

## Derleme

# Deneyisel Araştırmalarda Latin Kare Deneme Düzenlerinin Kullanımı

## Use of Latin Square Designs in Experimental Research

Didem DERİCİ YILDIRIM<sup>1</sup>, Bahar TAŞDELEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin

### Özet

Deneyisel araştırmalarda, sonuç değişkenindeki değişimi en az hata ile gözleyebilmek için, deneme materyalinde varyasyona sebep olabilecek diğer bütün faktörlerin kontrol altında tutulması gerekir. Eğer gerekliyse bloklama yapılmalı veya sonucu etkileyen değişkenler kovaryant olarak modele dahil edilmelidir. Bir klinik denemede veya bir hayvan deneyinde, varyasyona sebep olan faktörleri dikkate alarak, en az örnek genişliğiyle tedavi veya uygulama etkisini incelemek için geliştirilmiş deney tasarımları mevcuttur. Latin kare denemeler de bu yöntemlerden sadece biri olmakla birlikte, dikkatle uygulanması gerektiğinden özel bir deney tasarımıdır. Test edilecek tedavi sayısının homojenliği bozan faktörlerin kategori sayısına eşit olması bu deney tasarımının ön koşuludur. Bu koşulun sağlanamadığı ve varyasyona sebep olan faktör sayısının ikiden fazla olduğu durumlar için geliştirilmiş türleri mevcuttur. Bu derlemede Latin kare deneme düzenlerinin, deneyisel araştırmalarda nasıl ve hangi amaçlarla kullanıldığının açıklanması amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** deneme düzenleri; latin kare deneme düzeni; greko kare deneme düzeni; tekrarlı latin kare deneme düzeni

### Abstract

All the factors that may cause variation in experimental material in experimental research should be kept under control to monitor the change in last variables with least error. If necessary, blocking should be made or the variables influencing the results should be included to the model as covariate. Advanced experimental designs are available to investigate the influence of a therapy or an implementation with the least sample size, considering the factors causing variations in a clinical trials or animal experiments. Latin square experimental design is only one of these methods, but it is a special experimental design requiring special care for implementation. The prerequisite of this experimental design is the equavalency of the factors disrupting the homogeneity of the number of treatments under examination to the number of categories. Advanced type designs are available for the situations in which these requirements are not fulfilled and the number of factors causing variation are more than two. In this review, it is aimed to explain implementations of Latin Square trial designs and to define the purposes behind this applications in experimental research.

**Keywords:** experimental designs; latin square designs; greco latin square designs; replicated latin square designs

\*XIII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi (12-14 Eylül 2011, Ankara)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2012;5(2):1-6

Geliş tarihi : 18.12.2012

Kabul tarihi : 01.04.2013

Yazışma adresi : Arş. Gör. Didem DERİCİ YILDIRIM, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 33343, Mersin

Tel : 324 3610001/1032

Faks : 324 3412400

E-posta : didemderici@hotmail.com

## Giriş

Bir deneme planlanırken temel amaç, üzerinde durulan değişkene etkisi olabilecek diğer faktörleri kontrol altında tutarak deneme hatasını minimuma indirmek ve böylece esas faktörün etkisini gözleyebilmektir. Hatanın minimum olabilmesi için deneme materyalinin homojen olması gerekmektedir. Tamamen homojen bir deneme materyaline ulaşmak çoğu zaman mümkün olmadığından bloklama yapmak gerekmektedir. Bloklama, sonuç değişkenini etkilemesine rağmen araştırmacının ilgilenmediği faktörleri dikkate almak amacıyla yapılmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan pek çok araştırmada, deney ve kontrol grupları karşılaştırılırken cinsiyet ve yaş bakımından benzer gruplar olmasına dikkat edilir. Aksi takdirde esas faktörün sonuca etkisi araştırılırken hatalı sonuçlar elde edilir. Bunun yanı sıra, rastgele seçilmiş olan hastaların benzer özellikte olmaması hastalar arasında varyasyona sebep olur. Çoğu kez varyasyona sebep olan faktör sayısı birden fazladır. Bu durumda bloklamanın tüm faktörler dikkate alınarak yapılması gerekir.

