

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEKRARLI ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEY  
UYGULAMALARINDA KİŞİ SAPAN DEĞERİ BULMAK  
İÇİN KULLANILAN HOTELLING T<sup>2</sup> YÖNTEMİNİN  
PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Emel DOĞAN KURTOĞLU**

**Biyostatistik Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2015**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEKRARLI ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEY  
UYGULAMALARINDA KİŞİ SAPAN DEĞERİ BULMAK  
İÇİN KULLANILAN HOTELLING T<sup>2</sup> YÖNTEMİNİN  
PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Emel DOĞAN KURTOĞLU**

**Biyostatistik Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Osman SARAÇBAŞI**

**ANKARA**

**2015**

Anabilim Dalı : **Biyoistatistik**  
Program : **Biyoistatistik**  
Tez Başlığı : **Tekrarlı Çapraz Geçişli Deneysel Uygulamalarında Kişi Sapan Değeri Bulmak için Kullanılan Hotelling T<sup>2</sup> Yönteminin Performansının Değerlendirilmesi**  
Öğrenci Adı-Soyadı : **Emel DOĞAN KURTOĞLU**  
Savunma Sınavı Tarihi : **17.02.2015**

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof. Dr. Ergun KARAĞAOĞLU**  
(Hacettepe Üniversitesi)  
Tez danışmanı: **Prof. Dr. Osman SARAÇBAŞI**  
(Hacettepe Üniversitesi)  
Üye: **Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN**  
(Ankara Üniversitesi)  
Üye: **Doç. Dr. Erdem KARABULUT**  
(Hacettepe Üniversitesi)  
Üye: **Doç. Dr. Derya ÖZTUNA**  
(Ankara Üniversitesi)



ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU  
Müdür

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana sabırla destek olan, yol gösteren çok değerli danışmanım Prof. Dr. Osman Saraçbaşı'na, tezimin ilerlemesinde katkıda bulunan tez izleme komitesi üyeleri hocalarım Prof. Dr. Ergun Karağaoğlu ve Prof. Dr. Atilla Halil Elhan'a çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışmamda, R yazılımda gereksinim duyduğum kodların yazımına önemli katkı sağlayan Ar. Gör. Selçuk Korkmaz ve Ar. Gör. Dinçer Göksülük'e ve desteği için Ar. Gör. Eda Karaismailoğlu'na çok teşekkür ederim.

Novagenix ailesinden, bana tezime çalışabilmem için gerekli ortamı sağlayan ve her zaman destek olan birim direktörüm Onursal Sağlam'a ve çalışma arkadaşım Erkin Alkan'a çok teşekkür ederim. Bu süreçte bana moral veren çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bana varlıklarını ve desteklerini hep hissettiren Canım Aileme ve bu süreçte desteğini esirgemeyen eşimin ailesine çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca benimle beraber hayatı paylaşan sevgili eşim Şafak Kurtoğlu'na çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Doğan Kurtoğlu, E. Tekrarlı çapraz geçişli deney uygulamalarında kişi sapan değeri bulmak için kullanılan Hotelling  $T^2$  yönteminin performansının değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2015.** Biyoyararlanım/ Biyoşdeğerlik çalışmalarında sapan kişinin belirlenmesi istatistiksel analizden önce verinin incelenmesi aşamasının önemli bir bölümüdür. Biyoşdeğerlikte kullanılan standart çapraz geçişli deney tasarımında ( $2 \times 2$ ) sapan kişi ya da değerleri saptamak için birçok yöntem ele alınmıştır. Bunlardan biri de birden çok sapan kişinin saptanmasında kullanılan test istatistiklerinin bağımlılık yapısını ve sırasını dikkate alan Hotelling  $T^2$  yöntemidir. Biyoşdeğerlikteki bir diğer deney tasarımı, değişkenliği yüksek olan ilaçlar için kullanılan tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımıdır. Bu deney tasarımı için sapan kişi analizi sadece Hotelling  $T^2$  yönteminin tam tekrarlı deney tasarımına uyarlanması şeklinde ele alınmış ve  $2 \times 2$  ile güçleri benzer bulunmuştur (6). Bu çalışmada iki çeşit sapan kişi modeli ele alınarak, Hotelling  $T^2$  testinin kısmi ve tam tekrarlı deney tasarımlarındaki gücü daha geniş bir şekilde incelenmek istenmiştir. Birinci tip sapan kişi modelinde kişi sadece bir formülasyonda uç değere sahiptir. İkinci tip sapan kişi modelinde kişi tüm cevaplarda uç değere sahiptir (11). Bir kişiden alınan cevaplar arasındaki korelasyonun 0.5 olduğu, %10, 20, 30, 35 ve 40 bireyiçi değişkenlik katsayısına (CV) sahip, çeşitli örneklem büyüklüğü ve ortalama değerlerine sahip veri setleri ile çalışılmıştır. Çalışma sonunda, sadece bir formülasyonun cevaplarında sapan değer içeren veya tüm cevaplarında aşırı uç değer içeren kişiler için Hotelling  $T^2$ 'nin tercih edilmesinin doğru bir tercih olacağı, CV'nin %30'dan yüksek olduğu ilaçlar için tekrarlı deney tasarımlarının kullanıldığı düşünüldüğünde, tüm cevaplarında uç değer içeren kişinin saptanmasında CV maske etkisi yarattığı için Hotelling  $T^2$  testi dışında başka bir testin tercih edilmesinin doğru olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyoşdeğerlik; Hotelling  $T^2$ ; Sapan değer.

## ABSTRACT

**Doğan Kurtoğlu, E. The performance evaluation of Hotelling  $T^2$  test on subject outlier in replicated crossover design. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Biostatistics, Ankara, 2015.** Detection of outlying subject in bioavailability/bioequivalence studies is an important component of data screening process before statistical analysis. Several methods have been proposed for detecting outliers based on standard crossover design (2x2) used in bioequivalence. Hotelling  $T^2$  is one of these methods which takes into account the dependency structure and the order of the test statistics and applied for detection of multiple outlying subjects. Another study design in bioequivalence is replicated crossover design used for high variability drugs. Detection of outlying subject for replicated crossover design was considered only in the way of adjusting Hotelling  $T^2$  to fully replicated crossover design and has been found as powerful as 2x2 (6). In this study, we have applied and extended Hotelling  $T^2$  test to partial and fully replicated crossover design for two types of outlying subject. For the first type, a subject has extreme response to only one formulation and for the second type, a subject has extreme responses to both formulations (11). We have simulated 1000 data sets that have 0.5 correlation between responses of one subject, 10, 20, 30, 35 and 40% intrasubject variability (CV) with various sample sizes and means. According to the simulation results, it is concluded that it is always a right choice to use Hotelling  $T^2$  for determination of a subject that has extreme response to one formulation or of a subject that has too much extreme responses to both formulations in replicated crossover design. However, considering the use of replicated crossover design when CV is greater than 30%, since CV has a masking effect for determination of a subject that has extreme responses to both formulations, the right choice will be to use another testing procedure different than Hotelling  $T^2$ .

Keywords: Bioequivalence; Hotelling  $T^2$ ; Outlier.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihsel Gelişim.....	3
2.2 Temel Kavramlar .....	6
2.2.1 Biyoyararlanım.....	6
2.2.2 Biyoeşdeğerlik .....	6
2.2.3 Paralel Deney Tasarımı .....	9
2.2.4 Çapraz Geçişli Deney Tasarımı .....	10
2.2.5 Tekrarlı Çapraz Geçişli Deney Tasarımı .....	11
2.3 Aykırı Değer .....	13
2.3.1 Hotelling T <sup>2</sup> Test Yöntemi .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Hotelling T <sup>2</sup> Test Yönteminin Tekrarlı Çapraz Geçişli Deney Tasarımlarına Uyarlanması .....	19
3.2 Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarındaki Hotelling T <sup>2</sup> test yöntemi için bir uygulama.....	20
3.3 Simülasyon Çalışması .....	26
3.3.1 Simülasyon Veri Yapısı .....	26
3.3.2 Sapan Kişi Modelleri .....	29
4. BULGULAR	31
4.1 Birinci Tip Sapan Kişi Modelinde Simülasyon Sonuçları .....	31
4.2 İkinci Tip Sapan Kişi Modelinde Simülasyon Sonuçları.....	39
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52

KAYNAKLAR	54
EKLER	57
EK 1. Liu ve Weng (1)'den alınan $f=2$ için sıralı $T^2$ istatistiklerinin $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde Hotelling $T^2$ kritik tablo değerleri	
EK 2. Liu ve Weng (1)'den alınan $f=2$ için sıralı $T^2$ istatistiklerinin $\alpha=0.01$ anlamlılık düzeyinde Hotelling $T^2$ kritik tablo değerleri	
EK 3. Liu ve Weng (1)'den alınan $f=3$ için sıralı $T^2$ istatistiklerinin $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde Hotelling $T^2$ kritik tablo değerleri	
EK 4. Liu ve Weng (1)'den alınan $f=3$ için sıralı $T^2$ istatistiklerinin $\alpha=0.01$ anlamlılık düzeyinde Hotelling $T^2$ kritik tablo değerleri	
EK 5. $f=4$ için sıralı $T^2$ istatistiklerinin $\alpha=0.01$ anlamlılık düzeyinde Hotelling $T^2$ kritik tablo değerleri.	
EK 6. $3 \times 3$ tekrarlı deney tasarımında birinci tip sapan kişi modeli için Hotelling $T^2$ simülasyon çalışması R kodları	
EK 7. $3 \times 3$ tekrarlı deney tasarımında ikinci tip sapan kişi modeli için Hotelling $T^2$ simülasyon çalışması R kodları	
EK 8. $4 \times 2$ tekrarlı deney tasarımında birinci tip sapan kişi modeli için Hotelling $T^2$ simülasyon çalışması R kodları	
EK 9. $4 \times 2$ tekrarlı deney tasarımında ikinci tip sapan kişi modeli için Hotelling $T^2$ simülasyon çalışması R kodları	
EK 10. $4 \times 2$ tekrarlı deney tasarımında Hotelling $T^2$ kritik tablo değeri hesabı R kodu	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AUC	Eğri altında kalan alan (area under curve)
$C_{max}$	Maksimum plazma konsantrasyon değeri (maximum plasma concentration)
CV	Bireyiçi değişkenlik katsayısı
EMA	Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)
$\mu_T$	Test ilaç kitle ortalaması
$\mu_R$	Referans ilaç kitle ortalaması
N	Örnekleme büyüklüğü
R	Referans ilaç
ss	Test ilacının standart sapması
T	Test ilaç
$T_{max}$	En büyük konsantrasyona ulaşılan zaman (maximum concentration time)
US FDA	United States Food and Drug Administration-Amerika Birleşik Devleti Gıda ve İlaç Kurumu
2x2	İki periyotlu iki ardışıklı çapraz geçişli deney tasarımı
3x3	Üç periyotlu üç ardışıklı tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı
4x2	Dört periyotlu iki ardışıklı tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı

## ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Örnek plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi .....	7
2.2. Biyoeşdeğerlilikte önemli farmakokinetik parametreler.....	9
2.3. Örnek sapan kişi grafiği .....	14
3.1. T, R1 ve R2 ilaçlarına ilişkin üç boyutlu saçılım grafiği .....	22
4.1. Birinci tip sapan kişi modelinde 3x3 tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=30).....	31
4.2. Birinci tip sapan kişi modelinde 4x2 tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=42).....	32
4.3. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%35 için 3x3 tekrarlı deney tasarımında örneklem büyüklüğünün Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi .....	33
4.4. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%40 için 4x2 tekrarlı deney tasarımında örneklem büyüklüğünün Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi .....	33
4.5. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%40 için çapraz geçişli deney tasarımlarında Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücünün karşılaştırılması (N=30).....	34
4.6. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%30 için Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücünün tekrarlı deney tasarımlarında karşılaştırılması (N=30) .....	35
4.7. İkinci tip sapan kişi modelinde CV=%30 için tekrarlı deney tasarımında örneklem büyüklüğünün Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi .....	39
4.8. İkinci tip sapan kişi modelinde 4x2 tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=30).....	40
4.9. İkinci tip sapan kişi modelinde 3x3 tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=42).....	40
4.10. İkinci tip sapan kişi modelinde CV=%40 için Hotelling T <sup>2</sup> testinin gücünün 2x2 ve tekrarlı deney tasarımlarında karşılaştırılması (N=30).....	41

## TABLOLAR

Sayfa

2.1. 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı düzeni.....	10
2.2. 4x2 çapraz geçişli deney tasarımı düzeni.....	13
2.3. 3x3 çapraz geçişli deney tasarımı düzeni.....	13
3.1. $f=4$ için sıralı $T^2$ istatistiklerinin $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde kritik tablo değerleri .....	20
3.2. Katılımcıların AUC değerleri.....	21
3.3. Kişilerin Hotelling $T^2$ değerleri.....	24
3.4. Biyoçeşdeğerlik incelemesi .....	25
4.1. 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında birinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi .....	36
4.2. 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında birinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi .....	37
4.3. 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında birinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi.....	38
4.4. 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi (N=30).....	42
4.5. 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi (N=42).....	43
4.6. 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi (N=30).....	44
4.7. 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi (N=42).....	45
4.8. 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi (N=30).....	46
4.9. 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi (N=42).....	47
4.10. $\mu T=110$ , $\mu R=100$ olduğunda N=30 ve 42 için tüm deney tasarımlarında ikinci tip sapan kişinin Hotelling $T^2$ testi ile bulunma yüzdesi.....	48

5.1. Birinci tip sapan kişi modelinde $CV=0.35$ için Hotelling $T^2$ testi performans tablosu .....	50
5.2. İkinci tip sapan kişi modelinde $CV=0.35$ için Hotelling $T^2$ testi performans tablosu .....	51

## 1. GİRİŞ

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, farmasötik eşdeğer olan (örneğin ikisi de tablet ya da ikisi de kapsül olan) iki farklı ilaç ürününün aynı molar dozlarda verilmesinden sonra o ilaç ürünündeki etken maddenin ya da olası etken metabolitlerin emilim hız ve dereceleri karşılaştırılır (1). Kana geçiş hızı ve miktarı belli sınırlar içinde aynı olan bu ilaçlar birbiriyle biyoeşdeğerdir. Biyoeşdeğerlik çalışmaları esas olarak karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmalarıdır.

Biyoeşdeğerlik, belirli bir zaman sürecinde plazmadaki maddenin konsantrasyon değerleri dikkate alınarak saptanmaktadır. Plazma konsantrasyon ve zaman eğrisinden yararlanılarak eğri altında kalan alan, maksimum konsantrasyon değeri, maksimum konsantrasyona ulaştığı zaman gibi önemli farmakokinetik parametreler elde edilmektedir. Biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde bu farmakokinetik parametrelerin geometrik ortalamalarının oranları önemli rol oynamaktadır. Bazı biyoeşdeğerlik çalışmalarında bu farmakokinetik değerleri etkileyebilecek ürün hatası (kaplanmış tabletin kırılması, yanlış dozajlı bir tablet), ters etkinin ilaç emilimini etkilemesi (kusma, ishal gibi), laboratuvarında numunelerin karışması, veri aktarma hatası veya kişi formülasyon etkileşimi nedenlerinden dolayı aşırı büyük ya da aşırı küçük gözlemlerle karşılaşmak yaygın bir problem olmuştur. Bu sapan gözlemlerin biyoeşdeğerlik sonucunu etkilediği durumlarla da karşılaşmaktadır. Sapan gözlemi içeren kişiyi çalışmaya dahil ettiğimizde ürünler biyoeşdeğer değilken çıkardığımızda ürünler biyoeşdeğer olarak bulunabilmektedir ya da tam tersi durum da yaşanabilmektedir (2). Bu nedenle biyoeşdeğerlikte sapan gözlemin doğru bir şekilde belirlenmesi önemli bir konu haline gelmiş ve çeşitli yöntemler ele alınmıştır.

Bu yöntemler çoğunlukla, belirli sayıdaki katılımcının her birine iki ilacın belirli bir sıra ile uygulandığı iki periyotlu, iki ardışıklı çapraz geçişli deney tasarımlarına uygulanmıştır. Bu yöntemlerde olabilirlik ve tahmin uzaklıklarına (3), Hotelling  $T^2$  testine (1), ortalama kayma testine (4) dayanan çeşitli yöntemler ele alınmıştır. Bu yöntemlere genel bilgilerde yer verilmiştir.

Biyoeşdeğerlikte kullanılan bir diğer deney tasarımı tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımıdır. Bir kişiye aynı dozda bir ilacın tekrarlanan uygulamalarla verilmesiyle hesaplanan bireyiçi değişkenliğin %30'dan büyük olması durumunda

ilaç değişkenliği yüksek olan ilaç grubuna girmektedir. Yüksek bireyiçi değişkenliğe sahip ilaçlar için tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımları önerilmektedir (5). En sık kullanılan deney tasarımları dört periyotlu, iki ardışımı (4x2) ve  periyotlu  ardışımı (3x3) apraz geçişli deney tasarımlarıdır.

Tekrarlı apraz geçişli deney tasarımlarında sapan kişinin belirlenmesi konusunda Stiffler ve Stiffler (6), Hotelling  $T^2$  testini 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımına uyarlamışlardır. Sadece ilk iki periyotta sapan değer olması durumunu %10-30 bireyiçi değişkenlikte incelemişlerdir. Çalışma sonunda Hotelling  $T^2$  testinin 4x2 deney tasarımındaki gücünü 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı ile benzer bulmuşlardır.

Bu çalışmada, 4x2 deney tasarımının yanı sıra 3x3 deney tasarımı da dahil edilerek, bireyiçi değişkenlik %10-30 ve %30'dan da yüksek alınarak ve ilk iki periyotta sapan değer olması dışındaki farklı durumlar (sadece test cevabında ya da tüm cevaplarda sapan değer olması durumları) ele alınarak Hotelling  $T^2$  testinin tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında sapan kişiyi belirlemedeki gücünün daha geniş bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Tekrarlı apraz geçişli deney tasarımlarında hangi durumlarda sapan kişiyi belirlemede Hotelling  $T^2$  testinin daha gcl, hangi durumlarda yetersiz bir test olduğu ortaya konulmak istenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tarihsel Gelişim

Biyoeşdeğerlikte sapan kişinin belirlenmesi için bu zamana kadar birçok yöntem ele alınmıştır. Bu yöntemlerin en başında US FDA (United States Food and Drug Administration-Amerika Birleşik Devleti Gıda ve İlaç Kurumu) (7) tarafından önerilen Lund (8) yöntemi gelmektedir. Lund, tek değişkenli *Inverted-Student* fonksiyonunun marjinal olasılık yoğunluk fonksiyonunu tanımlamıştır. Lund yöntemi, bu fonksiyondan yararlanarak hesaplanan olasılıklardan elde edilen tablo değerlerini standartlaştırılmış artık değerleri ile karşılaştırılarak, artık değerinin tablo değerinden büyük olması durumunda gözlemin aykırı değer olduğu sonucuna varıldığı bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanılması US FDA tarafından önerilse de Chow ve Liu (9), Lund yönteminin çapraz geçişli deney tasarımları için uygun bir yöntem olmadığını göstermişlerdir. Bunun nedeninin de aynı kişiden alınan cevapların arasında korelasyon olması durumunda kullanılamaz olması, 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında bir kişiden alınan iki farmakokinetik cevap arasındaki farklara uygulansa da çalışmanın deney tasarımının özelliklerini hesaba katmaması ve çapraz geçişli deney tasarımlarındaki diğer etkileri saf dışı bırakmadığından diğer çapraz geçişli deney tasarımları için uyarlanamaması olarak ifade etmişlerdir.

