



## 2<sup>4</sup> Faktöriyel Tasarımların Sa lık Alanında Kullanımı

Özge AK<sup>1</sup>, EHLER<sup>1</sup>, Engül CANGÜR<sup>1</sup>, Handan ANKARALI<sup>1</sup>, Mehmet Ali SUNGUR<sup>1</sup>

### ÖZET

Belirli bir işlem veya müdahaleye ilişkin bilgi sağlamak amacıyla planlanan sa lık alanındaki denemelerde kullanılabilir birçok farklı deney tasarımı vardır. En etkili deney tasarımı, faktöriyel denemeler olarak adlandırılan, ölçülebilir faktörlerin etkilerini içeren ve hatası en küçük olan tasarımdır. Faktöriyel denemelerde hem faktörlerin esas etkileri hem de etkileşim etkileri tahmin edilir. Bu denemelerin kullanımı ve yorumu ileri düzey istatistik bilgisi gerektirdiğinden sa lık araştırmalarında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak faktöriyel denemelerin kullanımıyla çok sayıda bilgiye daha kısa sürede ve daha doğru bir şekilde ulaşılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tek tekrarlı ve etkileşimli 2<sup>4</sup> deney tasarımı tanıtmak ve bu denemelerin sa lık alanında kullanımına yönelik bilgiler sunmaktır. Bu doğrultuda, tasarımın uygulanabilirliğini göstermek için auraless migren şikayeti olan ve ağrı süresi 4 ile 10 saat arasında değişen hastalardan elde edilmiş varsayılan hipotetik veriler üzerinde çalışılmıştır. Sonuç olarak tek tekrarlı faktöriyel denemelerin her alanda kullanılabilirliği ve daha etkin bilgiler ürettikleri söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Faktöriyel tasarım; tek tekrarlı deneme; etkileşimli.

### Usage of 2<sup>4</sup> Factorial Designs in Medical Studies

#### ABSTRACT

There are many different experimental designs to be used in trials planned to provide information regarding a particular procedure or intervention in the field of health. The most effective experimental design, called factorial designs, including the effects of measurable factors and design with smallest error. In factorial designs, both main effects and interaction effects of factors are estimated. Because of use and interpretation of these designs requires advanced level statistical knowledge, it is not commonly use in health researches. However, it is possible to reach lots of knowledge in a shorter time and more correctly by using factorial designs. The aim of this study, introduce confounded single replicate 2<sup>4</sup> experimental designs and provide some information about use of these designs in the health care field. In this context, in order to show the feasibility of design, being studied on hypothetical data assumed that obtained from patients who are suffering from migraine without aura and pain duration ranging from 4 to 10 hours. As a result, it can be told that single replicate factorial designs can be used in every fields and produce more effective information.

**Keywords:** Factorial design; single replicate design; confounding.

#### G R

Sa lık alanlarında yürütülen deneysel çalışmalar, belli bir uygulama, işlem veya müdahale hakkında herhangi bir bilgiyi keşfetmek amacıyla düzenlenir. Belirtilen bilginin doğru ve maksimum düzeyde elde edilebilmesi için deneysel çalışmanın planlanma amaçlarının iyi kurgulanması gerekir. Özellikle planlama amaçlarında dikkat edilecek önemli hususlardan birisi de yürütülecek birçok deney tasarımı içinden en uygun tasarımı seçmektir (1). Araştırmacı çalışmada çok sayıda faktörü ve bunların birbirleriyle etkileşimlerini incelemek, ayrıca en küçük hatayla doğru ve güvenilir bilgiye ulaşmak istiyorsa faktöriyel tasarımlardan yararlanabilir. Faktöriyel denemeler, birbirleri ile etkileşim içinde olabileceği düşünülen en az iki faktörün, en az iki seviyesinin (etki seviyeleri, dozları vb.) birlikte ele alınarak denendiği deneme düzenleridir. Bu tasarımın en önemli avantajı, incelenen özelliği etkileyebileceği düşünülen faktörlerin hem ana etkilerini hem de

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilimler AD

**Correspondence:** Prof.Dr.Handan ANKARALI, e-posta: handanankarali@gmail.com

etkile imlerini en küçük hatayla tahmin edebilmesidir (2-6). Ancak çalı mada ilgilenilen çok sayıda faktör olması ve faktör sayısının azaltılamaması, özellikle zaman ve mali kısıtlılıklara ba lı olarak denemenin uygulanmasını zorla tırabilir. Genellikle ara tırmacılar kısıtlı bütçeyle çalı tı ndan ve gözlemler zaman ve mali kayba neden oldu undan birçok faktöriyel deney tek-tekrarlı deney (faktör seviyelerinin kombinasyonu ba ına bir gözlem) olarak yapılır (7-10).

