

İki İşlem Üç Periyot Dual Dengeli Çapraz Tasarımların Nesne Düşüşlerine Sağlamlığının Değerlendirilmesi

Leyla YILMAZ*¹, Hülya BAYRAK, Fikri GÖKPINAR

¹Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara

(Alınış / Received: 25.02.2015, Kabul / Accepted: 17.09.2015, Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2016)

Anahtar Kelimeler

Çapraz tasarımlar
Nesne düşüşü
Sağlamlık
Bağılantısız tasarımlar
Dual dengeli tasarımlar

Özet: Çapraz tasarımlar, çeşitli işlemlerin karşılaştırılması amacıyla klinik ve medikal alanlarda sıkça kullanılan popüler tasarımlardır. Bu tasarımlarda, her bir deney birimine her bir farklı zaman periyodunda bir işlem uygulanır ve her periyot sonunda deneyin yanıtı alınır. Çapraz tasarımlarda denekler (nesnelere) çalışmayı işlem sırasını tamamlamadan bıraktığında yanlı sonuçlara, deneyin istatistiksel gücünde azalmaya, hatta tasarımın temel işlem karşılaştırmalarının yapılamadığı bağılantısız tasarıma dönüşmesi gibi oldukça ciddi sorunlara neden olabilir. Bu çalışmada, ilgilenilen işlem karşılaştırmalarının denek içi ölçümlerden elde edilen farklar kullanılarak tahminini mümkün kılan iki işlem üç periyot dual dengeli tasarımların son periyot nesne düşüşleri durumunda sağlamlıkları, *A* optimallik kriteri kullanılarak elde edilen performans ölçüleri ve bağılantısız tasarım üretme olasılıkları incelenerek değerlendirilmiştir.

Assessing the Robustness of Two Treatments Three Periods Dual Balanced Crossover Designs to Subject Dropout

Keywords

Crossover designs
Subject dropout
Robustness
Disconnected designs
Dual balanced designs

Abstract: Crossover designs are very popular designs which are frequently used in clinical and medical research to compare various treatments. In these designs, one treatment is given to each subject for each different time period and response of each subject is taken at the end of each period. When subjects withdraw from the study before they complete their treatment sequence it may cause rather serious problems such as biased results, decrease in the statistical power of study, even a conversion of the design to a disconnected design in which the basic treatment comparisons cannot be performed. In this study, the robustness of two treatments three periods dual balanced designs which enables the estimation of interested treatment comparisons using differences derived from within-subject measurements are evaluated by analyzing the performance measurements obtained by using *A* optimality criterion and the probability of generating a disconnected design.

1. Giriş

Çapraz tasarım, belirli sayıdaki deney biriminin her birine iki ya da daha fazla işlemin belirli sıra ile uygulandığı tekrarlanan ölçümlü bir tasarımdır. Bu tarz tasarımlarda genellikle, denekler arası farklılık denek içi farklılıktan daha büyüktür. Bu tasarımın en önemli avantajı; aynı deney biriminden ölçümlerin alınmasıyla yani; her bir deney biriminin kendi kontrolü olarak kullanılmasının sağlanmasıyla; işlemlerin denek içinde karşılaştırılmasına izin vererek deney birimlerinin farklılığından kaynaklanan hatayı ortadan kaldırması ve böylece işlem karşılaştırmalarının daha doğru, kesin ve tutarlı şekilde yapılmasına imkân vermesidir. Deney

biriminin az ve maliyetinin fazla olduğu çalışma alanlarında kullanılan bu tasarımın bir diğer önemli avantajı ise; her bir denekten tekrarlanan ölçümler alındığından, diğer tasarımlara göre aynı sayıdaki gözlem değerini daha az sayıda denek kullanarak elde edebildiği için, sınırlı sayıda denekle ekonomik kaynak kullanımı sağlamasıdır. Aynı deney biriminden takip eden periyotlarda ölçümler alınması, önceki periyotlarda uygulanan işlemin etkisinin takip eden periyotlarda sürmesi olarak tanımlanan aktarılmış işlem etkisi dezavantajını da beraberinde getirir. Bir periyotta bulunan aktarılmış etkinin varlığı o periyotta uygulanan işlemin etkisinin doğrudan ölçülmesini olanaksız hale getirir. Deney