Chow ve Tse (3), biyoeşdeğerlik modelindeki periyot ve formülasyon etkisini yok sayarak Cook (10)'un olabilirlik uzaklığına ve tahmin uzaklıklarına dayanan iki yöntem önermişlerdir. i. kişinin olduğu ve olmadığı durumdaki parametre tahminleri arasındaki farktan yararlanılmaktadır. Bir kişiden hesaplanan olabilirlik ve tahmin uzaklıklarının asimptotik dağılımının,  $v$  modeldeki bağımsız parametrelerin sayısı olmak üzere,  $v$  serbestlik dereceli Ki-kare dağıldığını göstermişlerdir. Her bir kişiden hesaplanan olabilirlik ya da tahmin uzaklığının  $v$  serbestlik dereceli  $(1-\alpha)$  Ki-kare yüzdelik değeriyle karşılaştırılarak bu değerden büyük olması durumunda gözlemin aykırı değer olduğu sonucuna varılan yöntemlerdir.

Liu ve Weng (1), olası birden çok sapan kişiyi saptamak için çalışmadaki her bir kişi için hesaplanan iki örneklem Hotelling  $T^2$  sıralı istatistiğine dayanan bir yöntem önermişlerdir. Çalışmada Hotelling  $T^2$  yöntemi olabilirlik uzaklığı yöntemi ile karşılaştırılmış ve test istatistiklerinin sırasını ve bağımlılık yapısını da hesaba

katması açısından Hotelling  $T^2$  yönteminin daha sağlam bir yöntem olduğunu gösterilmiştir. Liu ve Weng, ayrıca bu çalışmalarında kişideki sapan gözlemi bulmak için de formülasyon ortalamalarından yararlanarak artıklar yöntemini ele almışlardır. Her iki yöntemde de biyoeşdeğerlik modelindeki periyot etkisini yok saymışlardır ve kovaryans matrisinin küresel olduğu varsayımı geçerlidir. Hotelling  $T^2$  yönteminin  $2 \times 2$  çapraz geçişli deney tasarımındaki gücü  $K_i$  ve diğerleri (11) tarafından incelenmiştir. 14 ve 20 örneklem büyüklüğünde, %10-30 bireyiçi değişkenlikle yaptıkları bir simülasyon çalışması ile bireyiçi değişkenliğin %30'dan yüksek ve örneklem büyüklüğünün her bir ardışım için 7'den düşük olması durumunda Hotelling  $T^2$  testinin gücünün çok düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Test ilacının ortalamasının, referans ilacının ortalamasının %10 sınırları içerisinde olduğu durumda sapan kişinin saptanmasının anlamlı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Wang ve Chow (4), ortalama-kayma modeline dayanan, daha genel bir test yöntemi olan ortalama-kayma testini ele almışlardır. Önerdikleri  $D_t$  test istatistiği,  $T_{1n}$  ve  $T_{2n}$  şeklinde iki bileşenden oluşmaktadır. Bileşenlerden biri spesifik bir ilaca ait farmakokinetik ölçümün aykırılığını, diğeri ise bir birimin bütünüyle tüm ilaçlara ait farmakokinetik ölçümlerinde aykırılığını test eder. Bu bileşenlerden oluşan  $D_t$  test istatistiği, t. kişinin aykırı değer olup olmadığının testi için kullanılır ve iki Beta dağılımının toplamına uygun dağılım göstermektedir. Aykırı gözlemin saptanması için maksimum  $D_t$  değerinin dikkate alındığı bir yöntemdir. Wang ve Chow'un çalışmasında ortalama-kayma testinin sapan kişilerin saptanmasında Hotelling  $T^2$  testinden daha güçlü olduğu yapılan bir simülasyon çalışması ile gösterilmiş ve Hotelling  $T^2$  testi gibi ortalama kayma testinin de avantajının yüksek dereceli deney tasarımlarına uyarlanabilir olması olduğunu belirtmişlerdir.

İki periyotlu iki ardışımli deney tasarımlarında sapan kişinin saptanması için ele alınan olabilirlik uzaklığı, tahmin uzaklığı, Hotelling  $T^2$  ve ortalama-kayma testi yöntemlerinin sapan kişiyi belirlemedeki güçleri Ramsay ve Elcum (12)'un çalışmasında bir simülasyon çalışması ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada  $N=12$ , 24 ve 36 katılımcı sayısı ve %10-%60 bireyiçi değişkenlikler ile çalışılmıştır. Tahmin uzaklıklarına dayalı yöntem birinci tip hata değerini arttırsa da sapan kişiyi belirlemede diğer üç yöntemden güçlü bulunmuştur.



Bu yöntemlerin yanı sıra, Liao (13), biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında elde edilen verilerin, eğri altında kalan alanlar olmadığını, birbirleri ile ilişkili konsantrasyon değerleri olduğunu ve bu yüzden de yapılan varyans tahminlerinin doğru olmadığını ileri sürmüştür. Konsantrasyonların bağımlılık yapısını hesaba katan doğrusal bir fonksiyondan elde edilen tahmini konsantrasyonları kullanarak aykırı değerleri belirlemek için de artık analizi yapmayı önermiştir. Bu yaklaşımda formülasyon ve periyot etkisi yok sayılmaktadır.

Sapan gözleme sahip kişinin biyoeşdeğerlik hükmü üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar da olmuştur. Metzler ve Huang (14) ve Rodda (15), sapan gözlemin varlığının biyoeşdeğerlik çalışmalarında veri analizine etki edebileceği konusuna dikkat çekmişlerdir. Chow ve Tse (3) ve Bolton (16) sapan gözleme sahip kişinin çalışmaya dahil edilmesinin ya da çıkarılmasının biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde farklı kararlara (dahil edildiğinde biyoeşdeğersizliğe, çıkarıldığında biyoeşdeğerliliğe) yol açabileceğini göstermişlerdir. Ki ve diğerleri (11), referans ilacın ortalamasının %25'inden küçük olan makul bireyiçi değişkenlik ile sapan kişinin dahil edilmesiyle ya da çıkarılmasıyla biyoeşdeğerlik sonucunda tutarsız sonuçların, daha çok test ilacının gerçekte referans ilaçla eşdeğer olduğu durumda ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir.

Yukarıda anlatılan yöntemler 2x2 çapraz geçişli deney tasarımları için önerilen yöntemlerdir. Yüksek bireyiçi değişkenliğe sahip ilaçların biyoeşdeğerlik analizi için kullanılan tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında sapan değer analizi için Stiffler ve Stiffler (6), bu testler arasından Hotelling  $T^2$  testini 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımına uyarlamışlardır. Bu çalışmalarında %10-30 bireyiçi değişkenliğinde ve 14 ve 20 örneklem büyüklüğünde, sadece ilk iki periyottaki cevapta sapan değere sahip olan bir kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile saptanma yüzdesini bir simülasyon çalışması ile incelemişler ve 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında inceledikleri sapan kişi modeli için Hotelling  $T^2$  testini en az 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı kadar güçlü bulmuşlardır.

Tekrarlı deney tasarımında bireyiçi değişkenliğin %30'dan yüksek olduğu ve 4x2 deney tasarımının yanı sıra 3x3 deney tasarımının da tercih edilen bir yöntem olduğu düşünüldüğünde, Hotelling  $T^2$  testinin yüksek dereceli deney tasarımlarına uyarlanabilir bir yöntem olması itibariyle daha detaylı bir incelemenin gerekli olduğu

düşünülmüştür. Bu çalışmada, 4x2 deney tasarımının yanı sıra 3x3 deney tasarımı da dahil edilerek, bireyiçi değişkenlik %10-30 ve %30'dan da yüksek alınarak ve ilk iki periyotta sapan değer olması dışındaki farklı durumlar (sadece test cevabında ya da tüm cevaplarda sapan değer olması durumları) ele alınarak Hotelling T<sup>2</sup> testinin tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında sapan kişiyi belirlemedeki gücünün daha geniş bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında hangi durumlarda sapan kişiyi belirlemede Hotelling T<sup>2</sup> testinin daha güçlü, hangi durumlarda yetersiz bir test olduğu ortaya konulmak istenmektedir.

## 2.2 Temel Kavramlar

### 2.2.1 Biyoyararlanım

Ağızdan veya doku içine enjeksiyon gibi intravenöz-dışı kullanım yoluyla verilen ilacın emilimiyle ilgili iki önemli parametre: i) emilim derecesi (oranı) ve ii) emilim hızıdır. Bu iki parametre o ilaç ürününün veya ilacın “biyoyararlanımı”nı belirler. Biyoyararlanım, sistemik etki yapması için verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar “yararlandığını” gösteren somut bir ölçüdür. Vücutta ilaçtan “yararlanması” istenilen kısım ilacın etki yeri olan organ veya dokulardır. Biyoyararlanım, geniş anlamıyla, “farmasötik şekil içinden etken (aktif) maddenin absorbe edilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hızı ve derecesi” diye tanımlanmaktadır (17).

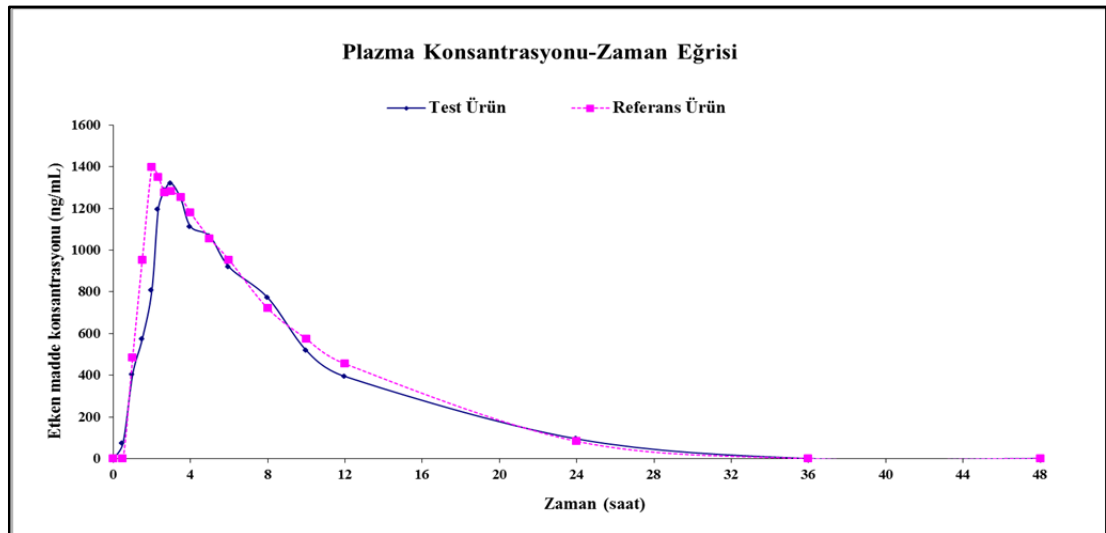
### 2.2.2 Biyoeşdeğerlik

Aynı etken maddeyi, aynı miktarda içeren, aynı takdim şekliyle alınan, kana geçiş hızı ve miktarı belli sınırlar içinde aynı olan ilaçlar birbiriyle biyoeşdeğerdir. Biyoeşdeğerlik çalışması esas olarak karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasıdır. Biyoeşdeğerlik, belirli bir zaman sürecinde plazmadaki maddenin konsantrasyon değerleri dikkate alınarak saptanmaktadır.