Bu çalı mada, her faktörün iki seviyeye sahip oldu u bloklarda düzenlenmi tek-tekrarlı deneyler ele alınacak ve bu tip denemelerde ortaya çıkan etki karı ımı hipotetik bir uygulama üzerinde anlatılacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 1. Tek Tekrarlı $2^k$ Faktöriyel Deneyler

Tek tekrarlı faktöriyel deneyler,  $k$  adet muamele faktör etkisinin sadece bir tekrar ile ara tırıldı ı genel  $r$  tekrarlı  $2^k$  faktöriyel tasarımın özel bir halidir. Yani tekrar sayısı  $r=1$  oldu unda bu faktöriyel tasarım tek tekrarlı tasarım ( $2^k$ ) halini alır. Bu tasarımın en basit ekli, iki seviyeli iki muamele faktörü içeren  $2 \times 2$  veya  $2^2$  faktöriyel bir deneydir (7,8,11,12).  $k$  tane faktör ve bunların birbiri ile etkile iminin oldu u  $2^k$  deneye ait model e itlik [1]'de verilmi tir (11).

$$y_{ij...pl} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \dots + \gamma_p + (\alpha\beta)_{ij} + \dots + (\alpha\gamma)_{ip} + \dots + (\beta\gamma)_{jp} + \dots + (\alpha\beta\gamma)_{ijp} + \dots + \epsilon_{ij...pl} \quad [1]$$

$i, j, \dots, p=1,2; \quad l=1,2, \dots, n$

$y_{ij...pl}$ , birinci faktörün  $i$ 'nci, ikinci faktörün  $j$ 'nci, ..., sonuncu faktörün  $p$ 'nci seviyesindeki  $l$ 'nci gözlem de erini;  $\mu$ , genel ortalamayı;  $\alpha$  sonuncu faktörün  $p$ 'nci seviyesinin etkisini;  $(\alpha\beta)_{ij}, \dots, (\alpha\gamma)_{ip}, \dots, (\beta\gamma)_{jp}, \dots, (\alpha\beta\gamma)_{ijp}$  faktörlerin etkile im etkilerini ve  $\epsilon_{ij...pl}$  ise hata terimini [ $(\epsilon_{ij...pl}) \sim N(0, V)$ ] ifade etmektedir. ki seviyeli bir muamele faktörünün seviyeleri genellikle "dü ük" ve "yüksek" olarak ifade edilir. Bu seviyeler, "1 ve 2", "0 ve 1" veya "-1 ve +1" kodları ile gösterilebilir.  $2^2$ 'lik bir deneyde, (11, 12, 21, 22) veya (00, 01, 10, 11) ya da (-1-1, -1+1, +1-1, +1+1) olarak kodlanan dört muamele kombinasyonu söz konusudur. Muamele kombinasyonları için di er bir kodlama da Yates sırası olarak bilinen ve ((1),  $a$ ,  $b$ ,  $ab$ ) ekinde verilen kodlamadır. Burada  $a$  sembolü,  $A$  faktörünün yüksek seviyede  $B$  faktörünün dü ük seviyede oldu unu  $b$  sembolü ise  $B$  faktörünün yüksek seviyede  $A$  faktörünün dü ük seviyede oldu u durumu gösterir. (1) sembolü, her iki faktörün de dü ük seviyelerde oldu u;  $ab$  sembolü ise her iki faktörün de yüksek seviyelerde oldu u anlamına gelmektedir. Bu ifadeler, Tablo 1'de verilmi tir (7,8,10,11).

**Tablo 1.**  $2^2$  deney için seviye kodlamaları

Faktör		İşlem Kombinasyonu	Kodlama
$A$	$B$		
-	-	$A$ düşük, $B$ düşük	(1)
+	-	$A$ yüksek, $B$ düşük	$a$
-	+	$A$ düşük, $B$ yüksek	$b$
+	+	$A$ yüksek, $B$ yüksek	$ab$

### 2. Etki Karı ımı (Confounding)

Faktöriyel tasarımlarda, denek sayısı faktörlerin kombinasyonu olan denemelerin sayısından az oldu u durumlarda, denemelerin tamamını aynı blok içinde kullanmak, yani tam tekrar yapmak mümkün olmayabilir. Böyle bir durumda, deneme sayısının yarısı büyüklü ünde olacak ekilde iki farklı blok kullanılarak bu sorun giderilebilir. Fakat böyle bir uygulama yapıldı ında, yani denemelerin yarısı bir blokta, di er yarısı da di er blokta kullanıldı ında bazı faktöriyel etkiler blok etkisiyle karı abilir. Bu duruma *etki karı ımı* denilmektedir (6-8,13). Bu tip deney tasarımları dikkat gerektirmektedir ve bu tasarımlarda etki karı tırıcılar do ru olarak seçilmelidir. Tahmin edilebilir kontrastlar, etki karı tırıcı kontrastlara ortogonal olanlardır. Bu ifade deneyin, etki karı tırıcı kontrastlar sadece önemsiz olması beklenen etkile imlere ait olacak ekilde tasarlanmı olması gerekti i anlamına gelmektedir. Faktöriyel deneylerde, yüksek dereceli etkile imlerin, ana etkilere ve dü ük dereceli etkile im etkilerine göre daha önemsiz oldu u dü ünülmektedir ve bu nedenle bloklarla karı tırılacak olan faktöriyel etki genellikle yüksek dereceli etkile imlerden seçilir (2,7,8,10,11).