Bloklama yapılan deneme düzenlerinden biri olan Latin kare deneme düzeni, tedavi (uygulama) gibi üçüncü bir faktörün etkisi araştırılırken diğer iki faktörü kontrol altında tutmak amacıyla 1925 yılında Fisher tarafından geliştirilmiştir (1). Latin kare deneme düzenleri satır sütun dizaynları ya da heterojenliğin iki yönlü elimine edildiği dizayn olarak da adlandırılabilir (2). Bu deneme düzeninde her satır ve her sütunda her tedavi ancak bir kere gözlenebilir ve satır, sütun ve tedavi sayısı birbirine eşittir. Bu nedenle kare deneme düzeni olarak adlandırılmaktadır.

Latin kare deneme düzenleri tarım denemelerinde geçmiştiren bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır. Laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı denemelerde ise daha az hayvanla maksimum etkiyi gözleyebilmek amacıyla tercih edilen deneme düzenleridir.

Latin kare deneme düzenlerinin uygulandığı klinik denemelerde, birinci blok faktör bireysel farklılıklardan kaynaklı değişimleri elimine edebilmek için genellikle bireyler iken, ikinci blok faktör tedavi ya da uygulamanın yapıldığı zaman periyotları olarak alınmaktadır (3,4). Yapılan çalışmalarda ilaçların etkinliği araştırılırken bireysel özellikler, zaman ve uygulayan hekimin etkisi dikkate alınmadığı zaman tedavinin etkin olup olmadığı doğru şekilde ortaya konulamamaktadır.

Latin kare deneme düzenlerinin özel bir hali çapraz geçişli (cross-over) deneme düzenleridir. Her iki deneme düzeninde de test birimleri ya da hastalar arasındaki değişimi elimine etmek için test ya da tedavi her birime uygulanır. Muamele sayısı iki olduğu durumda Latin kare deneme düzenleri tekrarlanarak çapraz geçişli deneme düzeni elde edilebilir. Buna ilaveten Latin kare deneme düzeninde, çapraz geçişli denemelerde olduğu gibi iki tedavi arasındaki tedavisiz dönem (arınma dönemi) yoktur (5).

Bu derlemede, özellikle deneysel araştırmalarda deneme materyalinde varyasyona sebep olan faktörleri de dikkate alırken, aynı zamanda daha az denek ile

çalışılmasına olanak sağlayan Latin kare deneme düzenlerinin hangi durumlarda ve nasıl kullanıldığının açıklanması amaçlanmıştır.

## Latin Kare Deneme Düzeni

Test birimleri ya da hastalar arasındaki değişimi elimine etmek için, testin ya da tedavinin her birime uygulandığı deneme düzenidir. Latin kare deneme düzeni sonucu etkileyen iki faktörü aynı anda kontrol edebilmektedir. Bu faktörler genellikle satır ve sütun faktörü olarak adlandırılır. Tedavi sayısı ile kontrol altında tutulan faktörlerin seviye sayısı eşit olduğu için karesel yapıya sahip olan deneme düzeninde, her deneme her satır ve sütunda yalnız bir defa denetlenmektedir (3). Muamele sayısının dörtten az olması durumunda deneme düzeninin tekrarlanması önerilmektedir (3-5). Örnek bir Latin kare deneme düzeni Tablo 1'de verilmiştir. Burada, 4 hayvana (H1,H2,H3,H4) belirlenen 4 günde (G1,G2,G3,G4) bir ilacın 4 farklı dozu (A,B,C,D) verilmiş olup, dozlar arası farklılık değerlendirilmektedir. Bir başka örnek olarak, diyet tiplerinin yavru farelerin ağırlıkları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma verilebilir. Burada, birinci blok faktör genetik ve dölyatağından kaynaklı farklılıkları elimine etmek için farenin yavruları olarak alınırken, ikinci blok faktör doğum sırası olabilir (3).

