  $N(0, \sigma^2 I)$  varsayımının geçerli olmadığını göstermektedir.

**Tablo 7** de görüldüğü gibi ilaç ve saat etkileri önemlidir (sırasıyla  $p = 0.0064$ ;  $p < 0.0001$ ). İnteraksiyon etkisi önemli değil, bütün ilaçların zaman içindeki etkileri aynı profile sahiptir.

**TABLO 7:** SAS paket programında MIXED analizi çıktısı.

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

**TABLO 8:** SAS paket programında kovaryans modellerinin analiz sonuçlarının karşılaştırılması.

Kovaryans Yapısı	Parametre Sayısı	Etki	Serbestlik Derecesi	Type III F	Pr > F
Spatial Power SP(POW)	2	İlaç	2	3.73	<b>0.0279</b>
		Saat	5	46.75	<.0001
		İlaç*Saat	10	0.00	1.0000
Birleşik Simetri (CS)	2	İlaç	2	2.48	<b>0.0893</b>
		Saat	5	38.73	<.0001
		İlaç*Saat	10	0.00	1.0000
Toeplitz (TOEP)	6	İlaç	2	2.44	<b>0.0931</b>
		Saat	5	62.60	<.0001
		İlaç*Saat	10	0.00	1.0000
AR(1)	2	İlaç	2	3.08	<b>0.0508</b>
		Saat	5	48.24	<.0001
		İlaç*Saat	10	0.00	1.0000
Yapılanmamış (UN)	21	İlaç	2	2.48	0.0893
		Saat	5	108.03	<.0001
		İlaç*Saat	10	0.00	1.0000

**TABLO 9:** Uyum istatistiklerinin karşılaştırılması.

Uyum İstatistikleri	Kovaryans Yapıları			
	SP(POW)	CS	AR(1)	TOEP
AIC	3177.6	3203.2	3202.1	3183.9
AICC	3177.6	3203.2	3202.1	3184.1
BIC	<b>3182.6</b>	3208.2	3207.1	3198.9
-2LnL	3173.6	3199.2	3198.1	3171.9

Bu araştırmada kovaryans modellerinin analiz sonuçlarının karşılaştırılması yapıldı (Tablo 8) ve tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi için en uygun varyans kovaryans yapısı, BIC değeri (3182.6) minimum olan olan Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans modeli olarak belirlendi (Tablo 9). Veri Mesafe Üslü (SPPOW) ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemli (0.027) olarak bulundu. Diğer modellerde ilaç etkisi önemli değildi. Birleşik Simetri (CS), kovaryans yapısı ile analiz edildiğinde önemli olarak bulunması gereken ilaç etkisi önemsiz ( $p = 0.089$ ) bulundu. Yine aynı veri Toeplitz (TOEP) kovaryans yapısı ile analiz edildiğinde önemli olarak bulunması gereken ilaç etkisi önemsiz (0.093) bulundu. Bu durum gerçekçi kovaryans yapısı seçiminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Eksik gözlemlü verilerin SAS paket programında GLM ve MIXED çözüm sonuçları farklı olarak elde edildi. Tablo 10 ve Tablo 11’de bulunan sonuçlar bize MIXED ve GLM’de kullanılan gözlem sayılarının farklı olduğunu ifade etmektedir. MIXED model analizinde 90 deneğin (30 hasta \* 3 ilaç) her birinden 6’şar ölçüm alındığını ve toplam gözlem sayısının 540 (90\*6) olduğunu, bu 540 gözlemin, 109 tanesinin ise eksik olduğundan dolayı geriye kalan 431 gözlemin kullanılabilir olduğu ifade edilmektedir. GLM analizinde ise 90 denekten (30 hasta \* 3 ilaç) sadece 47 tanesinin 6 ölçüm zamanındaki gözlem değerleri tam olduğundan dolayı, 47 deneğin 282 (47\*6=282) gözlem değerleri analize alınmıştır. Diğer 43 deneğin bazı gözlem değerleri olduğu halde analize eksik gözlemleri olması sebebi ile alınmamıştır.

**TABLO 10:** SAS Paket Programında Eksik Gözlemler için MIXED model Analiz Sonuçları.

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

**TABLO 11:** SAS paket programında eksik gözlemler verilerin GLM analiz sonuçları.

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

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

**TABLO 12:** SAS paket programında eksik gözlemler verilerin GLM analizi sonuçları.

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

Tablo 12' de görüldüğü gibi, GLM çözümünde ilaç etkisi önemsiz olarak bulundu ( $p = 0.08$ ).