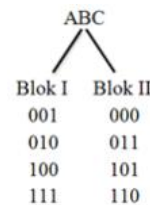
#### 2.1. Kontrastlar kullanılarak etki karı tırma

Her biri iki seviyeye sahip  $A$ ,  $B$  ve  $C$  gibi üç faktörün oldu u bir deneyde, toplam  $v=8$  muamele kombinasyonu söz konusudur. Bu deney için  $A$ ,  $B$  ve  $C$ 'nin ana etkileri, iki faktörlü ve üç faktörlü etkile im etkileri olmak üzere yedi adet kontrast seti olu turulabilir. Bu kontrastlar için [ $c_{000}, c_{001}, c_{010}, c_{011}, c_{100}, c_{101}, c_{110}, c_{111}$ ] katsayı listesi, e itlik [2]'deki gibi verilebilir (7,8,11).

$$\begin{aligned} A \text{ için: } & [-1, -1, -1, -1, 1, 1, 1, 1] \\ AB \text{ için: } & [1, -1, 1, -1, -1, 1, -1, 1] \\ B \text{ için: } & [-1, 1, -1, 1, -1, 1, -1, 1] \\ AC \text{ için: } & [1, 1, -1, -1, -1, -1, 1, 1] \\ C \text{ için: } & [-1, -1, 1, 1, -1, -1, 1, 1] \\ BC \text{ için: } & [1, -1, -1, 1, 1, -1, -1, 1] \\ ABC \text{ için: } & [-1, 1, 1, -1, 1, -1, -1, 1] \end{aligned} \quad [2]$$

Bilindi i gibi etkile im katsayıları, ilgili ana etkilerin katsayılarının çarpılmasıyla elde edilir.

Bir  $2^3$  faktöriyel deneyde  $A$ ,  $B$  ve  $C$  gibi üç faktör söz konusudur ve  $ABC$  etkile im etkisinin di er etkilere göre daha önemsiz oldu u dü ünüldü ünden,  $ABC$  etkisi bloklarla karı tırılarak boyutları 4 olan iki blok elde edilir ( ekil 1). ekil 1'deki blokların olu turulmasında,  $ABC$  etkile im etkisinin i aretleri dikkate alınır. "+" i aretliler Blok I'e, "-" i aretliler ise Blok II'ye koyularak  $ABC$  etkile im etkisi bloklarla karı tırılmı olur.



**ekil 1.**  $ABC$  etkisinin bloklarla karı tırılması

Bu deney için muamele kombinasyonlarına karşılık gelen faktöriyel muamele kontrastlar seti Tablo 2’de verilmiştir (7,8,11). Bu tabloda yer alan kontrastlar ortogondur. Bu ortogondluk, herhangi iki sütunun ilgili rakamlarını çarpıp, çarpımlarının toplamının sifira eşit oldu u gösterilerek ispat edilebilir (10).

**Tablo 2.**  $2^3$  deney için kontrastlar

		Faktöriyel Muamele Kontrastlarının Seti						
		A	B	C	AB	AC	BC	ABC
Muamele Kombinasyonları	000	-1	-1	-1	1	1	1	-1
	001	-1	-1	1	1	-1	-1	1
	010	-1	1	-1	-1	1	-1	1
	011	-1	1	1	-1	-1	1	-1
	100	1	-1	-1	-1	-1	1	1
	101	1	-1	1	-1	1	-1	-1
	110	1	1	-1	1	-1	-1	-1
	111	1	1	1	1	1	1	1

Bu çalışmada bahsedilen tek-tekrarlı tasarımların analizi basittir. Çünkü tasarımın oluşturulmasında, önemli ana etkilerdeki kontrastlar ve etkilemlerin tamamı blok kontrastlarına ortogonal olacaktır. Bu tasarımlar için varyans analizi sonuçları Tablo 3’te verilmiştir (7).

**Tablo 3.** Tek-tekrarlı  $2^3$  faktöriyel deneylerde ABC etkileşim etkisinin bloklarla karıştırıldığı durum için varyans analiz tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi (v)	Kareler Toplamı (ss)
Bloklar (ABC)	$b-1=1$	$ssB = \frac{1}{k} \sum B_k^2 - \frac{1}{v} G^2$
A	1	$ssc = \frac{(\sum c_i y_{hi})^2}{\sum c_i^2}$
B	1	
C	1	
AB	1	.
AC	1	
BC	1	
Hata	v (toplamdan çıkarılarak)	ssE (toplamdan çıkarılarak)
Toplam	$v-1=8-1=7$	$sstop = \sum \sum y_{hi}^2 - \frac{1}{v} G^2$