Orjinal ilaç, o ilacı patent altına almış olarak ilk kez geliştiren, üreten firmanın piyasaya verdiği ilaç için kullanılan terimdir. Jenerik ilaç, 15 yıl olan patent koruma süresinin bitiminden sonra diğer firmalar bu molekülü inceler, özelliklerini saptar, üretip kendi verdikleri ticari adla piyasaya verebilirler. Bu “ikinci üretim”le piyasaya verilen ilaç içinse “jenerik ilaç” adı verilir. Jenerik ilaç piyasaya

sürülmeden önce orjinal ilaçla biyoyararlanımlarının kanıtlanması gerekmektedir. Bu da biyoeşdeğerlik çalışmaları ile mümkündür. Orjinal ilaç için referans ürün, jenerik ilaç için test ilaç terimleri kullanılmaktadır.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, 18-55 yaş aralığında, normal vücut kitle indeksine sahip sağlıklı gönüllülerden oluşan bir grup kişiye iki ilaç ürününün (test ve referans ürün) farklı iki periyotta verilmesinden sonra o kişilerden ilacın emilim ve atılım zamanlarına göre belirlenmiş kan alım noktalarına göre plazma ya da serum (kan) örnekleri alınmaktadır. Alınan örnekler akredite analiz merkezlerinde analiz edilerek plazmadaki etken maddenin konsantrasyonu ölçülmektedir. Bu ölçümler plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi ile görselleştirilmektedir (Bkz. Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Örnek plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi

Her bir kişi için plazma konsantrasyon değerleri ölçüldükten sonra biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde ele alınan birincil farmakokinetik karakteristikler olan ilacın yayılımını gösteren zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan (AUC) ve ilacın emilimini gösteren maksimum konsantrasyon ( $C_{max}$ ) değerleri elde edilmektedir. Hesaplanan eğri altında kalan alan çeşitleri şu şekildedir:  $t_0$  anından ölçülebilen anlamlı en son noktaya ( $t_{last}$ ) kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan  $AUC_{0-t_{last}}$  olarak,  $t_0$ 'dan sonsuza kadar ölçülen alan  $AUC_{0-inf}$  olarak ve  $t_{last}$ 'tan sonsuza kadar ekstrapole

edilen alan  $AUC_{\text{extrapolated}}$  olarak adlandırılmaktadır. Bu alan değerlerinden biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde  $AUC_{0-\text{last}}$  dikkate alınmaktadır.

$AUC(t_{i-1}-t_i)$ ,  $i-1$ . ölçüm zamanından  $i$ . ölçüm zamanına kadar toplanan ölçüm sıvıları içinde belirlenen etken madde konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki her bir yamuğun alanı çıkış kısmı ve iniş kısmı olmak üzere iki ayrı alan formülün (lineer ve log-lineer) karması şeklinde hesaplanmaktadır. Lineer yöntem

$$AUC(t_{i-1}-t_i) \approx \left( \frac{C_{i-1}+C_i}{2} \right) (t_i - t_{i-1}) \quad (2.1)$$

eşitliğinden elde edilmektedir. Burada,

$t_i$ ,  $i$ . ölçüm sıvısının toplandığı zamanı ( $i=1,2,\dots,k$ ),

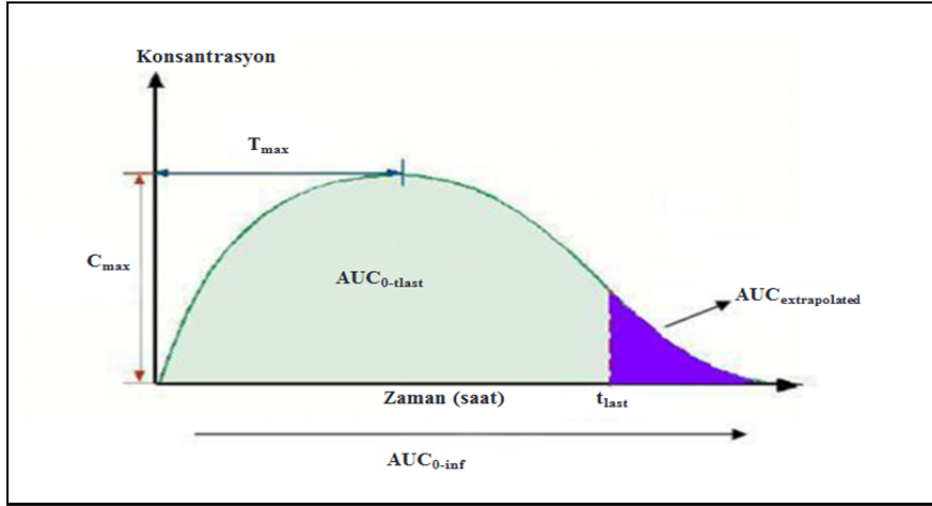
$C_i$ ,  $t_i$ . zamanda toplanan ölçüm sıvısı içinde belirlenen etken madde konsantrasyonunu göstermektedir.

Eğrinin çıkış kısmında alan hesabında lineer yamuk yöntemi kullanılırken, iniş kısmında log-lineer yamuk yöntemi kullanılmaktadır. İniş kısmındaki her bir yamuğun alanı

$$AUC(t_{i-1}-t_i) \approx \frac{C_{i-1}-C_i}{\ln(C_{i-1}/C_i)} (t_i-t_{i-1}) \quad (2.2)$$

eşitliğinden elde edilmektedir.

Bunlara ek olarak maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı zaman ( $t_{\text{max}}$ ) en sık kullanılan bir diğer farmakokinetik parametredir (Bkz. Şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** Biyoeşdeğerlilikte önemli farmakokinetik parametreler

İki ilacın (test ve referans ilaç) emilimlerinin oranı ve yayılımı benzer olduğunda iki ilacın aynı tedavi etkisini yarattığı ya da tedavi derecelerinin eşdeğer olduğu varsayılmaktadır.  $AUC_{0-t_{last}}$  ve  $C_{max}$  parametreleri analizlenmeden önce parametreleri normalleştirmek için logaritmik dönüşüm yapılmaktadır. Zamana bağlı parametrelerde ( $T_{max}$ ) bu dönüşüm uygun olmayacağı için parametrik olmayan yaklaşımlar kullanılmaktadır. İki ilaç ürününün biyoeşdeğer olması için  $AUC_{0-t_{last}}$  ve  $C_{max}$  parametrelerinin, geometrik ortalamalarının oranının %90 güven aralığı, 0.80-1.25 sınırları içerisinde olması gerekmektedir (5).

Biyoeşdeğerlik çalışmaları formülasyon “etkisi”nin diğer etkilerden ayırt edilebilmesine olanak veren bir şekilde tasarlanmalıdır. Bu deney tasarımları paralel ya da çapraz geçişli deney tasarımlarıdır.

### 2.2.3 Paralel Deney Tasarımı

Araştırılan ilacın ve/veya metabolitinin yarılanma ömrü çok uzunsa, paralel deney tasarımının kullanılması daha uygun olmaktadır. Paralel deney tasarımında, deney birimleri (katılımcılar) gruplara ayrılır ve bir grup test ilacı alırken diğer grup referans ilacı alır. Bu tasarımda ardışım, periyot ya da taşınan etki, ya da katılımcının denemeyi bırakması sorun yaratmamaktadır. Fakat değişkenliğin iki türü olan katılımcılar arası ve katılımcılar içi değişkenliğin bir arada olduğu bir tasarımdır. Bu tasarım katılımcılar arası değişkenliğin katılımcılar içi değişkenliğe göre küçük

olması durumunda kullanılır. Fakat genellikle paralel deney tasarımında bireylerarası değişkenlik çok yüksek olmakta, testin gücü azalmakta ve çapraz geçişli tasarımı ile aynı gücü elde etmek için daha büyük sayıda katılımcıya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle birçok biyoeşdeğerlik araştırmasında çapraz geçişli denemeler kullanılmaktadır (18).

#### 2.2.4 Çapraz Geçişli Deney Tasarımı

Belirli sayıdaki katılımcının her birine iki ya da daha fazla denemenin belirli bir sıra ile uygulandığı bir deney tasarımı türüdür. Birçok klinik ve farmakolojik denemede, çok çeşitli denemelerin birbirleri ile karşılaştırılmasında seçilen en yaygın tasarımıdır. Bir çapraz geçişli deney tasarımında, denemelerin uygulama sıralaması “ardışım”, bir denemenin uygulama zamanı “periyot” olarak adlandırılır. Bir periyottan diğerine geçerken grupların aldıkları ilaçların çapraz olarak değiştirilmesi nedeniyle bu tür çalışmalara çapraz geçişli denemeler denir (17). Denemeler genellikle A ve B gibi büyük harflerle gösterilir. Tasarımda sıralar, deney gerçekleştirilmeden önce belirlenmiş olmalı ve deneme birimleri bu sıralara rastgele atanmalıdır.