Tablo 1'de verilen deneme düzenine ait varyans analizi sonucunda elde edilecek serbestlik dereceleri de Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Örnek bir 4x4 Latin kare deneme düzeni

		Sütunlar			
		G1	G2	G3	G4
Satırlar	H1	B	A	C	D
	H2	A	C	D	B
	H3	C	D	B	A
	H4	D	B	A	C

**Tablo 2.** 4x4 Standart Latin kare deneme düzenine ait varyasyon kaynakları ve serbestlik dereceleri

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi
Satır Faktörü	$r-1=3$
Sütun Faktörü	$c-1=3$
Tedavi	$t-1=3$
Hata	$(r*c-1)-[(r-1)+(c-1)+(t-1)]=15-[3+3+3]=6$
Genel	$r*c-1=15$

## Latin Kare Deneme Düzeni İçin Randomizasyon

Yanlılıktan kaçınmak, her grubun herhangi bir tedaviyi eşit olasılıkla almasını sağlamak ve değişkenliği kontrol etmek için randomizasyon şarttır. Özellikle hayvan deneylerinde sadece hayvanları rastgele

dağıtmak yeterli değildir, aynı zamanda kafesler, bölmeler ve yapılan ölçümler de rastgele olmalıdır. Latin kare deneme düzeninde her birey her tedaviyi aldığından aslında randomizasyon önemli değilmiş gibi görülebilir fakat başlangıçta bireylerin hangi tedavi ile başlayacağını belirlemek için kesinlikle randomizasyondan yararlanılmalıdır. Burada satır ve sütunların randomizasyonu söz konusudur. Tablo 1'deki 4x4 Latin kare deneme düzeni başlangıç alınacak olursa, öncelikle 1-4 arasında dört adet sayı üretilir. Rastgele üretilen sayılar 4, 2, 1, 3 şeklinde ise, satırlar bu numaralara göre dağıtılarak yeni Latin kare Tablo 3A'daki şekilde elde edilir. Daha sonra 1-4 arasında yeniden dört adet sayı üretilir (2,1,4,3) ve sütunlar bu numaralara göre dağıtılarak yeni Latin kare Tablo 3B'deki şekilde elde edilir (1,5).

**Tablo 3.** 4x4 Latin kare deneme düzeni randomizasyonu. A: Satır randomizasyonu, B: Sütun randomizasyonu

A (Satır randomizasyonu)					
		Sütunlar			
		G1	G2	G3	G4
Satırlar	H1	D	B	A	C
	H2	A	C	D	B
	H3	B	A	C	D
	H4	C	D	B	A

  

B (Sütun randomizasyonu)					
		Sütunlar			
		G1	G2	G3	G4
Satırlar	H1	B	D	C	A
	H2	C	A	B	D
	H3	A	B	D	C
	H4	D	C	A	B

## Uygulama

Yeni doğan bebeklerde kullanılan dört farklı mama türünü (A,B,C,D), zamanın da etkisini göz önüne alarak karşılaştırmak amacıyla bir çalışma düzenlenmiştir. İlgilenilen değişken bebeklerin bir günde ons cinsinden aldıkları ortalama ağırlıktır (6). Bu tarz bir çalışma düzenlerken blok faktörlerinin etkisini doğru saptayabilmek için çalışmaya alınan bebeklerin ay, cinsiyet, doğum şekli ve kaçınıcı bebek olduğu vb. özellikler bakımından benzer olması gerekmektedir. Bu çalışmaya ait 4x4 Latin kare deneme düzeni Tablo 4'de ve varyans analizi sonuçları Tablo 5'de verilmiştir (6).