**2.2. Etki karı tırıcı içeren 2 seviyeli faktöriyel deneyler**  
Tek tekrarlı  $2^3$  faktöriyel bir deneyin, boyutu dört olan iki bloğa sahip oldu u ve faktörlerden birinin, örneğin A’nın, diğer iki faktörle etkilemi olmadığı düşünülün. Bu durumda AB, AC ve ABC etkilemlerinin önemsiz oldu u varsayılabilir ve ölçülecek kontrastlar sadece Tablo 2’de yer alan A, B, C ve BC kontrastları olur.  $b=2$  blok oldu undan, bloklar arasındaki farkları ölçmek için,  $b-1=1$  serbestlik derecesi kullanılacak ve bir muamele kontrastı bloklarla etki karı tırıcı olacaktır. Etki karı tırıcı kontrastın önemsiz kontrastlardan biri olduğuna dikkat edilmelidir. Örneğin, bir bloğa ABC kontrastının  $-1$ ’e karşılık gelen muamele kombinasyonlarını, ikinci bloğa da  $+1$ ’e karşılık gelenleri koyarak, önemsiz ABC kontrastının etkisini karı tırabiliriz. Elde edilen sonuçlar Tablo 4’te görülmektedir. Böylece ABC kontrastı, Blok I ve Blok II’yi karşılaştıran bir blok kontrastı ile aynı oldu u ve sonuç olarak bu kontrast bloklarla etki karı tırıcıdır (7,11). Etki karı tırıcılar için benzer bir yöntem, boyutu  $k=2^{p-1}$  olan  $b=2$  bloğa sahip herhangi bir  $2^p$  deney için kullanılabilir. Bir etki karı tırıcı kontrast dışında tüm faktöriyel kontrastlar tahmin edilebilir (7,11).

**Tablo 4.** Dört boyutlu 2 bloğa sahip  $2^3$  faktöriyel deney (ABC etki karı tırıcı)

Blok I	000	011	101	110
Blok II	001	010	100	111

### 2.3. Çift etki karı tırıcı ile oluşturulan dört bloklu deneyler

Faktör sayısının çok fazla oldu u bazı durumlarda, tek etki karı tırıcı ile elde edilen muamele sayısının yarı büyüklüğünde iki blok yetersiz olabilir. Bu durumda, ikinci bir faktöriyel etki bloklarla karşılaştırılarak, muamele sayısının dörtte biri büyüklüğünde dört blok elde edilir ve bu şekilde analiz yapılabilir (7,11).

iki blok için kullanılan etki karı tırıcı yöntemi,  $b=4$  bloğa da genelilebilir. Bu durumda etki karı tırıcı için iki kontrasta ihtiyaç duyulur. Örneğin,  $2^4$  deneyde iki-faktörlü etkilemler hariç diğer etkilemlerin önemsiz oldu unu düşünelim. Bu önemsiz etkilemlerden biri boyutu 8 olan iki blok oluşturmak, ikincisi ise bu blokların boyutu 4 olan alt bloklara bölmek için kullanılabilir. Bu durumda  $b-1=3$  serbestlik derecesi blokların etkisi için kullanılır ve bu da üçüncü bir muamele kontrastının etki karı tırıcı olarak seçilmesi gerektiğini göstermektedir (7,11). Etki karı tırıcı üçüncü kontrast önemsiz olarak seçilmesi gerektiği için, hangi kontrast çiftinin önemsiz olabileceğine dikkat edilmelidir. Tasarımda kullanılacak üçüncü etki karı tırıcı kontrast Tablo 5’teki gibi elde edilebilir (7).

**Tablo 5.** Dört boyutlu 4 blok içeren  $2^4$  deney, etki karı tırıcılar ABCD, ABC, D

MK	0000	0001	0010	0011	0100	0101	0110	0111
ABCD	1	-1	-1	1	-1	1	1	-1
ABC	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1
MK	1000	1001	1010	1011	1100	1101	1110	1111
ABCD	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1
ABC	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1

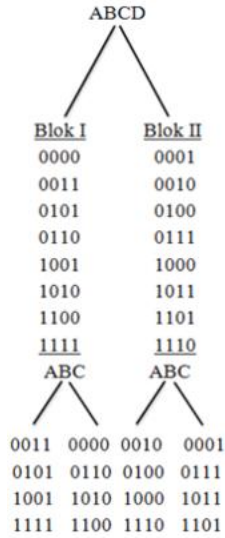
MK: Muamele Kombinasyonları

Tablo 5’ten yola çıkarak elde edilen iki kontrast ve muamele kombinasyonları Tablo 6’da gösterilmiştir (7).