birimine uygulanan işlemin etkisinin takip eden periyotlarda devam etmemesi, diğer bir deyişle aktarılmış etkinin bertarafı ve işlem uygulandıktan sonra deneğin hiç işlem almadığı ilk haline dönmesi için, deneğe hiçbir işlemin uygulanmadığı bir dinlenme periyodu verilir. Ancak dinlenme periyodunda da aktarılmış etkiler tamamen giderilemeyebilir. Bu yüzden aktarılmış etkiler ihmal edilmemeli ve izlenmelidir. Bu tasarımların bir diğer dezavantajı deney birimlerinin çalışmadan geri çekilme ihtimalinin yüksek ve tasarımların nesne kayıplarına karşı oldukça hassas olmasıdır. Low vd. [1] çapraz tasarımlarda %5-10 oranında düşmenin oldukça yaygın olduğunu, bazı alanlarda bu oranın %25'lere kadar yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Denemenin başlangıcında planlanan tasarım optimal olsa dahi, nesnelere kendi işlem sırasını tamamlamadan çalışmadan çekildiğinde işlem ve aktarılmış işlem etkileri karşılaştırmaları için elde edilen tahmin edicilerin kesinliği azalır. Hatta tasarım çalışmanın asıl amacı olan temel işlem karşılaştırmalarının yapılmadığı bağlantısız tasarıma bile dönüşebilir. Bu yüzden, planlanan tasarımın nesne düşüşüne karşı sağlamlığı tasarım seçim aşamasında dikkate alınmalıdır. Low vd. [1], Godolphin [2], Majumder vd. [3], Bose ve Bagchi [4], Zhao [5, 6, 7], Mathews ve Henderson [8] ve Zheng [9] farklı yaklaşımlarla çapraz tasarımlarda nesne kayıplarını incelemişlerdir.

İki işlemin karşılaştırılması için en yaygın kullanılan iki periyot iki sıralı standart AB/BA çapraz tasarımında etki karışımları yüzünden aktarılmış işlem etkisinin izlenmesi mümkün olmayabilir ve bu gibi istenmeyen istatistiksel özellikleri yüzünden bu tasarımlar optimal değildir. Bu tasarımlarda, doğrudan (direct) işlem periyot etkileşim etkisi, aktarılmış işlem etkisine karışmış olur ve aktarılmış işlem etkilerinin eşit olmadığı durumda, doğrudan işlem etkileri için yansız tahmin edici elde edilemez. Her bir nesne çalışma boyunca ya işlem A'yı, ya da işlem B'yi aldığı için, diğer bir deyişle her bir işlemin her bir nesne için tekrarı olmadığından nesne için değişkenlik direkt olarak gözlenen veriden tahmin edilemez ve aktarılmış işlem etkisi veya doğrudan işlem periyot etkileşim etkileri testi için güç düşük olur. Bu istenmeyen durumların üstesinden gelmek için genellikle, ya ikiden fazla sayıda sıra, ya ikiden fazla sayıda periyot, ya da her ikisini de içeren üst düzey çapraz tasarımlar dikkate alınır [10, 11].

Üst düzey tasarımlar kullanılarak aktarılmış işlem etkisi ve doğrudan işlem periyot etkileşiminin nesne için tahmin edicileri elde edilebilir [12].

İki işlemin karşılaştırılmasında kullanılacak üst düzey tasarımlardan mümkün bir tanesi, standart 2x2 çapraz tasarıma satır eklenerek elde edilen tasarımlardır. Örneğin AB/BA işlem sıralarını içeren tasarıma fazladan AA/BB sıraları da eklenerek optimalite özelliği Laska vd. [13] çalışmasında

değerlendirilmiş olan Balaam tasarımı elde edilir. Fakat aktarılmış işlemin yokluğunda bu gibi bir tasarım, işlem farklarının tahmini için fazla sayıda nesneden az bilgi sağlanacağı için verimli değildir. Üst düzey tasarım elde etmek için bir diğer alternatif, iki işlemden birini tekrarlayarak üçüncü periyodun kullanılmasıdır. Bu durumun birçok avantajı vardır. Çapraz tasarımlarda hem denek sıkıntısı yaşanabileceğinden, hem de yeni deneklerin eklenmesinin maliyeti, deneklerden tekrarlı ölçümlerin alınmasından daha fazla olduğundan ekstra periyot eklenmesiyle aynı sayıdaki denekten takip edilen periyotlarda ölçümler alınarak, daha az denek ve maliyette daha az artış ile deneme gerçekleştirilebilir. Üçüncü periyot eklemenin bir diğer avantajı da bu durumun aktarılmış işlem etkisinin denek için farklılık kullanılarak tahminine izin vermesidir. Ekstra periyottan elde edilecek veri daha karmaşık işlem periyot etkileşim etkilerine çözüm olabilir. Ekstra periyot eklemenin nesnelere çalışmadan geri çekilmesi riskini arttırdığı ve fazla sayıda nesne düşüşüne sebep olduğu durumlarda da bu periyot çıkarılarak iki periyotlu tasarımdan tahminler yapılabilir [14].

Analizlerde sağladığı kolaylıklarla sık kullanılan çapraz tasarımlardan biri de, k. sıra ve onun duali olan k'. sırada eşit sayıda denek içeren dual dengeli tasarımlardır.