Analiz sonucunda, bebeklerin bir günde aldıkları ons değerleri bakımından mamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.698). Bu arada anlamlı etkisinden (p=0.012) dolayı, modele

**Tablo 4.** Mama türlerinin ağırlık (ons) üzerine etkisinin değerlendirildiği 4x4 Latin kare deneme düzeni

Bebek	Hafta			
	1	2	3	4
1	0.40 (B)	1.11 (C)	1.16 (D)	0.88 (A)
2	0.20 (C)	1.04 (D)	0.57 (A)	0.80 (B)
3	1.14 (A)	1.11 (B)	1.32 (C)	1.38 (D)
4	1.08 (D)	1.34 (A)	1.73 (B)	1.55 (C)

**Tablo 5.** Bebeklerin ağırlığı üzerine mama türlerinin etkisinin değerlendirildiği Latin kare deneme düzenine ait varyans analizi sonuçları

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F	p
Satır Faktörü	3	0.480	9.210	0.012
Sütun Faktörü	3	0.214	4.105	0.067
Mamalar	3	0.026	0.496	0.698
Hata	6			
Genel	15			

bebekler arası farklılığında dahil edilerek kontrol altında tutulmasının sonuçlar açısından önemli olduğu görülmektedir.

## Tekrarlı Latin Kare Deneme Düzeni

Tedavi (uygulama) sayısının az olduğu Latin kare deneme düzeninde varyans analizinin hata serbestlik derecesinin küçük olmasına bağlı olarak, tedaviler arasında anlamlı bir fark olmasına rağmen sonuç anlamsızmış gibi çıkabilir. Bu durumda muameleler arasında var olan farklılıkları tespit edebilmek için Latin karelerin tekrarlanması gerekmektedir. Deneme tekrarı dört farklı şekilde yapılabilmektedir (7-9):

**1. Tip Tekrar:** Satırları bireyleri ve sütunlar tedavinin verildiği zamanları göstermek üzere, üç muamelenin uygulandığı tek bir Latin düzeni yeterli olmayacaktır. Aynı bireyler ve aynı tedavi zamanları kullanılarak her defasında farklı tedavi (uygulama) randomizasyonu ile deneme tekrarlanabiliyorsa 1. tip tekrarlı Latin kare deneme düzeni uygulanmış olur. Deneme modeline  $\rho_1$  tekrar (Latin kare) etkisi dahil edilerek kontrol altında tutulmaya çalışılır. Böyle bir denemenin dizaynı Tablo 6'da ve modeli eşitlik 2'de verilmiştir (8). Burada, mü genel ortalamayı, alfa satır etkisini, beta sütun etkisini, gama tedavi etkisini göstermektedir.

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \rho_l + \epsilon_{ijkl} \text{ Eşitlik [2]}$$

**2. Tip Tekrar:** Her bir tekrarda yeni deneklerin aynı sütunlarda denenmesi gerektiği durumda tercih

edilir. Özellikle laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı Latin kare deneme düzeninde her tekrardan sonra hayvanların öldürülmesi (sacrificed) söz konusu ise 1. tip tekrarın uygulanması mümkün değildir. Bu durumda, her bir tekrarda bireyler değiştiğinden satır etkisi tekrar etkisinin içine geçmiştir ve modelde  $\alpha_{i(0)}$  olarak gösterilmektedir. Denemenin dizaynı Tablo 6'da ve modeli eşitlik [3]'te verilmiştir (8).

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_{i(0)} + \beta_j + \gamma_k + \rho_l + \varepsilon_{ijkl} \text{ Eşitlik [3]}$$

**3. Tip Tekrar:** Her bir tekrarda aynı satır ve yeni sütunların kullanıldığı Latin kare deneme düzenidir.

Sütun sayısı tedavi (uygulama) sayısından katları kadar fazla olduğu durumda, Latin kare denemesi yapabilmek ve bunu az sayıda denekle gerçekleştirebilmek için uygun bir deneme düzenidir. Her bir tekrarda tedavinin uygulandığı zamanlar değiştiğinden zaman etkisi ile tekrar etkisi iç içe geçmiştir ve bu etki modelde  $\beta_{j(0)}$  olarak gösterilmektedir. Denemenin dizaynı Tablo 6'da ve modeli eşitlik 4'de verilmiştir (8).