**Tablo 6.** İki kontrast ve muamele kombinasyonları

Blok	Kontrast Katsayıları (ABCD, ABC)	Muamele Kombinasyonları (MK)			
I	(-1, -1)	0001	0111	1011	1101
II	(-1, 1)	0010	0100	1000	1110
III	(1, -1)	0000	0110	1010	1100
IV	(1, 1)	0011	0101	1001	1111

Muamele kombinasyonları ABCD kontrastına göre 8 boyutlu 2 bloğa ayrılmıştır. Daha sonra bu bloklar da ABC kontrastına göre 4 boyutlu 2 bloğa ayrılmıştır. Böylece  $k=4$  boyutlu  $b=4$  blok,  $(ABCD, ABC) = (-1, -1)$  veya  $(-1, 1)$  veya  $(1, -1)$  veya  $(1, 1)$  katsayı çiftleriyle belirlenir. Bu çift etki karı tırıcıya ait çizelge ekil 2’de gösterilmiştir (7). Tasarımdaki bloklar incelendiğinde, I. ve IV. bloklardaki muamele kombinasyonlarının hepsinin son basamaklarının 1’e, II. ve III. bloklardaki muamele kombinasyonlarının son basamaklarının ise 0’a eşit oldu u görülmektedir. Bu sonuç Tablo 6’da gösterilen ABCD ve ABC kontrastlarının katsayılarının birbiri ile çarpılması ile elde edilebilir  $[(ABCD)(ABC) = A^2 B^2 C^2 D = D \pmod{2}]$ .



**ekil 2.** Çift etki karı rımı

Bu yöntemle, her bir blokta tam olarak  $2^{k-p}$  muamelenin olduğu,  $2^p$  blok sayısında ( $p < k$ ) etki karı rımlı  $2^k$  faktöriyel tasarıma genelle tirilebilir (7,8,11). Tablo 7’de  $2^k$  faktöriyel tasarım için önerilen bloklama düzenleri verilmiştir (8).

**Tablo 7.**  $2^k$  faktöriyel tasarım için önerilen bloklama düzenleri

Faktör Sayısı $k$	Blok Sayısı $2^p$	Blok Büyüklüğü $2^{k-p}$	Blok Oluşturmak İçin Seçilen Etkiler	Bloklarla Etki Karı rımlı Etkiler
3	2	4	ABC	ABC
			AB, AC	AB, AC, BC
4	2	8	ABCD	ABCD
			ABC, ACD	ABC, ACD, BD
5	2	16	AB, BC, CD	AB, BC, CD, AC, BD, AD, ABCD
			ABCDE	ABCDE
6	2	32	ABC, CDE	ABC, CDE, ABDE
			ABE, BCE, CDE	ABE, BCE, CDE, AC, ABCD, BD, AD
7	2	64	AB, AC, CD, DE	2 ve 4 faktörlü etkileşimlerin tümü (15 etki)
			ABCDEF	ABCDEF
8	2	128	ABCF, CDEF	ABCF, CDEF, ABDE
			ABEF, ACBD, ACE	ABEF, ACBD, ACE, BCF, BDE, CDEF, ADF
9	2	256	ABF, ACF, BDF, DEF	ABE, ACF, BDF, DEF, BC, ABCD, ABDE, AD
			ACDE, CE, BCDEF, ABCEF, AEF, BE	2, 4 ve 6 faktörlü etkileşimlerin tümü (31 etki)
10	2	512	AB, BC, CD, DE, EF	ABC, DEF, AFG, ABCDEF, BCFG, ADEG, BCDEG
			ABCDFG	ABCDFG, CDEFG, ABDE
11	2	1024	ABC, DEF, AFG	ABC, DEF, AFG, ABCDEF, BCFG, ADEG, BCDEG
			ABCD, EFG, CDE, ADG, ABCDEFG, ABE, BCG, CDFG, ADEF, ACEG, ABFG, BCEF, BDEG, ACF, BDF	2, 4 ve 6 faktörlü etkileşimlerin tümü (63 etki)
12	2	2048	ABG, BCG, CDG, DEG, EFG	ABG, BCG, CDG, DEG, EFG, AC, BD, CE, DF, AE, BE, ABCD, ABDE, ABEF, BCDE, BCEF, CDEF, ABCDEFG, ADG, ACDEG, ACEFG, ABDFG, ABCEG, BEG, BDEFG, CFG, ADEF, ACDF, ABCF, AFG
			AB, BC, CD, DE, EF, FG	2, 4 ve 6 faktörlü etkileşimlerin tümü (63 etki)

### 3. Migren hastaları ile ilgili hipotetik bir uygulama

Migren, ço unlukla ataklar halinde gelen, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde görülebilen ve sık rastlanan bir ba a rısı tipidir. Yeti kin bir bireyde ba a rısı atakları 4 saatten 72 saate kadar de i en uzunluklarda olabilir. Ayrıca migrende a rıyla birlikte, bulantı, kusma, karın a rısı, ishal, 11 a ve sese a rı duyarlılık gibi belirtiler de ortaya çıkabilir.