Bu çalışmada, iki işlem üç periyot dual dengeli çapraz tasarımlardan iki, dört ve sekiz sıralıların son periyot nesne düşüşlerine karşı sağlamlıkları değerlendirilmiştir. Bu amaçla çalışmanın 2. bölümünde tasarımın nesne düşüşleri durumunda sağlamlığının değerlendirilmesi için kullanılan kriter tanımlanmış, 3. bölümde de düşüşler durumunda sağlamlıkları değerlendirilecek olan iki işlem üç periyot dual dengeli tasarımlar verilmiştir. 4. bölümde, tanıtılan dual dengeli tasarımlardan, eşit işlem sırasına sahip olanlar içerisinde nesne düşüşlerine sağlamlığı ve etkinliği en iyi olanlar seçilerek iki ve dört sıralı tasarımlar ve tüm mümkün dual sıraları içeren sekiz sıralı tasarımların son periyot nesne düşüşleri durumundaki sağlamlıkları kıyaslanmıştır.

2. Tasarım Değerlendirme Kriteri

Bir çok mümkün tasarım arasından çalışmanın amacına uygun, işlem karşılaştırmalarının etkin yapılmasını sağlayacak optimal bir tasarım seçmek, deney tasarımında önemli bir aşamadır. Çapraz tasarımlar gibi nesne kaybı eğilimi fazla olan tasarımlarla çalışılıyorsa, planlanan tasarımın optimal tasarımlardan seçilmesi etkin sonuçlar almak için yeterli değildir. Uygun tasarımı seçerken planlama aşamasında değerlendirilmesi gereken önemli bir husus tasarımın nesne kayıpları durumundaki sağlamlığıdır.

Denemenin başlangıcında istenilen özelliklere göre seçilen planlanan çapraz tasarımdan, uygulama aşamasında nesne düşüşleri gerçekleştiğinde $|D| = \left[\binom{n+q}{q} \right]^m$ sayıda farklı uygulama tasarımı elde edilebilir. Burada q düşüşün olduğu periyot sayısı, m işlem sıralarının sayısı ve n her bir sıradaki nesne sayısıdır. Her periyotta her bir nesnenin düşme olasılığının diğer nesnelere bağımsız ve eşit olasılıkta olması ve düşen nesnenin yeniden çalışmaya alınmaması varsayımları ile D altındaki bütün mümkün tasarımlar incelenerek, planlanan tasarımın nesne düşüşleri karşısında etkinliğinin ve sağlamlığının değerlendirilmesi amacıyla, doğrudan ve aktarılmış işlem etkileri için karşılaştırma tahmin edicilerinin varyanslarının ortalama ve maksimum değerlerini kullanan A ve MV optimallik kriterlerine dayanan bir performans ölçüsü, Low vd. (1999) tarafından geliştirilmiştir. Bu performans ölçüsüyle dört işlem ve dört periyot tasarımlardan seçilenlerin son periyot nesne düşüşlerine sağlamlıklarını değerlendirmişlerdir.

Low vd. [1] tarafından geliştirilen performans hesaplama kriterinin detayları aşağıda verilmiştir. Bu çalışmada, bu kriter kullanılarak iki işlem üç periyot dual dengeli tasarımların son periyot nesne düşüşlerine sağlamlığı değerlendirilecektir.

Çapraz tasarımlar için genel doğrusal model;

$$Y = X\beta + \epsilon$$

şeklinde oluşturulabilir. Burada X tasarım matrisi ve β model parametreleri olmak üzere sırasıyla $(1_{mnp} | X_s | | X_p | | X_\alpha | | X_\lambda |)$ ve $(1_{mnp} | \beta_s | | \beta_p | | \beta_\alpha | | \beta_\lambda |)$ şeklinde parçalanabilir.

Tasarımda düşüşler olduğu durumda yukarıda verilen model alternatif olarak;

$$MY = M(X\beta + \epsilon)$$

şeklinde yeniden düzenlenebilir. Burada M sıfır ve birlerden oluşan kayıp matristir. Hiç nesne kaybının olmadığı planlama aşamasındaki tasarım matrisi için $mnp \times mnp$ boyutlu birim matris kullanılırken, nesne düşüşü olduğunda düşen nesneye denk gelen satırlar bu matristen silinerek; p periyot, l ise çalışmadan erken ayrılan nesne sayısı olmak üzere $mnp-l \times mnp$ boyutlu kayıp matris elde edilir.