En sık kullanılan çapraz geçişli deney tasarımı iki ardışımı, iki periyotlu, iki denemeli 2x2 çapraz geçişli deney tasarımıdır. Katılımcıların birinci ve ikinci periyotta hangi ilacı (test ya da referans ürün) alacağı, randomizasyon programı ile oluşturulan tabloya göre belirlenmektedir. Katılımcılar T'nin test ürünü ve R'nin referans ürünü temsil ettiği TR ve RT ardışımına rastgele eşit miktarda dağıtılırlar. RT ardışımı uygulanan katılımcı öncelikle referans ürünü alır ve ilacın vücuttan tamamen atılması için geçen süre olan arınma süresi sonrasında test ürünü alır. 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı için ardışım, periyotlar ve alınan ilaçlar Tablo 2.1'e uymaktadır.

**Tablo 2.1.** 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı düzeni

Ardışım	Periyot 1	Arınma Süresi	Periyot 2
TR	T		R
RT	R		T

2x2 çapraz geçişli deney tasarımı dışında kalan çapraz geçişli deney tasarımlarının ortak özelliği, periyotların sayısının karşılaştırılacak tedavilerin sayısından fazla olması ya da ardışıkların sayısının tedavilerin sayısından fazla olmasıdır. Bunlara “yüksek dereceli çapraz geçişli tasarımları” denir (17). Bir diğer adı tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarıdır.

### 2.2.5 Tekrarlı Çapraz Geçişli Deney Tasarımı

Çapraz geçişli deney tasarımlarında en önemli değişkenlik, bir kişiye aynı dozda bir ilacın tekrarlanan uygulamalarla verilmesiyle hesaplanan bireyiçi değişkenliktir. Bireyiçi değişkenliği %30’dan yüksek olan ilaçlar değişkenliği yüksek olan ilaç grubuna girmektedir (5). Bu tarz çalışmalar için 2x2 çapraz geçişli deney tasarımları kullanıldığında yüksek sayıda kişi ile çalışılması gerekmektedir. Bu nedenle değişkenliği yüksek olan ilaç ürünlerinin biyoeşdeğerlik çalışmalarında periyotların sayısının tedavilerin sayısından daha fazla olduğu ya da ardışıkların sayısının tedavilerin sayısından daha fazla olduğu “yüksek dereceli çapraz geçişli tasarımları” ya da bir diğer adı “tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımları” tercih edilmektedir. Bu deney tasarımlarında çalışmanın süresi uzasa da daha az kişi ile çalışılmaktadır ve EMA (5) kılavuzuna göre çalışma sonunda  $C_{max}$  farmakokinetik parametresi için referans ilacın bireyiçi değişkenliği %30’dan yüksek bulunursa güven aralığı %69.84-143.19’a kadar genişletilebilmektedir. Çalışmaya başlamadan önce araştırmacının daha fazla kişi ile çalışmanın mı yoksa çalışmanın süresinin daha uzun olması durumunun mu daha avantajlı olacağına karar vermesi gerekmektedir.

Taşınan etkinin olmadığı varsayıldığında kullanılan tekrarlı deney tasarımı modeli (19);

$$Y_{ijkl} = \mu_k + \gamma_{jkl} + \delta_{ijk} + \varepsilon_{ijkl} \quad (2.3)$$

$$i=1, \dots, n_j$$

$$j=1, 2$$

$$k=T, R$$

$$l=1, \dots, m$$

biçimindedir. Burada,

$Y_{ijkl}$ : k ilacının l. tekrardaki j. ardışımıdaki i. kişideki cevabı

$\mu_k$ : k ilacının tedavi etkisi (k ilacının genel ortalaması)

$\gamma_{jkl}$ : j. ardışımıdaki l. tekrarın k ilacı üzerindeki sabit etkisi

$$\sum_i (Y_{jT1} + Y_{jT2}) = \sum_i (Y_{jR1} + Y_{jR2}) = 0 \quad (2.4)$$

biçimindedir.

$\varepsilon_{ijkl}$ : k ilacının l. tekrarında j. ardışımıdaki i. kişinin rastgele hatası

$\delta_{ijk}$ : i. kişinin j. ardışımıdaki k ilacı üzerindeki rastgele etkisi olsun.

$\varepsilon_{ijkl}$ 'lar bağımsız ve  $N(0, \sigma_{Wk}^2)$  biçiminde aynı dağılıma sahip olduğu varsayılmaktadır.

$\delta_{ij} = [\delta_{ijT}, \delta_{ijR}]'$  rastgele kişi etkilerinin 2x1 boyutlu vektörü olsun ve  $\delta_{ij}$ 'lerin birbirinden bağımsız ve iki değişkenli sıfır ortalama vektörü  $[0 \ 0]'$  ve

$$\begin{bmatrix} \sigma_{BT}^2 & \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} \\ \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} & \sigma_{BR}^2 \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

kovaryans matrisiyle normal dağılıma sahip olduğu varsayılmaktadır (21, 22).

$\varepsilon_{ijkl}$ 'lar ve  $\delta_{ij}$ 'lerin birbirinden bağımsız olduğu varsayılmaktadır.

En sık kullanılan tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımları “tamamıyla” tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı olan dört periyotlu, iki ardışımı (4x2) ve “kısmi” tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı olan üç periyotlu üç ardışımı (3x3) çapraz geçişli deney tasarımlarıdır (5).

4x2 çapraz geçişli deney tasarımlarında, her ardışımında test ve referans ilaç iki defa alınmaktadır. Katılımcılar ardışımlara rastgele atanmaktadır. Tablo 2.2'den de anlaşılacağı gibi birinci ardışımında (TRTR), birinci periyotta test ilaç, ikinci periyotta referans ilaç, üçüncü periyotta test ilaç ve dördüncü periyotta referans ilaç alınmaktadır. İkinci ardışım RTRT sırasındadır. Her ilaç alımından sonra (periyotlar arasında) yeterli arınma süresi bırakılmaktadır.



**Tablo 2.2.** 4x2 çapraz geçişli deney tasarımı düzeni

Ardışım	Periyot 1	Arınma süresi	Periyot 2	Arınma süresi	Periyot 3	Arınma süresi	Periyot 4
TRTR	T		R		T		R
RTRT	R	T	R	T			

3x3 çapraz geçişli deney tasarımlarında, üç ardışım bulunmaktadır. Her ardışımında referans ilaç iki defa, test ilaç bir defa alınmaktadır. Ardışımlar TRR, RTR ve RRT şeklindedir. Çalışmanın deney düzeni Tablo 2.3'teki gibidir.

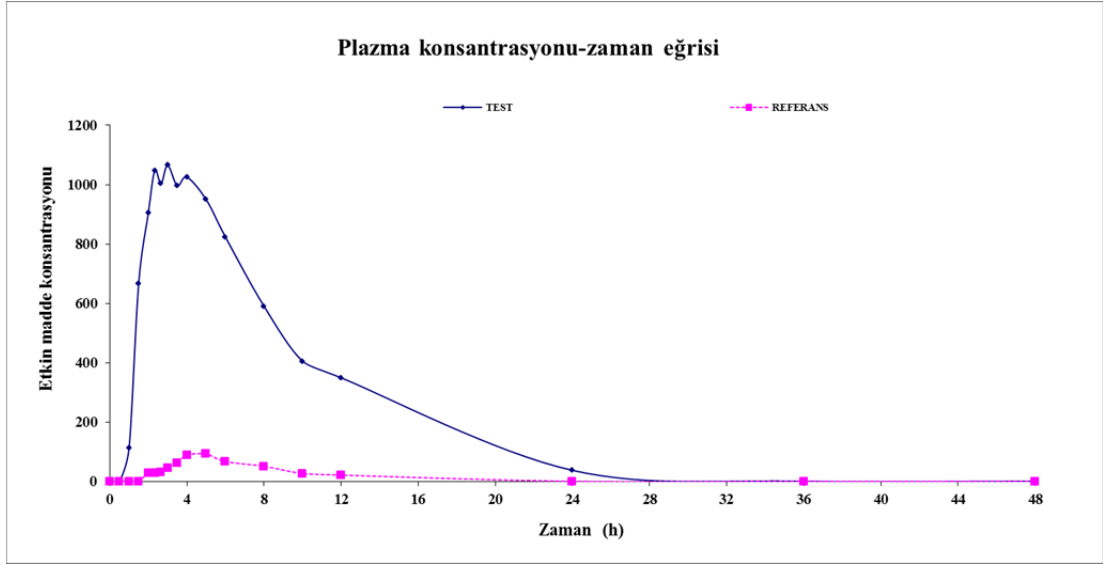
**Tablo 2.3.** 3x3 çapraz geçişli deney tasarımı düzeni

Ardışım	Periyot 1	Arınma süresi	Periyot 2	Arınma süresi	Periyot 3
TRR	T		R		R
RTR	R	T	R		
RRT	R	R	T		

4x2 çapraz geçişli deney tasarımı, 3x3'e göre daha uzun süren bir çalışma olmasına rağmen daha az kişiyle çalışılmaktadır ve test ilacının iki kere tekrarı vardır. Ama sadece referans ilacın tekrar edilmesi istatistiksel analizde bireyiçi değişkenliğin değerlendirilmesi için yeterli bulunduğundan 3x3 deney tasarımı etkinlik açısından 4x2 deney tasarımına tercih edilmektedir (20).

### 2.3 Aykırı Değer

Aykırı değerler, veri kümesindeki diğer verilerle uyuşmayan veri ya da veriler olarak tanımlanabilir (23). Analiz sonuçları üzerinde hiçbir etkiye sahip olmayabilecekleri gibi çok büyük bir etki de yaratabilirler. Bir veri grubu içinde belirlenmeleri istatistiksel analizler açısından önemlidir. Biyodeşdeğerlilikte aykırı değeri bir örnek plazma konsantrasyon-zaman eğrisi Şekil 2.3 yardımı ile gösterirsek referans ilacın vücutta emiliminin gerçekleşmemesi ya da klinikte ilaç uygulaması ile ilgili bir sorun nedeniyle AUC ve  $C_{max}$  değerleri birbirlerinden farklı iki profil gözlemlenmiştir.