Migrenin, auralı ve aurasız olmak üzere ba lıca iki tipi vardır. Auralı migrende, prodrom dönemin ardından ve ba a rısından önce ço unlukla aura safhası (ba langıç belirtileri) görülebilir. Bu safhada genellikle homonim

görsel bozukluklar (yanıp sönen ık parlamaları, parlak zigzag/kırık çizgiler vb. görsel halüsinasyonlar, görsel algılama kusurları), tek taraflı uyu ma veya karıncalanmalarla ekilenen somatosensoriyel semptomlar (el-kol ve aynı yüz ve dil yarımında geli en uyu ukluk, karıncalanma veya i nelenme hissi vb.), tek taraflı pareziler ve kelime bulma güçlü ü veya afaziyi andıran konu ma bozuklukları belirmektedir. Aurasız migrende ise yukarıdaki öncü belirtiler bulunmaz. Ba a rısına e lik eden di er belirtiler ise her iki tipte de görülebilir (14,15). A a rıda verilen hipotetik örnekte, aurasız migren ikayeti olan ve a rı süresi 4 ile 10 saat arasında de i en hastalarda, ba a rısı ba ladıktan hemen sonra uygulanan dört farklı müdahale tipinin a rı süresi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu müdahalelerden ilki, a rının geçmesinde etkisi olan, ortamın aydınlık veya karanlık olması durumu, ikincisi sadece aspirin içerikli nonsteroid ilaç alıp almadı 1, üçüncüsü sadece asetaminofen içerikli nonsteroid ilaç alıp almadı 1 ve sonuncusu da sadece kafein içerikli nonsteroid ilaç alıp almadı ıdır. Deney, gönüllülük esasına göre düzenlenen Faz I tipi klinik çalı ma olarak dü ünülmü tür ve deneyin amacı, ata 1 ba lamı ki ilerinin ba a rısını en kısa sürede iyile tirmektir.

Tablo 8’de gösterilen veriler, farklı müdahalelerin a rının geçme süresi üzerindeki etkilerini inceleyen migren deneyine ait sonuçları göstermektedir ve bu sonuçlar her bir ki inin iki kez geçirdi i atak sonrasında, atakların sürelerinin ortalamasıdır. Atak süresini daha hassas belirleyebilmek için 2 ata ın ortalaması kullanılmıştır. Tablo 8’de yer alan veriler, literatür bilgisine dayalı olarak rasgele üretilmiştir. Rasgele sayıların üretilmesi ve veri analizi SPSS 18 programında yapılmıştır.

**Tablo 8.** Migren deneyi verisi (ABCD etki karı rıcısı)

Blok I		Blok II	
MK*	Sonuç (saat)	MK	Sonuç (saat)
0000	9	0001	6
0011	4	0010	7
0101	5	0100	7
0110	5.5	0111	2.5
1001	5.5	1000	8
1010	6.5	1011	3.5
1100	6.5	1101	3
1111	2	1110	5

MK: Muamele kombinasyonu

Deneyde, her biri iki seviyeli olmak üzere dört muamele faktörü bulunmaktadır. Faktör A ortamdaki 1 ık (aydınlık=0 ve karanlık=1); faktör B, faktör C ve faktör D ise sırasıyla sadece aspirin içerikli, sadece asetaminofen içerikli ve sadece kafein içerikli nonsteroid ilaçlar (almayan=0 ve alan=1)’dir. Her bir muamele kombinasyonu tek bir denek üzerinde denenmiştir. Bu dört faktör kullanılarak elde edilecek 16 kontrasta ait açıklamalar a a rıda verilmiştir:

C<sub>0000</sub>: Aydınlık ortamda bulunan ve hiçbir ilacı almayan 1 ki i

C<sub>0001</sub>: Aydınlık ortamda bulunan ve sadece kafein içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i

C<sub>0010</sub>: Aydınlık ortamda bulunan ve sadece asetaminofen içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i

$C_{0011}$ : Aydınlık ortamda bulunan ve asetaminofen içerikli +kafein içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{0100}$ : Aydınlık ortamda bulunan ve sadece aspirin içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{0101}$ : Aydınlık ortamda bulunan ve aspirin içerikli+kafein içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{0110}$ : Aydınlık ortamda bulunan ve aspirin içerikli +asetaminofen içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{0111}$ : Aydınlık ortamda bulunan ve her üç ilacı da alan 1 ki i  
 $C_{1000}$ : Karanlık ortamda bulunan ve hiçbir ilacı almayan 1 ki i  
 $C_{1001}$ : Karanlık ortamda bulunan ve sadece kafein içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{1010}$ : Karanlık ortamda bulunan ve sadece asetaminofen içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{1011}$ : Karanlık ortamda bulunan ve asetaminofen içerikli +kafein içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{1100}$ : Karanlık ortamda bulunan ve sadece aspirin içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{1101}$ : Karanlık ortamda bulunan ve aspirin içerikli+kafein içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{1110}$ : Karanlık ortamda bulunan ve aspirin içerikli+asetaminofen içerikli nonsteroid ilacı alan 1 ki i  
 $C_{1111}$ : Karanlık ortamda bulunan ve her üç ilacı da alan 1 ki i.

## BULGULAR

Bu deney, boyutu  $k=8$  olan  $b=2$  blo a bölünmü ,  $2^4=16$  muamele kombinasyonuna (MK) sahip tek-tekrarlı bir deney olarak dü ünüldü ünden, bir muamele kontrastı etki karı tırıcı olmak zorundadır. Dört faktör etkile imi en az ilgilenilen ölçüm oldu u için,  $ABCD$  kontrastı etki karı tırıcı olarak belirlenmi tir.  $ABCD$  kontrastı Tablo 9’da gösterilmi tir.