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(0)} + \gamma_k + \rho_l + \varepsilon_{ijkl} \text{ Eşitlik [4]}$$

**4. Tip Tekrar:** Tekrarlar sadece deneme hatasının serbestlik derecesini arttırmak amacıyla yapılmamış

**Tablo 6.** Tekrarlı Latin kare deneme tipleri

	1	2	3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

**1. Tekrar**

**1. Tip Tekrar**

	1	2	3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

**1. Tekrar**

	4	5	6
1	C	B	A
2	B	A	C
3	A	C	B

**2. Tekrar**

	7	8	9
1	B	A	C
2	A	C	B
3	C	B	A

**3. Tekrar**

**3. Tip Tekrar**

	1	2	3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

**2. Tip Tekrar**

	1	2	3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

**1. Tekrar**

**2. Tekrar**

**3. Tekrar**

**4. Tip Tekrar**

olabilir. Kareler (tekrarlar) başka bir blok faktörünün düzeyleri şeklinde olabilir. Her bir tekrarın belirli bir özellik bakımından farklı hasta gruplarını temsil ettiği ve bu özelliğin kontrol altında tutularak üç muamelenin üç tedavi zamanında denendiği denemeler de söz konusudur. Bu tip tekrarlı Latin kare düzeni, her bir tekrarda yeni satır ve yeni sütunların kullanıldığı 2. ve 3. tip tekrarın karışımı şeklindeki bir deneme düzenidir. Bireyler ve tedavi zamanları her bir tekrar için farklı olduğundan satır ve sütun etkisi, tedavi etkisi ile iç içe geçmiştir. Deneme modeli eşitlik 5'de verilmiştir (8).

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_{i(0)} + \beta_{j(0)} + \gamma_k + \rho_l + \varepsilon_{ijkl} \text{ Eşitlik [5]}$$

Burada amaç sadece hata serbestlik derecesini arttırmak olmayabilir. Kareler hem sütun değişkeni hem de tedavi değişkeni ile çaprazlandığından modele iki etkileşimin de eklenmesi gerekmektedir. Satır faktörü ile kareler faktörü tamamiyle çaprazlanmadığından satır faktörünün düzeyleri kareler faktörü ile iç içe geçmiştir. Modeli eşitlik [6]'da verilmiştir (10,11). Burada,  $\beta_{\phi_{jm}}$  ve  $\gamma_{\phi_k}$  sütun kare ve tedavi kare etkileşimini göstermektedir.

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_{i(m)} + \beta_j + \gamma_k + \phi_m + \beta_{\phi_{jm}} + \gamma_{\phi_{km}} + \varepsilon_{ijkl} \text{ Eşitlik [6]}$$

Örneğin, Romatoid artrit tedavisi alan kadın hastaların depresyon derecelerine göre 4 gruba dağıtıldığı bir çalışmada, A: Plasebo, B: Antidepresan I, C: Antidep-

resan II, D: Duygu durum dengeleyici olmak üzere hastaların BECK depresyon skorları üzerine, duygu durum dengeleyici ve antidepresan ilaçlarının etkileri inceleniyor. İlaçlar standart dozda veriliyor ve tedavi sonunda değerlendirmeyi yapan hekim hangi hastanın hangi ilacı aldığını bilmiyor. Bireysel değişkenliği elimine etmek için her hasta her tedaviyi günün farklı zamanlarında alıyor. Böyle bir deneme düzeni Tablo 7'de verilmiştir.

### Greko Latin Kare Deneme Düzeni

**Tablo 7.** Romatoid artrit örneği için tekrarlı Latin kare deneme düzeni

Gruplar	Hasta No	Tedavi Sırası			
		1	2	3	4
Grup 1	1	16(C)	26(B)	13(A)	22(D)
	2	19(B)	23(C)	25(D)	16(A)
	3	16(A)	23(D)	30(B)	25(C)
	4	31(D)	18(A)	31(C)	24(B)
Grup 2	5	12(A)	26(C)	25(D)	27(B)
	6	31(D)	26(B)	20(A)	26(C)
	7	22(B)	17(A)	26(B)	29(D)
	8	39(C)	21(D)	21(C)	11(A)
Grup 3	9	19(B)	36(D)	29(C)	19(A)
	10	26(C)	20(A)	26(B)	56(D)
	11	61(D)	23(C)	11(A)	29(B)
	12	20(A)	28(B)	45(D)	30(C)
Grup 4	13	60(D)	25(A)	25(B)	33(C)
	14	25(A)	50(D)	23(C)	25(B)
	15	31(C)	16(B)	56(D)	26(A)
	16	15(B)	53(C)	25(A)	60(D)