**Şekil 2.3.** Örnek sapan kişi grafiği

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında ise aykırı değerler biyoeşdeğer olan iki ilacın biyoeşdeğersizliğine neden olabilmektedirler. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında sapan değerlerin/kişilerin belirlenmesi önemli bir konu haline almıştır. Bu yöntemlerden biri de iki örneklem Hotelling  $T^2$  sıralı istatistiğine dayanan Hotelling  $T^2$  test yöntemidir.

### 2.3.1 Hotelling $T^2$ Test Yöntemi

$N$  büyüklüğündeki bir örnekleme her bir kişiden alınan  $f$  tane farmakokinetik cevap vardır ve bir kişiden alınan  $f$  tane cevabın diğer kişilerden ( $N-1$  kişiden) farklılık gösterip göstermediği araştırılmak istendiğinde olası sapan kişileri belirlemek için Liu ve Weng (1) tarafından Hawkins (24)'in iki örneklem Hotelling  $T^2$  istatistiğine dayalı bir yöntem ele alınmıştır. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında ele alınan bu yöntem ve kullanıldığı model aşağıda belirtilmiştir:

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan  $2 \times 2$  çapraz geçişli deney tasarımı için,  $Y_{ijl}$ ,  $i$ . kişinin  $l$ . periyottaki  $j$ . formülasyona verdiği cevap olsun. Bu deney tasarımı için Chow ve Tse (3) tarafından önerilen model,

$$Y_{ijl} = \mu + S_i + F_j + P_l + e_{ijl} \quad i=1,2,\dots, N; \quad j,l=1,\dots, f \quad (2.6)$$

biçimindedir. Burada;

$Y_{ijl}$ : i. kişinin l. periyottaki j. formülasyon cevap değişkeni

$\mu$ : Genel ortalama

$F_j$ : j. formülasyonun sabit etkisi ( $\sum_j F_j = 0$ )

$P_l$ : l. periyodun sabit etkisi ( $\sum_l P_l = 0$ )

$S_i$ : i. kişinin rastgele etkisi

$e_{ijl}$ : Hata terimidir.

$S_i$  ve  $e_{ijl}$ 'nin bağımsız, sıfır ortalama ve sırasıyla  $\sigma_s^2$  ve  $\sigma_e^2$  varyansı ile normal dağıldığı varsayılmaktadır. Basite indirgemek adına periyot etkisi yok sayıldığında model,

$$\begin{aligned} Y_{ij} &= \mu + F_j + S_i + e_{ij} & (2.7) \\ &= \alpha_j + S_i + e_{ij}, \quad i=1,2,\dots, N; \quad j=1,2,\dots, f \end{aligned}$$

biçiminde olmaktadır.

Burada  $\alpha_j = \mu + F_j$  biçimindedir.

$Y_i = [Y_{i1}, \dots, Y_{if}]'$ , i. kişinin f tane formülasyona verdiği cevapların  $f \times 1$  boyutlu vektörü olsun. Formül 2.7'deki model altında  $Y_i$ 'ler  $\alpha$  ortalama vektörü ve  $\Lambda$  kovaryans matrisi ile f boyutlu çok değişkenli normal rastgele vektörlerdir. Burada

$$\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_f)' \quad (2.8)$$

$$\Lambda = \text{cov}(Y_{ij}, Y_{i'j'}) = \begin{cases} \sigma_j^2, & i = i' \text{ ve } j = j' \\ \sigma_{jj}, & i = i' \text{ ve } j \neq j' \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases} \quad (2.9)$$

biçimindedir.

Hotelling  $T^2$  testinde Formül 2.7'deki modelin gerektirdiği kovaryans yapısının simetriklik koşulu gözardı edilmektedir. Çünkü iki örneklem Hotelling  $T^2$  istatistiği kovaryans matrisinin eşit korelasyon yapısına sahip olmasını şart koşmamaktadır. Bu nedenle Formül 2.7'deki model,

$$Y_{ij} = \alpha_j + \varepsilon_{ij} \quad i=1,2,\dots, N; \quad j=1,\dots, f \quad (2.10)$$

şekline indirgenmiştir.

Liu ve Weng (1) konum kaymasından kaynaklanan sapan kişilerin test edilmesi için aşağıdaki hipotezin kullanılmasını önermişlerdir:

$$\begin{aligned} H_0: Y_i &\sim MN(\alpha, \Lambda), \quad \text{bütün } i=1,2,\dots,N \text{ için} \\ H_1: Y_i &\sim MN(\alpha + \Delta_i, \Lambda), \text{ en az bir } i \text{ için} \end{aligned} \quad (2.11)$$

Bu hipotezler Formül 2.12'deki N tane alt hipoteze ayrıştırılabilmektedir:

$$\begin{aligned} H_{0i}: Y_i &\sim MN(\alpha, \Lambda), \quad i=1,2,\dots,N \text{ için} \\ H_{1i}: Y_i &\sim MN(\alpha + \Delta_i, \Lambda) \end{aligned} \quad (2.12)$$

Alt hipotezlerde  $H_0 = \bigcap_i H_{0i}$  ve  $H_1 = \bigcup_i H_{1i}$  durumu söz konusudur.

Bu alt hipotezlerin testi için kullanılacak olan i. kişinin Hotelling  $T^2$  istatistiği aşağıdaki biçimde elde edilmektedir.

$$T_i^2 = ((N-1)(N-2)/N)(Y_i - \bar{Y}_i)' A_i^{-1} (Y_i - \bar{Y}_i) \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.13)$$

Burada  $\bar{Y}_i$  ve  $A_i$ , i. kişi örneklemden çıkarıldığında N-1 kişi üzerinden elde edilen örneklem ortalaması ve kareler toplamı ve çapraz çarpımlar matrisidir.

$T_i^2$ 'nin hesabını basitleştirmek için,  $\bar{Y}$  ve A sırasıyla  $Y_1, \dots, Y_N$ 'den hesaplanan örneklem ortalaması ve kareler toplamı ve çapraz çarpımlar matrisi olsun. Bu durumda  $T_i^2$ ,

$$T_i^2 = [(N-2)D_i^2]/[(N-1)/N - D_i^2] \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.14)$$

biçiminde hesaplanmaktadır. Burada  $D_i^2$ ,

$$D_i^2 = (Y_i - \bar{Y})' A^{-1} (Y_i - \bar{Y}), \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.15)$$

biçimindedir.

Hotelling  $T^2$  herhangi bir tam ranklı doğrusal dönüşüm altında sabit olduğu için ve  $\Lambda = \Gamma' \Gamma$  olduğu için,  $\Gamma$  tekil olmayan üst üçgen matris,  $T_i^2$ 'nin bileşik dağılımı  $\alpha$  ve  $\Lambda$ 'den bağımsızdır (1).

Olası sapan kişileri tespit etmek için çoklu hipotezlerde azalan aşamalı kapalı test yöntemi aşağıdaki şekilde belirtilmiştir (1):

$T_{(1)}^2, \dots, T_{(N)}^2, T_1^2, \dots, T_N^2$ 'nin sıralı istatistikleri,  $H_{0(i)}, T_{(i)}^2$ 'ye karşılık gelen alt hipotez olsun.  $(W_1^2, \dots, W_N^2)$ , sıfır ortalama ve  $I_f$  kovaryans matrisli  $f$  boyutlu çok değişkenli normal dağılım gösteren  $N$  büyüklüğündeki örneklemden hesaplanan  $N$  Hotelling  $T^2$  istatistiğinin vektörü olsun.

$H_{0(N)}$  sıralı alt hipotezi ile başlanacaktır.  $i=N, N-1, \dots, 1$  için,  $H_{0(N)}, \dots, H_{0(i+1)}$  hipotezlerinin  $\alpha$  ( $0 < \alpha < 1$ ) anlamlılık düzeyinde test edilmeleri ve reddedilmeleri şartıyla  $H_{0(i)}$  hipotezi aşağıdaki durumda reddedilmektedir:

$$P(\max_{1 \leq j \leq i} W_j^2 > T_{(i)}^2) \leq \alpha \quad (2.16)$$

$T_i^2$ 'nin marjinal dağılımı, sabit  $f(N-2)/(N-f-1)$  çarpanı ile  $f$  ve  $(N-f-1)$  serbestlik dereceli merkezi  $F$  dağılımı göstermektedir. Fakat  $T_i^2$ 'lerin sıralı istatistiklerin birleşik dağılımını bulmak karışık ve zordur. Bu sebeple  $H_{0(i)}$  hipotezi altında  $T_{(i)}^2$ 'nin örneklem dağılımı,  $\alpha$  ve  $\Lambda$ 'den bağımsız olduğu için standart çok değişkenli normal vektörler kullanılarak Monte Carlo simülasyon yöntemi ile deneysel olarak değerlendirilmektedir.

Bu simülasyon yönteminde her iterasyonda, 0 ortalama ve  $I_f$  kovaryans matrisli  $f$  boyutlu normal rastgele vektörlerden oluşan  $N$  büyüklüğünde bir örneklem elde edilmektedir. Formül 2.13'e ya da Formül 2.14'e göre  $N$  vektörün her biri için Hotelling  $T^2$  değeri hesaplanmaktadır. Bu süreç fazla sayıdaki tekrarlarla yinelenmektedir ve

$$\{\max_{1 \leq j \leq i} W_j^2 > T_{(i)}^2\}, \quad i=N, N-1, \dots, 1 \quad (2.17)$$

şeklinde olan sonuçların oranı sayısal olarak Formül 2.16 kullanılarak değerlendirilir. Böylelikle dağılımın 0.05 ve 0.01 üst yüzdeleri elde edilerek sapan kişiyi bulmada kullanılacak  $f=2$  kritik değerler tablosu elde edilmektedir (Bkz. Ek 1-2).