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

**TABLO 13:** SAS paket programında kovaryans modellerinin analiz sonuçlarının karşılaştırılması.

Kovaryans Yapısı	Parametre Sayısı	Etki	Serbestlik Derecesi	Type III F	Pr > F
Yapılanmamış (UN)	21	İlaç	2	8.36	<b>0.0005</b>
		Saat	5	154.79	<.0001
		İlaç*Saatt	10	0.15	0.9989
Birleşik Simetisi (CS)	2	İlaç	2	7.53	<b>0.0010</b>
		Saat	5	127.33	<.0001
		İlaç*Saatt	10	0.32	0.9751
Toeplitz (TOEP)	6	İlaç	2	7.76	<b>0.0008</b>
		Saat	5	92.54	<.0001
		İlaç*Saatt	10	0.21	0.9950
AR(1)	2	İlaç	2	8.62	<b>0.0004</b>
		Saat	5	83.36	<.0001
		İlaç*Saatt	10	0.19	0.9968

**TABLO 14:** Uyum istatistiklerinin karşılaştırılması.

Uyum İstatistikleri	Kovaryans Yapıları			
	CS	AR(1)	UN	TOEP
AIC	1803.7	1798.1	1726.6	1788.1
AICC	1803.7	1798.1	1728.9	1788.3
BIC	1808.7	1803.1	<b>1779.1</b>	1803.1
-2LnL	1799.7	1794.1	1684.6	1776.1

Bu araştırmada kovaryans modellerinin analiz sonuçlarının karşılaştırılması yapıldı (Tablo 13) ve tekrarlanan ölçümlü verilerin analizi için en uygun varyans kovaryans yapısı, BIC değeri (1779.1) minimum olan olan Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli olarak belirlendi. Tablo 14 Veri Yapılanmamış (UN) varyans kovaryans modeli ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemli (0.0005) olarak bulundu. Oysaki GLM ile analiz edildiğinde ilaç etkisi önemsiz (0.08) olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda birinci dereceden otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısına uygun veri türetildi. Türetilen veriye SAS paket programında GLM tekniği ile küresellik testi yapıldı. Mauchly -  $W = 0.068$   $X^2 = 269.28$  ve  $p < 0.05$  olarak bulunduğundan küresellik varsayımı sağlanmadı. Daha sonra SAS ve SPSS paket programlarında "Greenhouse - Geisser" "Huynh - Feldh" ve "Lower - bound" düzeltme ölçütleri bulundu. Bu araştırmada kullanılmasına karar verilen "Greenhouse - Geisser" ölçütü 0.41 olarak hesaplandı. Bu değer 0.75'den küçük olduğundan dolayı küresellik varsayımı sağlanamadı. Araştırma neticesinde bu verilerin analizinde GLM çözüm tekniğinin uygun olmadığı sonucuna varıldı. Bu verilerin analizinde farklı varyans kovaryans yapılarının kullanılmasına imkan sağlayan MIXED çözüm tekniğinin kullanılması uygun görüldü. MIXED çözüm tekniği ile sağlık alanında en fazla kullanılan varyans kovaryans modellerinden Birinci Dereceden Otoregresif (AR1), Yapılanmamış (UN), Toeplitz (TOEP) ve Birleşik Simetri (CS) varyans kovaryans modellerinin uygunlukları araştırıldı. MIXED çözüm tekniğinde hangi varyans kovaryans modelinin analizde kullanılması gerektiğine bilgi ölçütleri ile karar verildi. Literatür incelendiğinde; genel olarak, örnek sayısı çok büyük olduğunda varyans kovaryans model seçiminde AIC

ve BIC ölçütlerinin her ikisinin de kullanıldığı ancak tekrarlanan ölçümlü verilerin varyans kovaryans yapısına karar verirken özellikle küçük örneklerde  $n$  ve parametre sayısının dikkate alınması gerektiği bu nedenle de küçük örneklerde BIC kriterinin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>11</sup>