Latin kare deneme düzenleri rastgele dağıtım engelleyen iki faktör olduğu durumda kullanılırken, üçüncü bir faktörün modele dahil olması durumunda Greko Latin kare deneme düzenleri kullanılır. Klinik denemelerde kullanım şekli, iki kısıtlayıcı faktörü kontrol altında tutarak, tedavi kombinasyonlarının anlamlılığını test etmek biçimindedir. Geleneksel olarak bir tedavi yöntemi Latin harfleri ile diğeri Yunan harfleri ile gösterildiğinden Greko Latin kare deneme düzeni olarak adlandırılır. Her bir Latin harfi Yunan harfi ile yalnızca bir kere görülebilir. Greko Latin kare deneme

dizaynına Ortogonal Latin kare de denilmektedir. İki Ortogonal Latin kare denemesi birleştirilerek elde edilir (12-14).

Greko Latin kare deneme modeli eşitlik [7]'de verilmiştir(15).

$$Y_{ijkm} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \omega_m + \epsilon_{ijkm} \quad \text{Eşitlik [7]}$$

Greko Latin Kare Deneme Düzeninin klinikte kullanımına örnek olarak kombine tedavi gerektiren hastalıklar alınabilir. Romatoid artrit hastalığının tedavisinde tek bir ilaç (nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ya da steroidler) tek başına etkili olmamaktadır. Erken ve kombine tedaviler ile hastalığın ilerlemesi önlenmektedir. 3 farklı romatoloji uzmanı tarafından 3 hastaya Romatoid artrit için kombine tedavi uygulanmıştır. Antienflatuvar ilaçlar (A, B, C) ve

**Tablo 8.** Kombine tedavi için Greko Latin kare deneme düzeni

Hastalar	Romatoloji Uzmanı		
	1	2	3
1	A $\alpha$	B $\beta$	C $\gamma$
2	B $\gamma$	C $\alpha$	A $\beta$
3	C $\beta$	A $\gamma$	B $\alpha$

steroidlerin ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) birlikte kullanıldığı bir Greko Latin Kare deneme düzeni Tablo 8'de verilmiştir (15).

Sonuç olarak, bütün bilimsel araştırmalarda olduğu gibi deneysel araştırmalarda da geçerli ve güvenilir sonuçlara ulaşabilmek için, en uygun örnek genişliği ile en uygun deneme düzeninin kullanılması önemli bir konudur. Bu konu özellikle hayvan deneyleri için özel bir hassasiyet gerektirmektedir. Mümkün olan en az denekle çalışmak, sadece maliyet ve zaman tasarrufu için değil aynı zamanda konunun etik yönü bakımından da önemlidir. Çoğu zaman planlama aşamasında bu tür sorunların önüne geçmek, güç analizi yaparak, homojen deneme materyali oluşturularak ve uygun deneme düzeni kullanarak mümkündür. Pek çok deneysel araştırmada homojenliği sağlamak için randomizasyon yapmak yeterliymiş gibi görünse de, varyasyona sebep olan başka faktörler de olabilir ve bu faktörler dikkate alınmadığında tedavinin etkinliğine dair sonuçlar yanıltıcı olacaktır. Sonuç değişkenindeki değişimi en az hata ile gözleyebilmek için, deneme materyalinde varyasyona sebep olabilecek diğer bütün faktörleri kontrol altında tutmak, eğer gerekliyse bloklama yapmak veya sonucu etkileyen değişkenleri kovaryant olarak modele dahil etmek gerekir(16-22).