C_z ($z=\alpha$ doğrudan işlem etkisi ve $z=\lambda$ aktarılmış işlem etkisini göstermek üzere) doğrudan ve aktarılmış işlem etkilerinde ikili işlem karşılaştırmalarının katsayıları matrisi, β_z parametre vektörü ve A_z^- bilgi matrislerinin genelleştirilmiş tersleri olmak üzere $C_z\beta_z$, d_l tasarımını kullanarak ilgilenilen $C_z\beta_z$ işlem karşılaştırmaları için $\text{Var}(C_z\beta_z) = C_z A_z^-(d_l) C_z'$ varyansına sahip en iyi doğrusal yansız tahmin edicidir ve A optimallik kriterinde bu tahmin edicinin

varyans kovaryans matrisinin izi minimize edilir. Bu da $C_z\beta_z$ işlem karşılaştırmalarının en iyi doğrusal yansız tahmin edicisinin varyans ortalamasının minimizasyonunu ifade eder [2, 15]. Doğrudan ve aktarılmış işlem etkileri karşılaştırmaları için en küçük kareler (EKK) tahmin edicisinin varyans kovaryans matrisi kullanılarak A optimallik kriteri altında tasarımın etkinliğini değerlendirmek amacıyla;

$$X_d(d_l) = \begin{cases} \{\psi[C_z A_z^-(d_l) C_z']\}^{-1} & d_l \in D \setminus D_0 \\ 0 & d_l \in D_0 \end{cases}$$

şeklinde bir performans ölçüsü tanımlanmıştır.

Burada; ψ doğrudan ve aktarılmış işlem etkileri karşılaştırmalarının EKK tahmin edicilerinin varyans kovaryans matrislerinin izi alınarak, ikili işlem karşılaştırmalarının ortalama varyansını gösterir ve tasarım performansının bir ölçüsüdür. D_0 ise bağlantısız tasarımların kümesini göstermektedir.

Her bir mümkün tasarımın gerçekleşme olasılığı çokterimli dağılım yardımıyla hesaplanır. Nesne düşüşlerinin sadece son periyotta gerçekleştiği ve her bir periyottaki her bir nesnenin eşit düşme olasılığına (θ) sahip olduğu varsayılırsa, çokterimli dağılımın özel hali olan binom dağılımı yardımıyla tasarımın gerçekleşme olasılığı;

$$P(l_1, \dots, l_m \setminus \theta) = \prod_{i=1}^m \binom{n}{l_i} \theta^{l_i} (1-\theta)^{n-l_i}$$

ile hesaplanabilir. Burada, l ilgilenilen işlem sırasında çalışmayı tamamlamadan ayrılan nesne sayısı ve θ nesne düşüş olasılığıdır.

Sabit θ düşme olasılığıyla son periyotta gerçekleşen düşüşler için işlem karşılaştırmalarında incelenen X_d 'nin olasılık dağılımı;

$$P(X_d = x \setminus \theta) = \sum_{l \in L} P(l \setminus \theta) \text{şeklinde dir.}$$

Son periyotta gerçekleşebilecek nesne düşüşleri durumunda, planlanan tasarımdan farklı birçok uygulama tasarımı elde edilebilir. Bütün mümkün uygulama tasarımlarının her biri için ilgilenen tasarımın verilen nesne düşüş olasılığı (θ) kullanılarak tasarımın gerçekleşme olasılıkları ve performans ölçüleri hesaplanır. Bu ölçülerin özet ölçüsünü veren beklenen değer ve varyans;

$$\begin{aligned} E[X_d \setminus \theta] &= \sum_{d_l \in D \setminus D_0} X_d(d_l) P(l \setminus \theta) \\ &= \sum_{d_l \in D \setminus D_0} \{\psi[C_\alpha A_\alpha^-(d_l) C_\alpha']\}^{-1} P(l \setminus \theta) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Var}[X_d \setminus \theta] &= E\{X_d - E[X_d \setminus \theta]\}^2 \\ &= E[X_d^2 \setminus \theta] - (E[X_d \setminus \theta])^2 \end{aligned}$$

ile hesaplanır.

Bu değerler ve tasarımın bağlantısız tasarıma dönüşmesi olarak tanımlanan bağlantısız tasarım üretme olasılıkları incelenerek tasarımın nesne düşüşleri durumunda sağlamlıkları değerlendirilir.

Tasarımın nesne düşüşlerine sağlam olması için bağlantısız tasarım üretme olasılığının sıfır veya kabul edilebilir küçüklükte ve doğrudan ve aktarılmış işlem etkileri için hesaplanan beklenen değerlerin küçük varyanslarla hiç nesne düşüşü olmadığı durumdaki beklenen değerlere yakın olması gerekir.

3. İki İşlem Üç Periyot Dual Dengeli Tasarımlar

Bir işlem sırasının duali o sıranın işlem etiketlerinin kendi içinde değiştirilmesiyle elde edilir. Dual çiftlerin her birine eşit sayıda denek atanarak elde edilen tasarıma da; dual dengeli tasarım denir [16]. Dual çiftlerden oluşan bir tasarım için daha basit ve sağlam analizler mümkün olabilir. Üç periyotlu tasarımlar için AAA/AAB/ABA/ABB ve bunların dualleri olmak üzere sekiz mümkün farklı sıra vardır [17]. Aşağıda iki işlem üç periyot iki işlem sırası içeren mümkün dual tasarımlar verilmiştir.