**Tablo 9.** Model kontrastları

MK	0000	0001	0010	0011	0100	0101	0110	0111
$Y_{ijkl}$	9	6	7	4	7	5	5.5	2.5
$A$	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
$B$	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1
$C$	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1
$BC$	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
$ABCD$	1	-1	-1	1	-1	1	1	-1

MK	1000	1001	1010	1011	1100	1101	1110	1111
$Y_{ijkl}$	8	5.5	6.5	3.5	6.5	3	5	2
$A$	1	1	1	1	1	1	1	1
$B$	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1
$C$	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1
$BC$	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
$ABCD$	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1

MK: Muamele kombinasyonu

İlgili tablo incelendi inde +1’e kar ılık gelen muamele kombinasyonlarının Blok I’de, -1’e kar ılık gelenlerin ise Blok II’de yer aldı ı görülmektedir. Di er bütün faktöriyel kontrastlar  $ABCD$ ’ye ortogondadır, bu nedenle hepsi tahmin edilebilir.  $A$  a ıda  $A$  ve  $BC$  kontrastları için kareler toplamlarının elde edilmesi gösterilmi tir (E itlik 3-6).  $A$  kontrastının en küçük kareler tahmin edicisi

$$\bar{y}_{..1.} - \bar{y}_{..0.} = \frac{1}{8} \sum c_{ijkl} y_{ijkl}$$

dir. Kontrast katsayıları veri de erleri ile çarpılırsa;  $A$  için:

$$\frac{1}{8} (c_{ijkl} y_{ijkl}) = \frac{1}{8} [9(-1)+6(-1)+\dots+2.5(-1)+8(1)+5.5(1)+\dots+2(1)] = -0.75 \quad [3]$$

olur. Benzer ekilde, e er  $BC$  kontrastı yukarıda gösterildi i gibi aynı  $v/2$  bölüniyle bölünürse, kontrast tahmini;  $BC$  için:

$$\frac{1}{8} (c_{ijkl} y_{ijkl}) = \frac{1}{8} (y_{..00.} - y_{..01.} - y_{..10.} + y_{..11.}) = \frac{1}{8} [9(1)+6(1)+7(1)+\dots+2.5(1)+8(1)+5.5(1)+\dots+2(1)] = 0.125 \quad [4]$$

dir. “ $A$  faktörünün ana etkisi önemsizdir” hipotezinin testi için kareler toplamı;

$$ss_A = \frac{\left(\frac{1}{8} \sum c_{ijkl} y_{ijkl}\right)^2}{\sum \left(\frac{1}{8} c_{ijkl}\right)^2} = \frac{(-0.75)^2}{\frac{16}{64}} = 2.25 \quad [5]$$

dir. Benzer ekilde, “ $B$  ve  $C$  arasındaki etkile im önemsizdir” hipotezinin testi için kareler toplamı;

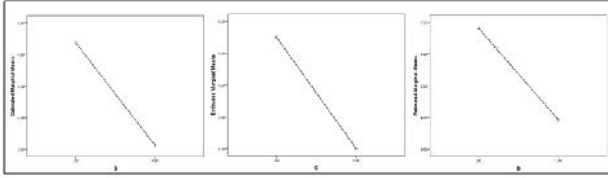
$$ss_{BC} = \frac{(0.125)^2}{\frac{16}{64}} = 0.0625 \quad [6]$$

dir. Benzer hesaplamalar modelde yer alan tüm etkiler için yapıldı ında varyans analizi tablosu Tablo 10’deki gibi elde edilir.

**Tablo 10.** Migren deneyi için varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	P
Blok ( $ABCD$ )	1	0.250	0.250	---
$A$	1	2.250	2.250	0.205
$B$	1	10.563	10.563	<b>0.097</b>
$C$	1	12.250	12.250	<b>0.090</b>
$D$	1	33.063	33.063	<b>0.055</b>
$AB$	1	0.063	0.063	0.705
$AC$	1	0.250	0.250	0.500
$AD$	1	0.063	0.063	0.705
$BC$	1	0.063	0.063	0.705
$BD$	1	0	0	1.000
$CD$	1	0.063	0.063	0.705
$ABC$	1	0.063	0.063	0.705
$ABD$	1	0.250	0.250	0.500
$ACD$	1	0.063	0.063	0.705
$BCD$	1	0	0	1.000
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>2.250</b>	<b>2.250</b>	<b>0.205</b>

Tablo 10 incelendi inde  $ABCD$  etkile iminin model hatası olarak kullanıldı ı ve di er ikili veya üçlü etkile imlerin anlamlı olmadığı belirlenmi tir. + faktörün esas etkileri incelendi inde ise  $B$ ,  $C$  ve  $D$  faktörlerine ait anlamlılık düzeylerinin %5’e yakın oldu u ancak %5’ten büyük oldu u için yine istatistiksel olarak anlamlı kabul edilemeyece i söylenebilir. Bu 3 faktörün esas etkilerinin grafi i ekil 3’te topluca verilmi tir.