Bu tablolar, Hotelling  $T^2$  değeri hesaplanan kişinin sapan kişi olup olmadığını belirlemede kullanılmaktadır. Tüm kişiler için Hotelling  $T^2$  değeri

hesaplandıktan sonra, değerler büyükten küçüğe doğru sıralanmaktadır. Sıralamadaki birinci kişinin Hotelling  $T^2$  değeri,  $f$  formülasyon sayısı ve  $N$  kişi sayısına karşılık gelen  $T_N^2$  tablo değerinden büyükse birinci kişi sapan kişi olmaktadır. Daha sonra en büyük ikinci kişiyeye geçilir. İkinci kişinin Hotelling  $T^2$  değeri,  $T_{N-1}^2$  Hotelling  $T^2$  tablo değerinden büyükse ikinci kişi sapan kişi olmaktadır. Sapan kişi bulunmayana kadar test bu şekilde devam etmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ilk olarak iki örneklem Hotelling  $T^2$  testi, Stiffler ve Stiffler (6)'in yöntemiyle tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarına uyarlanmış ve konu ile ilgili bir uygulama yapılmıştır. İkinci olarak Hotelling  $T^2$  testinin tekrarlı deney tasarımlarında sapan kişiyi saptamadaki gücünü araştırmak amacıyla  $3 \times 3$  ve  $4 \times 2$  tekrarlı deney tasarımlarında sadece tek cevapta sapan değer olan birinci tip sapan kişi modeli ve tüm cevaplarda sapan değer olan ikinci tip sapan kişi modeli dikkate alınarak R programında yazılan kod ile bir simülasyon çalışması yapılmıştır. Simülasyonda kullanılan R kodlarına EK 6-9'da yer verilmiştir.

#### 3.1 Hotelling $T^2$ Test Yönteminin Tekrarlı Çapraz Geçişli Deney Tasarımlarına Uyarlanması

Liu ve Weng (1)'in,  $2 \times 2$  çapraz geçişli deney tasarımı için kullandıkları Hotelling  $T^2$  yöntemi, Stiffler ve Stiffler (6) tarafından  $4 \times 2$  tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımına uyarlanmıştır. Buna göre,  $i$ . kişinin  $Y_i$  cevap vektörü  $Y_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, Y_{i3}, Y_{i4})$  biçimindedir.  $Y_{i1}, Y_{i2}$  birinci tekrara (periyot 1 ve 2'ye),  $Y_{i3}, Y_{i4}$  ikinci tekrara (periyot 3 ve 4'e) karşılık gelmektedir.  $Y_i$ 'ler  $\alpha$  ortalama vektörüne ve  $\Lambda$  kovaryans matrisi ile 4 boyutlu çok değişkenli normal rastgele vektörlerdir.

$(W_1^2, \dots, W_N^2)$ , 0 ortalama ve  $I_4$  kovaryans matrisli 4 boyutlu çok değişkenli normal dağılım gösteren  $N$  büyüklüğündeki örneklemden hesaplanan  $N$  Hotelling  $T^2$  istatistiğinin vektörü olsun.  $i=N, N-1, \dots, 1$  için,  $H_{0(N)}, \dots, H_{0(i+1)}$  hipotezlerinin  $\alpha$  anlamlılık düzeyinde test edilmeleri ve reddedilmeleri şartıyla Formül 2.12'deki  $H_{0(i)}$  hipotezi aşağıdaki durumda reddedilir:

$$P(\max_{1 \leq j \leq i} W_j^2 > T_{(i)}^2) \leq \alpha \quad (3.1)$$

$H_{0(i)}$  hipotezi altında  $T_{(i)}^2$ 'nin örneklem dağılımı standart dört boyutlu çok değişkenli normal vektörler kullanılarak Monte Carlo simülasyon yöntemi ile deneysel olarak değerlendirilmektedir.

Stiffler ve Stiffler (6)'in çalışmasında yer verilmeyen  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde  $f=4$  için Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri Monte Carlo simülasyon

yöntemi ile hesaplanmıştır. (Bkz. Tablo 3.1)  $f=4$  ve  $\alpha=0.01$  anlamlılık düzeyi için Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri EK 5'te verilmiştir.

**Tablo 3.1.**  $f=4$  için sıralı  $T^2$  istatistiklerinin  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde kritik tablo değerleri

Örneklem büyüklüğü (N)	$T^2_{(N)}$	$T^2_{(N-1)}$	$T^2_{(N-2)}$	$T^2_{(N-3)}$
10	99.471	37.816	21.474	14.272
11	72.578	29.523	19.243	13.117
12	63.614	27.957	18.025	12.729
13	50.204	25.002	16.775	12.220
14	46.939	23.386	16.009	12.092
15	41.848	22.550	15.596	11.970
16	39.509	21.677	15.276	11.761
17	36.113	20.248	14.781	11.879
18	34.207	19.579	14.603	11.644
19	33.795	19.822	14.402	11.783
20	33.033	19.326	14.292	11.695
25	27.641	18.066	13.911	11.683
30	26.127	17.387	13.760	11.778
35	25.869	17.191	13.779	11.828
40	24.173	16.943	13.860	12.068
42	24.058	16.848	13.858	12.112
45	23.526	16.752	13.819	12.072
50	23.236	16.722	13.933	12.317

3x3 deney tasarımı için i. kişinin  $Y_i$  cevap vektörü  $Y_i=(Y_{i1}, Y_{i2}, Y_{i3})$  biçiminde olmaktadır. Burada tekrarlanan sadece referans ilaçtır.  $Y_i$ 'ler  $\alpha$  ortalama vektörü ve  $\Lambda$  kovaryans matrisi ile 3 boyutlu çok değişkenli normal rastgele vektörlerdir.  $f=3$  için Hotelling  $T^2$  testinde kullanılacak kritik tablo değerleri Liu ve Weng (1)'in çalışmasında verilmiştir (Bkz. Ek 3-4)

### 3.2 Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarındaki Hotelling $T^2$ test yöntemi için bir uygulama

36 kişinin katıldığı bir biyoeşdeğerlik çalışmasında katılımcılar üç periyotlu üç ardışıklı çapraz geçişli deney tasarımı için belirlenmiş bir randomizasyona göre test ve referans ilaçları almışlardır. Katılımcılardan, belirlenen kan alım zamanlarına

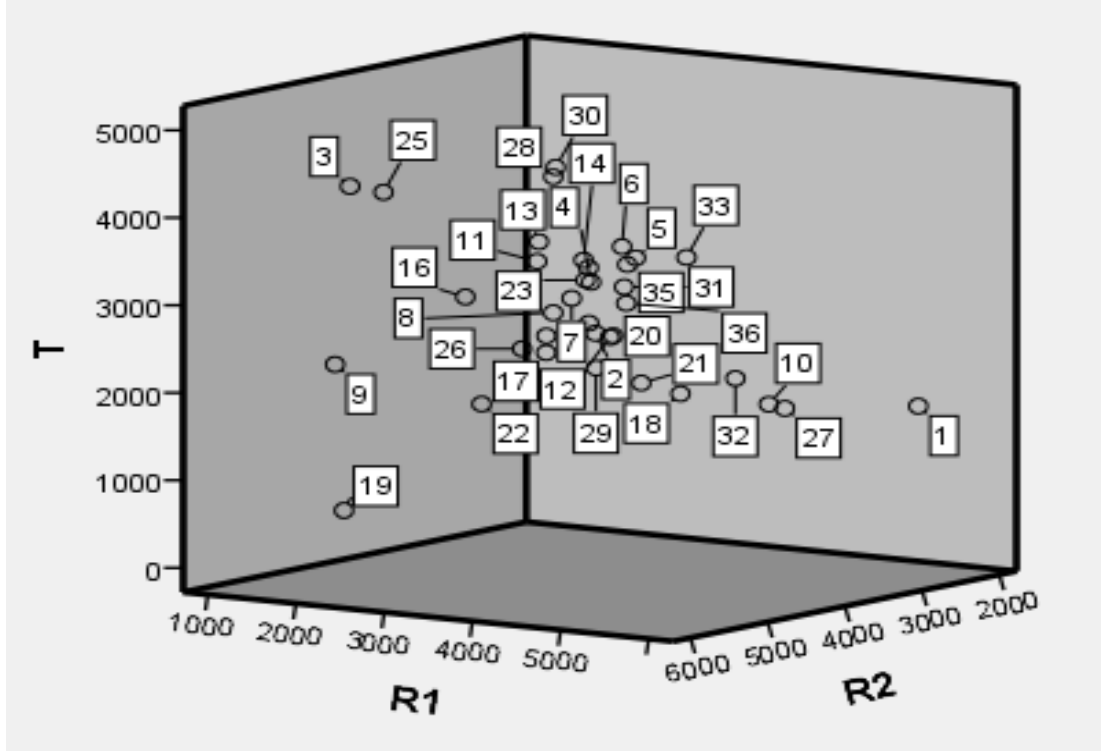


göre kanları alındıktan sonra kanlarında ölçülen etken madde konsantrasyonu ile AUC değerleri elde edilmiştir. Bu değerler Tablo 3.2’de verilmiştir. R1 ve R2 aynı ilaçlardır. Tablo ve saçılım grafiği gösteriminde karışıklık olmaması için R1 ve R2 yazılması tercih edilmiştir.