A B B A A B A B A A A A
B A A B B A B A B B B B

Bu tasarımlardan ilki, iki işlemin karşılaştırması için sıklıkla kullanılan standart 2x2 çapraz tasarıma son periyodun tekrarı eklenerek elde edilen ekstra periyot 2x2 tasarımdır. ABB ve BAA işlem sıralarını içeren ve diğer üç tasarıma göre tahmin edici varyansında en büyük azalmayı sağlayan bu tasarım üç periyot tasarımlar içinde optimaldir [13, 18].

Farklı dual çiftleri kullanarak iki işlem üç periyot dört işlem sırası içeren mümkün tasarımlar aşağıda verilmiştir.

A B B A B B A B A A A A
B A A B A A B A B B B B
A B A A A B A A B A B B
B A B B B A B B A B A A

4. Uygulama

Bir önceki bölümde verilen iki işlem üç periyot dual dengeli tasarımlardan aynı sayıda işlem sırasına sahip olanlar içinde nesne düşüşlerine en sağlamları (iki işlem sırası içerenlerde ABB/BAA, dört işlem sırası içerenlerde ise ABB/BAA/AAB/BBA tasarımı) ve tüm mümkün farklı işlem sıralarını içerecek

şekilde oluşturulan sekiz sıralı tasarım olmak üzere, üç tasarım değerlendirilmiştir. Deneklerin sadece son periyotta θ düşme olasılığıyla çalışmadan ayrıldığı ve çalışmadan ayrılan deneklerin çalışmaya geri dönemediği varsayımı altında, aşağıda verilen üç dual dengeli tasarımın her işlem sırasına farklı sayıda denek atanarak toplamda eşit sayıda denek olacak şekilde elde edilen farklı tekrarlarının son periyot düşüşlere sağlamlıkları karşılaştırılmıştır.

Tasarım I			Tasarım II			Tasarım III		
Periyot			Periyot			Periyot		
İşlem Sırası	P	P	İşlem Sırası	P	P	İşlem Sırası	P	P
1	A	B	1	A	B	1	A	A
2	B	A	2	B	A	2	B	B
			3	A	A	3	A	B
			4	B	B	4	B	A
						5	A	B
						6	B	A
						7	A	A
						8	B	B

Bu üç tasarım için hesaplanan performans ölçülerinin özet ölçüleri olan beklenen değer ve varyanslar ile bağlantısız tasarım üretme olasılıkları aşağıdaki Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Bu tablolarda, $E[X_d \setminus \theta]$ ve $E[Y_d \setminus \theta]$, $\theta = 0, \dots, 1$ düşme olasılıkları ve A optimallik kriteri altında sırasıyla doğrudan ve aktarılmış işlem etkileri için beklenen değerleri, bu değerlerin altında parantez içinde verilen sayılar ise bu değerler için hesaplanan varyans değerlerini göstermektedir. Bu sonuçları elde etmek için Matlab versiyon 7.11 kullanılmıştır.

$E[X_d \setminus \theta]$ beklenen değeri hesaplanırken, son periyotta gerçekleşebilecek bütün mümkün düşüş durumlarının her biri için M kayıp matrisi elde edilir. Bu kayıp matrisler kullanılarak uygulama tasarımı için işlem karşılaştırmalarının EKK tahmin edicisinin varyans kovaryans matrisleri hesaplanır. Bu matrislerin izi alınarak, A optimallik kriteri altında ikili işlem karşılaştırmalarının ortalama varyansını veren performans ölçüleri tüm mümkün uygulama tasarımları için hesaplanır. θ düşme olasılığı altında mümkün uygulama tasarımlarının gerçekleşme olasılığı ve performans ölçüleri ile hesaplanan beklenen değeri hesaplanarak, planlanan tasarımın son periyot düşüşlerinde sağlamlığını değerlendirmek için özet bir ölçü elde edilir. Aktarılmış işlem etkileri için performans göstergelerinin özet ölçüsü olarak tanımlanan $E[Y_d \setminus \theta]$ de benzer şekilde hesaplanır.

Hesaplanan özet ölçüler yorumlanırken; beklenen değeri, küçük varyansla hiç düşüşün olmadığı durumdaki beklenen değere yakın ve bağlantısız tasarım üretme olasılığı yeterince küçük olan tasarımın nesne düşüşlerine sağlam olduğu söylenir.