Al-Marshadi (2007)'de tekrarlanan ölçümlü denemelerde varyans kovaryans seçiminde simülasyon çalışmasını "Kenward-Roger" metodunu kullanarak yapmıştır. Varyans kovaryans yapısının seçiminde Düzeltmiş Akaike'nin bilgi ölçütü (AICC) ve BIC ölçütlerini kullanmanın uygun olacağını ileri sürmüştür.<sup>21</sup> yine literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında Varyans kovaryans yapısının seçiminde genellikle Düzeltmiş Akaike'nin bilgi ölçütü (AICC) ve BIC ölçütlerinin kullanıldığı görülmüştür.<sup>22,23</sup> Bizde çalışmamızda literatürle örtüşür bir şekilde BIC kriterini kullandık. Çalışmamızda yapılanmamış (UN) modelinin BIC ölçütü değeri 1394.9; Toeplitz (TOEP) kovaryans modeli için BIC değeri 1391.8; Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) kovaryans yapısı için BIC değeri 1386.3 olarak bulundu. BIC kriterlerinden en küçük olanı Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) modeline aittir. O halde bu veri setinin analizinde Birinci Dereceden Otoregresif (AR1) varyans kovaryans yapısının uygun olduğuna araştırma neticesinde karar verildi ve bu modele ait deneme ve grup etkilerinin önemli olduğu bulundu (sırası ile  $p = 0.0064$ ;  $p < 0.0001$ ). Bu varyans kovaryans veri setinin SPSS paket programında MIXED model analizi yapıldığında sonuçların aynı olduğu görüldü. SAS paket programı kodlama sistemi ile Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısına uygun türetilen veri Birleşik Simetri (CS) modeli ile analiz edildiğinde BIC değeri 3208,2 ve deneme etkisi önemsiz ( $p = 0.08$ ) olarak bulundu. Toeplitz (TOEP) varyans kovaryans modeli için BIC değeri 3198.9 ve deneme etkisi önemsiz ( $p = 0.09$ ) olarak bulundu. Mesafe Üslü SP(POW) varyans kovaryans modeli ile analiz edildiğinde ise, BIC değeri 3182.6 ve deneme etkisi önemli ( $p = 0.027$ ) bulundu. O halde önemli olarak bulunması gereken deneme etkisi gerçekçi olmayan diğer varyans kovaryans modelleri ile analiz edildiğinde önemsiz olarak bulundu. Bu varyans kovaryans seçiminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada eksik gözlemler veri seti SAS paket programında GLM çözüm tekniği ile analiz edildi. Toplam 90 denekten ( $90 \times 6 = 540$ ) sadece 47 tanesinin 6 ölçüm zamanındaki gözlem değerleri tam olduğundan 47 deneğin 282 ( $47 \times 6 = 282$ ) gözlem değeri analize alındı. Diğer 43 deneğin ise bazı gözlem değerleri olduğu halde analize eksik gözlemleri olması sebebiyle alınmadı. Aynı veri MIXED çözüm tekniği ile analiz edildiğinde ise toplam 540 ( $90 \times 6 = 540$ ) gözlemin 431 gözlemi var, geri kalan 109 gözlemi eksikti. MIXED analizde 431 gözlem değeri analize alındı. GLM'de analize dahil edilmeyen ancak MIXED model yaklaşımında analize dahil edilen 149 veri seti vardı. Bu da oldukça önemli bir bilginin GLM'de devre dışı kaldığını göstermektedir. Sonuç olarak GLM analizinde deneme etkisi önemsiz, MIXED analizinde deneme etkisi önemli olarak bulundu. Eksik verili tekrarlanan ölçümlerin analizinde GLM çözüm tekniğinin kullanılması araştırma neticesinde kararların tamamen aksi yönde verilmesine yol açtı. Bu sebeple araştırmada eksik verili tekrarlanan ölçümlerin mutlaka MIXED çözüm tekniği ile analizi gerekmektedir. Aksi halde gerçekçi olmayan kararların verilmesi söz konusudur. Çalışmamıza benzer olarak literatürde tekrarlanan ölçümlerin analizlerinde varyans kovaryans yapılarını dikkate alarak çözüm yapan MIXED çözüm tekniği GLM çözüm tekniğinden daha fazla alternatifler sunduğu gösterilmiştir.<sup>13,14,24</sup>

## SONUÇ

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

Uygun varyans kovaryans yapılarının belirlenmesinde öncelikle verilerin alındıkları zaman noktaları hem aralıkların hemde sayıların eşitliği bakımından kontrol edilmesi gerekir. Ölçümler eşit zaman aralıkları ve eşit sayıda yapılmış, ancak küresellik varsayımı bozulmuş ise bu durumda incelemeye değer görülen tüm varyans kovaryans yapıları değerlendirmeye alınarak analizler yapılarak uygun varyans kovaryans yapısı sonuçları ile karar verilebilir. Çalışmamızda ölçümler eşit sayıda ancak eşit olmayan zaman aralıklarında yapılmış ise, bu durumda Mesafe Üslü (SPPOW) varyans kovaryans yapısı ile çözümün en uygun çözüm olduğu sonucuna varılmıştır. Ölçümler eşit sayıda olmadığında yani eksik veri olduğunda; GLM çözüm tekniğinin uygun olmadığı analiz sonuçları ile belirlenmiştir. Bu tür eksik gözlemlilerle tekrarlanan ölçümlü veri analizinde MIXED çözüm tekniğinin kullanılması gerektiği önerilebilir.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Yüksel Bek; **Tasarım:** Şirin Çetin; **Denetleme/Danışmanlık:** yüksel Bek; **Veri Toplama Ve/Veya İşleme:** Şirin Çetin; **Analiz Ve/Veya Yorum:** Şirin Çetin; **Kaynak Taraması:** Şirin Çetin; **Makalenin Yazımı:** Şirin Çetin; **Eleştirel İnceleme:** Şirin Çetin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Şirin Çetin.