**Kaynaklar**

1. Montgomery DC. The latin square design. In: Design and Analysis of Experiments, 7<sup>th</sup> Ed., USA: John Wiley&Sons Inc, 2009:138-48.
2. Hinkelmann K, Kempthorne O. Latin square type designs. In: Design and Analysis of Experiments: Introduction to Experimental Design, 1<sup>st</sup> Ed., Canada: John Wiley&Sons Inc, 1994:373-94.
3. Banks S. On Methods: Latin square experiments. *Journal of Advertising Research* 1965;5(3):37-46.
4. Shrikhande SS. Designs of two way elimination of heterogeneity. *Ann Math Statistic* 1951;22(2):235-47.
5. Kaps M, Lamberson W. Change over designs In: Biostatistics for Animal Science an Introductory Text, 2<sup>nd</sup> Ed., USACambridge, 2009:336-55.
6. Fleiss JL. Latin and greco latin squares. In: Design and Analysis of Clinical Experiments, 1<sup>st</sup> Ed., Canada: John Wiley&Sons Inc, 1999:241-63.
7. Brand Miller JC, Thomas M, Suan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S. Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. *The Journal of Nutrition* 2003;133(9):2627-32.
8. Quinn GP, Keough MJ. Latin square designs. Experimental Design and Data Analysis for Biologists, 1<sup>st</sup> Ed., United Kingdom: Cambridge University Press, 2002:292-98.
9. Chin R, Lee BY. Latin square. In: Principles and Practice of Clinical Trial Medicine, 2<sup>nd</sup> Ed., UK: Elsevier, 2008:101-4.
10. Monga E, Tardif S. Asymptotic optimality of a class of rank tests for replicated Latin-square designs. *The Canadian Journal of Statistics* 1999;27(1):41-52.
11. Mead R. Multiple Blocking Systems and Cross-over Designs: The Design of Experiments: Statistical Principles for Practical Application, Cambridge University Pres, New York, 1990:176-97.
12. Styan George PH, Bayer C, Chu KL. Some comments on Latin squares and on Graeco Latin squares, illustrated with postage stamps and old playing cards. *Stat Papers* 2009;50(4):917-41.
13. Mead R. Latin square designs and Latin rectangles. In: The Design of Experiments: Statistical Principles for Practical Application, 5<sup>th</sup> Ed., USA: Cambridge University Pres, 1994:177-81.
14. Mandl R. Orthogonal Latin squares: An application of experiment design to compiler testing. *Communications of the ACM* 1985;28(10):1054-58.
15. Bose RC, Shrikhande SS. On the falsity of Euler's conjecture about the non-existence of two orthogonal Latin squares of order  $4t+2$ . *Proc Nat Acad Sci* 1959;45(5):734-37.
16. Bose RC, Shrikhande SS. On the construction of sets of mutually orthogonal latin squares and the falsity of a conjecture of Euler. *Trans Amer Math Soc* 1960;95(2): 191-209.
17. Bose RC, Shrikhande SS, Parker ET. Further results on the construction of mutually orthogonal Latin squares and the falsity of Euler's conjecture. *Canadian J Mathematics* 1960;12(1):189-203.
18. Grant DA. The latin square principle in the design and analysis of psychological experiments. *Psychological Bulletin* 1948;45(5):427-42.
19. Denes J, Donald KA. Latin squares and their applications. (Book Review) Academic Pres, New York, 1974:574.
20. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcón GS, Aranow C, Bruce IN, Dooley MA, Fortin PR, Ginzler EM, Gladman DD, Hanly JG, Inanc M, Kalunian K, Khamashta M, Merrill JT, Nived O, Petri M, Ramsey-Goldman R, Sturfelt G, Urowitz M, Wallace DJ, Gordon C, Rahman A. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: A comparison of BILAG 2004 and the Flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis* 2011;70(63):54-9.
21. Puttick M, Schulzer M, Klinkhoff A. Reliability and reproducibility of fibromyalgic tenderness, measurement by electronic and mechanical dolorimeters. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1995;3(14):3-14.
22. Harding W, Csima A. A clinical evaluation of four hypnotic agents, using a Latin square design. *Canad Med Ass J* 1964;91(9):435-8.