Uygulamada planlanan tasarım değerlendirilirken, verilen örnek çapı ve daha önce o alanda yapılmış çalışmalardan planlanan tasarım için verilen nesne düşüş olasılığı altında tasarımın bağlantısız tasarım üretme olasılığı incelendiğinde, bu $P(D_0)$ olasılığının, 0.2 den büyük olması tasarımcı için risktir. Eğer kullanılan örnek sayısı ve θ düşme olasılığı için bağlantısız tasarım üretme olasılığı 0.2'yi aşıyorsa

işlem karşılaştırmaları için bu tasarımın kullanılması uygun olmayabilir [19].

Aşağıda verilen Tablo 1 ve Tablo 2 incelendiğinde, değerlendiren üç tasarım içinde her bir işlem sırasına atanan nesne sayısı n arttıkça $E[X_d|\theta]$ ve $E[Y_d|\theta]$ değerlerinin arttığı görülürken; θ düşme olasılığı arttıkça $E[X_d|\theta]$ ve $E[Y_d|\theta]$ değerlerinin azaldığı görülmektedir. $\theta=0$ durumunda hiç nesne düşüşünün olmadığı planlanan tasarım olarak tanımlanan tek bir mümkün tasarım varken, $\theta=1$ durumunda da yine planlanan tasarımdan son periyodun silinmesiyle elde edilecek olan tek bir mümkün tasarım vardır.

Tablo 1. $\theta = 0, \dots, 1$ düşme olasılıkları ve A optimallik kriteri altında toplamda 8 denek içeren; Tasarım I'in 4 tekrarı, Tasarım II'nin 2 tekrarı, Tasarım III'ün 1 tekrarı ile elde edilen performans ölçülerine ilişkin hesaplanan ortalamalar, standart hatalar ve bu tasarımların bağlantısız tasarım üretme olasılıkları

θ	Tasarım I (4 tekrar)			Tasarım II (2 tekrar)			Tasarım III (1 tekrar)		
	$E[X_d \theta]$	$E[Y_d \theta]$	$P(D_0)$	$E[X_d \theta]$	$E[Y_d \theta]$	$P(D_0)$	$E[X_d \theta]$	$E[Y_d \theta]$	$P(D_0)$
0	5.33 (0.00)	4.00 (0.00)	0.00	5.17 (0.00)	2.58 (0.00)	0.00	3.33 (0.00)	2.22 (0.00)	0.00
0.1	5.14 (0.06)	3.63 (0.17)	0.00	4.72 (0.24)	2.38 (0.09)	0.00	3.07 (0.15)	2.02 (0.10)	0.00
0.2	4.90 (0.22)	3.23 (0.37)	0.00	4.27 (0.46)	2.18 (0.17)	0.00	2.81 (0.26)	1.82 (0.17)	0.00
0.3	4.58 (0.58)	2.81 (0.55)	0.02	3.81 (0.66)	1.97 (0.25)	0.00	2.54 (0.34)	1.63 (0.22)	0.00
0.4	4.16 (1.21)	2.38 (0.72)	0.05	3.34 (0.81)	1.74 (0.33)	0.00	2.28 (0.39)	1.43 (0.24)	0.00
0.5	3.61 (2.08)	1.92 (0.85)	0.12	2.86 (0.89)	1.49 (0.37)	0.00	2.01 (0.40)	1.24 (0.24)	0.00
0.6	2.92 (2.95)	1.45 (0.90)	0.24	2.38 (0.87)	1.23 (0.35)	0.00	1.75 (0.37)	1.04 (0.22)	0.00
0.7	2.09 (3.33)	0.98 (0.82)	0.42	1.91 (0.74)	0.98 (0.28)	0.00	1.49 (0.29)	0.86 (0.17)	0.00
0.8	1.19 (2.68)	0.53 (0.56)	0.65	1.48 (0.48)	0.75 (0.17)	0.00	1.26 (0.18)	0.69 (0.10)	0.00
0.9	0.38 (1.09)	0.16 (0.20)	0.88	1.14 (0.16)	0.57 (0.06)	0.00	1.08 (0.06)	0.56 (0.03)	0.00
1	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.00	1.00 (0.00)	0.50 (0.00)	0.00	1.00 (0.00)	0.50 (0.00)	0.00

Hiç nesne düşüşünün olmadığı planlanan tasarım değerlendirildiği ($\theta=0$) durumda doğrudan ve aktarılmış işlem etkileri için en yüksek performans ölçülerini iki işlem üç periyot tasarımlar içinde optimal olan tasarım I verirken, en düşük performans ölçülerini ise tüm mümkün dual sıraları içeren tasarım III'ün verdiği ve bu tasarımlara ilişkin $P(D_0)$ bağlantısız tasarım üretme olasılıklarının da sıfır olduğu görülmektedir. Nesne düşüş olasılığı θ 'nın küçük değerlerinde, tasarım I diğer iki tasarımdan daha yüksek beklenen değer ve daha düşük varyanslarla daha iyi performans gösterirken, düşme

olasılığı arttıkça tasarım I'in bağlantısız tasarım üretme olasılığı artmakta, son periyot tamamen düştüğünde ($\theta=1$) ise tasarım bağlantısız tasarıma dönüşmektedir. Tasarım II ve tasarım III'ün ise bütün düşüş olasılıklarında bağlantılı olma özelliklerini korudukları görülmektedir.