**ekil 3.** B, C ve D faktörlerinin esas etkileri

ekil 3 incelendi inde B, C ve D faktörlerinin 1 kodlu seviyelerinde yani ilaç alındı ı durumda ba a rısının geçme süresi kısalmaktadır. Ancak geçme süresindeki azalma miktarı istatistiki olarak anlamlı bulunmamı tır. Bunun yanı sıra bir ilacı alıp almamanın etkisi, di er bir ilacı alıp almamaya ba lı olarak de i memektedir. Yani ilaçların birlikte kullanımının sonuçlar üzerinde farklı bir etkisi ortaya çıkmamaktadır.

### TARTI MA VE SONUÇ

Birçok faktör etkisini aynı anda incelemenin yanı sıra bu faktörlerin birbirleri ile olan etkile imlerini de görebilmek için faktöriyel deney tasarımları oldukça kullanı lı tasarımlardır (7,8,12). Ancak sa lık alanı ara tırmalarında ve özellikle az denekle çalı mak zorunlulu u olan ilaç denemelerinde denek sayısı önemli bir sorun olarak kar ımıza çıkar. Bu sorun ise faktöriyel denemelerin yapılabilmesi için önemli bir engeldir. Bu ko ullarda faktöriyel modellerden maksimum yararlanabilmek için muamele kombinasyonlarında tek tekrarın yani tek bir dene in kullanıldı ı tek tekrarlı faktöriyel denemeler önerilmi tir. Bu denemelerde modelin bir hata teriminin olması için en yüksek dereceli etkile imden ba lamak üzere önemli olmayan etkiyi belirlemek ve onu hata olarak kabul etmek gerekir. Bu alı mada söz konusu deney tiplerinden birisi dikkate alınarak bu tip denemelerin az sayıda denek içeren sa lık ara tırmalarında kullanımını örneklendirmek amaçlanmı tır. Ayrıca faktöriyel denemelerin sa lık ara tırmalarında kullanımını yaygın de ildir. Bunun e itli nedenleri olabilir ancak en önemli nedeni bu tip denemelerin kullanımı ve yorumu ileri düzey istatistik bilgisi gerektirmesidir. Ancak kullanımını sonucunda da ara tırmacılar çok sayıda bilgiye daha kısa sürede ve daha do ru bir ekilde ula mı olur. Bu nedenle ara tırmaların planlama a masında söz konusu denemelerin kullanılıp kullanılmayaca ı belirlenmelidir.

### KAYNAKLAR

- 1 Festing MF. Principles: The need for better experimental design. Trends in Pharmacological Sciences. 2003; 24(7): 341-5.
- 2 Mee R. A Comprehensive Guide to Factorial Two-Level Experimentation. New York: Springer-Verlag; 2009.
- 3 Özdamar K. Deneyler. Bir AA, editör. Sosyal Bilimlerde Ara tırma Yöntemleri. Eski ehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları No: 1081; 1999.
- 4 Karakoç Ö. Deneylerin faktöriyel tasarımı [Yüksek Lisans tezi]. stanbul: Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2006.

- 5 Byar DP, Piantadosi S. Factorial Designs for Randomized Clinical Trials. Cancer Treatment Reports. 1985; 69(10): 1055-63.
- 6 Byar DP, Herzberg AM, Tan WY. Incomplete Factorial Designs for Randomized Clinical Trials. Statistics in Medicine. 1993; 12(17): 1629-41.
- 7 Dean AM, Voss DT. The Design and Analysis of Experiments. New York: Springer Verlag; 1999.
- 8 Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 2001.
- 9 Shaw R, Festing MFW, Peers I, Furlong L. Use of Factorial Designs to Optimize Animal Experiments and Reduce Animal Use. ILAR Journal. 2002; 43(4): 223-32.
- 10 Montgomery DC, Runger GC. Applied Statistics and Probability for Engineers. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 2010.
- 11 Oehlert GW. A First Course in Design and Analysis of Experiments. New York: W.H. Freeman; 2000.
- 12 Dey A. Factorial designs. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics. 2011; 3(6): 577-81.
- 13 Cochran WG, Cox GM. Experimental Designs. 2nd ed. United States: Wiley; 1957.
- 14 Siva A. Migren. Ü Cerrahpa a Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri Ba , Boyun, Bel A rıları Sempozyum Dizisi. 2002; 30: 39-50.
- 15 w-h-a.org [Internet]. London: World Headache Alliance (WHA); [cited 2013]. Available from: [http://www.w-h-a.org/assets/0/E0E0E230-E5CC-D51C-5D382D5DEFA369DA\\_document/What\\_is\\_migraine.pdf](http://www.w-h-a.org/assets/0/E0E0E230-E5CC-D51C-5D382D5DEFA369DA_document/What_is_migraine.pdf).