## **KAYNAKLAR**

1. Wolfinger RD. Covariance structure selection in general mixed models. Communications in Statistics-Simulation and Computation. 1993;22(4):1079-106. [\[Crossref\]](#)
2. Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD, Schabenberger O. SAS for Mixed Models. 2<sup>nd</sup> ed. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc.; 2006. p.795.
3. Kincaid C. Guidelines for Selecting the Covariance Structure in Mixed Model Analysis. SAS Conference 30 Proceedings: SAS Users Group International. Philadelphia, Pennsylvania: SAS Institute Inc.; 2005. p.8.
4. Wolfinger RD. Heterogeneous variance: covariance structures for repeated measures. Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics (JABES). 1996;1(2):205-30. [\[Crossref\]](#)
5. Weiss RE. Modeling Longitudinal Data. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 2005. p.432.
6. Anderson JE. (2004). PROC MIXED and Repeated Measures. Erişim:[<http://cda.morris.umn.edu/~anderson/math4601/gopher/SAS/longdata/structures.pdf>]. Erişim Tarihi: 09.10.2018.
7. Wolfinger RD. An example of using mixed models and PROC MIXED for longitudinal data. J Biopharm Stat. 1997;7(4):481-500. PMID: 9358325. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Fernandez G. Model Selection in PROC MIXED- A User-friendly SAS Macro Application. SAS Conference Proceedings: SAS Global Forum 2007, Orlando, Florida. 2007. p.20. [\[Crossref\]](#)
9. Anderson DR, Burnham KP, White GC. Comparison of akaike information criterion and consistent akaike information criterion for model selection and statistical inference from capture- recapture studies. Journal of Applied Statistics. 1998;25(2):263-82. [\[Crossref\]](#)
10. Moser EB. Repeated Measures Modeling With PROC MIXED. SAS Conference Proceedings: SAS Users Group International 29. Montreal, Canada. 2004. p.19.
11. Brown H, Prescott R. Applied Mixed Models in Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley and Sons; 2006. p.476. [\[Crossref\]](#)
12. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied Longitudinal Analysis. 1<sup>st</sup> ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2004. p.506.
13. Wolfinger RD, Chang M. Comparing the SAS<sup>®</sup> GLM and MIXED Procedures for Repeated Measures. SAS Conference Proceedings: SAS Users Group International 20. Orlando, Florida. 1995. p.11.
14. Hamer RM, Simpson PM. Mixed-Up Mixed Models: Things That Look Like They Should Work But Don't, and Things That Look Like They Shouldn't Work But Do. SAS Conference 25 Proceedings: SAS Users Group International. Indianapolis, Indiana. 2000. p.8.
15. Yarandi HN. Comparison of PROC MIXED and PROC GLM for Analysis of Repeated Measures Data. Proceeding of the 28 Annual SAS Users Group Conference. Florida. 2003. p.6.

16. Bushnell W, Steiner M. Use of PROC MIXED in the Analysis of Repeated Measures Data from a Clinical Trial in Obsessive Compulsive Disorder. SAS Conference 22 Proceedings: SAS Users Group International. San Diego, California. 1997. p.6.
17. Johnson M. The Effect of Missing Data on Repeated Measures Models. SAS Conference 24 Proceedings: SAS Users Group International. Miami Beach. 1999. p.262-7.
18. Howell DC. Mixed Models For Repeated (Longitudinal) Data. 2008. Erişim:[<http://www.uvm.edu/~dhowell/StatPages/>]. Erişim Tarihi: 01.04.2019
19. Wolfinger RD, Chang M. Comparing the SAS® GLM and MIXED Procedures for Repeated Measures. SAS Conference 24 Proceedings: SAS Users Group International. Orlando, Florida. 1995. p.11.
20. Johnson DE. An Introduction to the Analysis of Mixed Models. SAS Conference Proceedings: SAS Users Group International 28. Seattle, Washington. 2003. p.4.
21. AL-Marshadi AH. The new approach to guide the selection of the covariance structure in mixed model. Research Journal of Medicine and Medical Sciences (RJMMS). 2007;2(2):88-97.
22. Gómez S, Torres Cárdenas V, Mesa MY, Sardiñas Y, Rodríguez Y, Herrera M, Calvo Rodríguez YR. Application of the linear mixed and generalized mixed model as alternatives for analysis in experiments with repeated measures. Cuban Journal of Agricultural Science. 2019;53(1):7-12.
23. Huang K, Walker CA. Comparisons of statistical models for growth curves from 90-day rat feeding studies. Archives of Toxicology. 2019;93(8):2397-408. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. McFarquhar M. Modelling group-level repeated measurements of neuroimaging data using the univariate general linear model. Front Neurosci. 2019;13(352):1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]