Bu yüzden tasarımlar arasında karar verilirken tasarım I'in bağlantısız tasarım üretme olasılıkları özellikle dikkate alınmalıdır. Tablo 3'de farklı düşme olasılıkları ve örnek çapları için tasarım I'in bağlantısız tasarım üretme olasılıkları verilmiştir.

Tablo 2. $\theta = 0, \dots, 1$ düşme olasılıkları ve A optimallik kriteri altında toplamda 16 denek içeren; Tasarım I'in 8 tekrarı, Tasarım II'nin 4 tekrarı, Tasarım III'ün 2 tekrarı ile elde edilen performans ölçülerine ilişkin hesaplanan ortalamalar, standart hatalar ve bu tasarımların bağlantısız tasarım üretme olasılıkları

θ	Tasarım I (8 tekrar)			Tasarım II (4tekrar)			Tasarım III (2 tekrar)		
	$E[Xd \setminus \theta]$	$E[Yd \setminus \theta]$	$P(D_0)$	$E[Xd \setminus \theta]$	$E[Yd \setminus \theta]$	$P(D_0)$	$E[Xd \setminus \theta]$	$E[Yd \setminus \theta]$	$P(D_0)$
0	10.67 (0.00)	8.00 (0.00)	0.00	10.33 (0.00)	5.17 (0.00)	0.00	6.67 (0.00)	4.44 (0.00)	0.00
0.1	10.34 (0.07)	7.36 (0.35)	0.00	9.54 (0.39)	4.96 (0.25)	0.00	6.21 (0.38)	4.09 (0.14)	0.00
0.2	9.94 (0.20)	6.64 (0.78)	0.00	8.72 (0.73)	4.48 (0.40)	0.00	5.73 (0.55)	3.78 (0.32)	0.00
0.3	9.46 (0.43)	5.87 (0.97)	0.00	7.90 (1.00)	4.02 (0.49)	0.00	5.26 (0.62)	3.40 (0.45)	0.00
0.4	8.86 (0.88)	5.10 (1.08)	0.00	7.05 (1.24)	3.59 (0.58)	0.00	4.78 (0.70)	3.02 (0.50)	0.00
0.5	8.08 (1.75)	4.29 (1.26)	0.01	6.18 (1.42)	3.15 (0.64)	0.00	4.30 (0.76)	2.64 (0.50)	0.00
0.6	7.03 (3.35)	3.43 (1.47)	0.03	5.27 (1.51)	2.69 (0.64)	0.00	3.79 (0.76)	2.27 (0.46)	0.00
0.7	5.59 (5.60)	2.50 (1.60)	0.11	4.35 (1.46)	2.22 (0.57)	0.00	3.28 (0.67)	1.90 (0.38)	0.00
0.8	3.67 (7.02)	1.49 (1.39)	0.31	3.41 (1.21)	1.74 (0.43)	0.00	2.77 (0.50)	1.53 (0.28)	0.00
0.9	1.44 (4.53)	0.53 (0.64)	0.68	2.51 (0.60)	1.27 (0.19)	0.00	2.28 (0.23)	1.19 (0.12)	0.00
1	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.00	2.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.00	2.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.00

Tablo 3. Tasarım I'in farklı düşme olasılıkları ve örnek çaplarında bağlantısız tasarım üretme olasılıkları

θ / n	1	2	3	4	5	6	7	8
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.10	0.19	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.20	0.36	0.08	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.30	0.51	0.17	0.05	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
0.40	0.64	0.29	0.12	0.05	0.02	0.01	0.00	0.00
0.50	0.75	0.44	0.23	0.12	0.06	0.03	0.02	0.01
0.60	0.84	0.59	0.39	0.24	0.15	0.09	0.06	0.03
0.70	0.91	0.74	0.57	0.42	0.31	0.22	0.16	0.11
0.80	0.96	0.87	0.76	0.65	0.55	0.46	0.38	0.31
0.90	0.99	0.96	0.93	0.88	0.83	0.78	0.73	0.68
1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Düşme olasılığının arttığı durumlarda tasarım I'in bağlantısız tasarım üretme olasılıkları (Tablo 3) incelenerek bağlantısız tasarım üretme olasılığının 0.2'yi geçtiği durumlarda tasarım I'in kullanılması risk oluşturacağından, tasarım II ve tasarım III arasında seçim yapılmalıdır. Tablo 1 ve Tablo 2 incelendiğinde farklı düşme olasılıklarında tasarım II'nin, tasarım III'den daha yüksek performans değerleri verdiği görülmektedir. Tasarım III'de varyansların daha düşük olması da bu tasarımdan üretilen tüm tasarımlar için performans ölçüsünün

küçük olduğu ve fazla farklılık göstermemesi olarak yorumlanır.

5. Sonuç

Bu çalışmada, farklı işlemlerin karşılaştırılması için sıklıkla kullanılan çapraz tasarımlardan; iki işlem üç periyot dual dengeli çapraz tasarımların son periyot nesne düşüşlerine sağlamlığı değerlendirilmiştir. Farklı işlem sırasına sahip tasarımlardan nesne düşüşüne en sağlam olan, iki işlem üç periyot iki sıralı tasarım I, iki işlem üç periyot dört sıralı tasarım II ve

tüm mümkün dual sıraları içeren tasarım III seçilip, toplamda eşit denek içerek şekilde tasarımların farklı tekrarları alınarak son periyot nesne düşüşlerine sağlamlıkları karşılaştırılmıştır. Daha önce aynı alanlarda yapılan çalışmalardan elde edilebilecek gerçekçi θ düşme olasılığı ve her bir sıradaki nesne sayısı n dikkate alınarak, tasarımın bağlantısız tasarım üretme olasılığının 0.2'den küçük olduğu durumlarda tasarım I'in, diğer durumlarda ise tasarım II'nin son periyot nesne düşüşlerine daha sağlam olduğu görülmektedir.

Kaynakça

- [1] Low J.L., Lewis S.M., Prescott P., 1999. Assessing robustness of crossover designs to subjects dropping out, *Statistics and Computing*, 9: 219-227.
- [2] Godolphin J. D., 2004 . Simple pilot procedures for the avoidance of disconnected experimental designs, *Journal of Application Statistic*, 53(1):133-147.
- [3] Majumdar D., Dean A. M., Lewis M. S., 2008. Uniformly Balanced Repeated Measurements Designs in the Presence of Subject Dropout, *Statistica Sinica*, 18: 235-253.
- [4] Bose M. Bagchi S., 2008. Crossover Design Allowing for premature Stopping, *Utilias Mathematica*, 75:273-285.
- [5] Zhao S.,2009(a). Repeated Measurement Designs under Subject Dropout, *Quality and Production Research Conference*, Chicago.
- [6] Zhao S., 2009(b). Crossover Design Under Subject Drop Out, *ProQuest*, Chicago.
- [7] Zhao S., 2010. 2-treatment crossover design with small number of periods under subject dropout, <http://interstat.statjournals.net/YEAR/2010/articles/1011001.pdf> (Erişim Tarihi : 20.10.2014).
- [8] Matthews J.N., Henderson R., 2013. Two-Period, Two-Treatment Crossover Designs Subject to Non-Ignorable Missing Data, *Biostatistics*, 14(4):626-638.
- [9] Zheng, W., 2013. Universally Optimal Crossover Designs under Subject Dropout, *The Annals of Statistics*, 41(1): 63-90.
- [10] Chow S.C., Liu J.P., 2004. Design and analysis of clinical trials: Concepts and methodologies, Second Edition, John Wiley&Sons, New Jersey, p.181-183.
- [11] Zhou J., Yuan Y., Chen M., Coate B., Empirical power for higher-order crossover designs in comparative bioavailability clinical trials, poster, SUGI 30; 2005 Apr 10-13, Philadelphia(PA).
- [12] Jones B., Kenward M.G., 1989. Design and analysis of cross-over trials, Chapman and Hall, New York, 152.
- [13] Laska E., Meisner M. Kushner H.B., 1983. Optimal crossover designs in the presence of carryover effects, *Biometrics*, 39: 1087-1091.
- [14] Ebbutt A.F., 1984. Three-period crossover designs for two treatments, *Biometrics*, Vol. 40, (1): 219-224.
- [15] Das A., 2002. An introduction to optimality criteria and some results on optimal block design, *Design Workshop Lecture Notes*, ISI, Kolkata, pp. 1-21.
- [16] Matthews J.N.S., 1990. Optimal dual balanced two treatment crossover designs , *The Indian Journal of Statistics*, Volume 52, Series B, Pt.3: 332-337.
- [17] Carriere, K C., Huang R., 2000. Crossover designs for two-treatment clinical trials, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 87: 125-134.
- [18] Kershner R.P., 1986. Optimal 3-period 2-treatment crossover designs with and without baseline measurements, *Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association*, 21:152-156.
- [19] Low, J. L, 1995. The Design of Cross-Over Studies Subject to Dropout, PhD thesis, University of Southampton, ch4:19.