**Tablo 3.2.** Katılımcıların AUC değerleri

Kişi	Periyot	Ardışım	T	R1	R2
1	1	TR1R2	1658.698	5698.563	2389.654
2	1	TR1R2	2248.766	2452.096	2860.754
3	2	R1TR2	4241.015	1606.879	5073.180
4	2	R1TR2	2710.502	2024.658	2428.928
5	3	R1R2T	3101.119	2733.059	2658.570
6	3	R1R2T	3092.459	2180.465	2206.099
7	3	R1R2T	2426.553	1553.811	2140.856
8	1	TR1R2	2884.904	3439.509	4536.826
9	1	TR1R2	2320.335	1864.666	5562.312
10	1	TR1R2	1469.356	3874.254	2241.084
11	2	R1TR2	3216.314	2485.833	3655.274
12	2	R1TR2	2282.343	2822.153	3093.777
13	3	R1R2T	3232.275	1821.287	2871.336
14	3	R1R2T	2927.574	1854.154	2330.348
15	3	R1R2T	2766.866	1654.865	2039.302
16	2	R1TR2	2762.872	1786.858	3784.483
17	2	R1TR2	1905.862	1687.934	2623.704
18	1	TR1R2	1680.733	3500.622	2956.027
19	2	R1TR2	746.874	2241.396	5876.560
20	1	TR1R2	2053.608	2042.896	2163.576
21	2	R1TR2	2050.315	4005.694	4042.695
22	1	TR1R2	1850.689	2924.026	4872.968
23	3	R1R2T	2764.924	2081.167	2564.410
24	2	R1TR2	2090.202	1660.531	2591.426
25	3	R1R2T	4260.517	2146.889	5256.358
26	1	TR1R2	2180.044	2251.041	3579.974
27	1	TR1R2	1698.456	4896.780	3201.749
28	3	R1R2T	4342.665	3129.577	4179.915
29	2	R1TR2	1845.441	2439.810	2838.404
30	3	R1R2T	4358.244	2847.536	3825.708
31	1	TR1R2	2923.585	3148.515	3283.879
32	3	R1R2T	1863.176	3942.354	2750.715
33	2	R1TR2	3302.944	3756.361	3170.786
34	1	TR1R2	2288.375	2156.752	2606.766
35	3	R1R2T	2925.726	2341.695	2322.290
36	2	R1TR2	2489.255	2360.754	2356.212
<b>Ortalama</b>			<b>2582.322</b>	<b>2650.429</b>	<b>3248.247</b>

Bu çalışmada sapan kişinin olup olmadığını belirlenmesi için Hotelling  $T^2$  testi uygulanacaktır. Öncelikle test ve referans ilaçların AUC değerlerine ilişkin saçılım grafiklerini incelersek:



Şekil 3.1. T, R1 ve R2 ilaçlarına ilişkin üç boyutlu saçılım grafiği

Yukarıda verilen saçılım grafiğine göre 1. ve 19. kişi diğer kişilerden farklı bir dağılım göstermektedir.

Bu örnek için 19. kişinin Hotelling  $T^2$  değeri hesabına bakarsak;

19. katılımcıya ait AUC cevap vektörü:

$$Y_{19}=[Y_{191}, Y_{192}, Y_{193}]'=[746.874 \quad 2241.396 \quad 5876.560]'$$

biçimindedir. Varyans kovaryans matrisi

$$\text{Var}(Y)=\begin{bmatrix} 706243.2 & -217480.9 & 149579.4 \\ -217480.9 & 938013.3 & -16407.6 \\ 149579.4 & -16407.6 & 1116157.9 \end{bmatrix}$$

biçimindedir. Kareler toplamı ve çapraz çarpımlar matrisi A'yı elde etmek için varyans-kovaryans matrisi "denek sayısı-1" ile çarpılacaktır. Böylelikle

$$A = \begin{bmatrix} 24718513 & -7611831.5 & 5235279.0 \\ -7611831.5 & 32830465.0 & -574265.1 \\ 5235279.0 & -574265.1 & 39065527.4 \end{bmatrix}$$

olarak elde edilir. Buradan A matrisinin tersi;

$$A^{-1} = \begin{bmatrix} 4.486889e-08 & 1.030044e-08 & -5.861587e-09 \\ 1.030044e-08 & 3.283200e-08 & -8.977589e-10 \\ -5.861587e-09 & -8.977589e-10 & 2.637035e-08 \end{bmatrix}$$

biçimindedir.

19. katılımcı için  $D_{19}^2$  istatistiği:

$D_{19}^2 = (Y_{19} - \bar{Y})'A^{-1}(Y_{19} - \bar{Y})$  formülünden

$$D_{19}^2 = \begin{bmatrix} -1835.448 \\ -409.033 \\ 2628.313 \end{bmatrix}' \begin{bmatrix} 4.486889e-08 & 1.030044e-08 & -5.861587e-09 \\ 1.030044e-08 & 3.283200e-08 & -8.977589e-10 \\ -5.861587e-09 & -8.977589e-10 & 2.637035e-08 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1835.448 \\ -409.033 \\ 2628.313 \end{bmatrix}$$

$$= 0.412768$$

olarak bulunur. 19. katılımcı için Hotelling  $T^2$  istatistiği:

$$T_{19}^2 = \frac{[(N-2)D_{19}^2]}{\left[\frac{(N-1)}{N} - D_{19}^2\right]} = \frac{(36-2)*0.412768}{\frac{36-1}{36} - 0.412768} = 25.085$$

olarak hesaplanır. 19. kişi için elde edilen Hotelling  $T^2$  değeri Ek 3'te verilen  $f=3$  için  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde  $N=36$  için kritik tablo değeri  $T_{(36)}^2 = 20.428$  ile karşılaştırılır.  $T_{19}^2 > T_{(36)}^2$  olduğu için 19. kişinin sapan kişi olduğunu %5 anlamlılık düzeyinde söyleyebiliriz.

**Tablo 3.3.** Kişilerin Hotelling  $T^2$  değerleri

Kişi	Hotelling $T^2$	Kişi	Hotelling $T^2$
<b>1</b>	<b>15.185</b>	<b>19</b>	<b>25.085</b>
2	0.351	20	2.015
3	7.688	21	2.958
4	1.081	22	4.120
5	0.935	23	0.827
6	1.765	24	2.216
7	2.728	<b>25</b>	<b>8.039</b>
8	2.511	26	0.732
9	7.681	27	6.676
10	3.575	28	7.042
11	0.650	29	1.073
12	0.143	30	6.035
13	1.325	31	0.595
14	1.654	32	2.329
15	2.608	33	3.083
16	1.083	34	0.821
17	2.581	35	1.159
18	1.612	36	0.832

İkinci sırada maksimum Hotelling  $T^2$  değerine sahip kişi 1. kişidir. 1. kişi için elde edilen Hotelling  $T^2$  değeri, Ek 3'te verilen  $f=3$  için  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde  $N=36$  için kritik tablo değeri  $T_{(36-1)}^2 = 13.486$  ile karşılaştırılır.  $T_1^2 > T_{(36-1)}^2$  olduğu için 1. kişinin sapan kişi olduğunu %5 anlamlılık düzeyinde söyleyebiliriz.

Üçüncü sırada maksimum Hotelling  $T^2$  değerine sahip kişi 25. kişidir. 25. kişi için elde edilen Hotelling  $T^2$  değeri Ek 3'te verilen  $f=3$  için  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde  $N=36$  için kritik tablo değeri  $T_{(36-2)}^2 = 10.598$  ile karşılaştırılır.  $T_{25}^2 < T_{(36-2)}^2$  olduğu için 25. kişinin sapan kişi olmadığını %5 anlamlılık düzeyinde söyleyebiliriz.

Bu çalışmada 19. ve 1. kişinin sapan kişi olduğunu %5 anlamlılık düzeyinde söyleyebiliriz.

Bu tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında 19. ve 1. kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile sapan kişi olarak bulunması sonrasında sapan kişilerin biyoeşdeğerlik sonucuna nasıl etki ettiği bu veri seti kullanılarak gösterilmek istenmiştir. EMA kılavuzundaki (5) tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımları için tüm etkilerin sabit etki

olarak alındığı model ele alınmıştır ve bu model Phoenix WinNonlin istatistik paket programı yardımı ile analizlenmiştir. Tüm kişilerin istatistiksel analize dahil edildiği ve sapan kişilerin istatistiksel analizden çıkarıldığı durumdaki biyoeşdeğerlik sonuçları aşağıdaki tablodadır.

**Tablo 3.4.** Biyoeşdeğerlik incelemesi

	<b>Tüm kişiler dahil edildiğinde</b>	<b>19. kişi çıkarıldığında</b>	<b>1. ve 19. kişi çıkarıldığında</b>
<b>Oran</b>	0.87	0.91	0.92
<b>%90 Güven Aralıkları</b>	79.112-97.068	83.597-100.088	84.927-100.884

Bu çalışmada görüldüğü gibi sapan kişi ya da kişilerin istatistiksel analize dahil edilmesi durumunda %90 güven aralığı 0.80-1.25 biyoeşdeğerlik limitleri dışında kalmaktadır. Sapan kişi ya da kişiler çalışmadan çıkarıldığında %90 güven aralığı 0.80-1.25 biyoeşdeğerlik limitleri içerisindedir. 19. ve 1. kişi çalışmadan çıkarıldığında oran değeri yükselmektedir, 1'e yaklaşmaktadır. Örnekten de görüldüğü gibi sapan kişiler, biyoeşdeğer olan iki ilacın biyoeşdeğersizliğine neden olabilmektedir.

Bu kişilerin laboratuvar analizlerinden sonra farmakokinetik sebeplere dayanarak sadece istatistiksel yöntemlerle saptanması onların çalışma dışı bırakılmasına yetmemektedir.

Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında referans ilaç için  $C_{max}$  parametresinde bireyiçi değişkenliğin %30 dan büyük olması durumunda 0.80-1.25 biyoeşdeğerlik limitleri maksimum 0.6984-1.4319'a kadar genişletilebilmektedir (5). Bu nedenle bu bireyiçi değişkenliğin ve dolayısıyla biyoeşdeğerlik limitlerinin hesabında veride bir sapan kişinin olmaması gerekmektedir. Bu nedenle tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında sapan kişinin saptanması önemli bir konudur.

### 3.3 Simülasyon Çalışması

#### 3.3.1 Simülasyon Veri Yapısı

Hotelling  $T^2$  testinin tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımındaki gücünü test etmek için Stiffler ve Stiffler (6), Ki ve diğerlerinin 2x2 çapraz geçişli deney tasarımıyla kullandığı simülasyon yönteminden yola çıkmışlardır. Buna göre 2x2 çapraz geçişli deney tasarımıyla çalışmaya katılan toplam kişi sayısı N olsun. N/2 kişi ilaçları TR sırasında (birinci periyotta Test ilacı, ikinci periyotta Referans ilacı) alırken, diğer N/2 kişi ilaçları RT sırasında (birinci periyotta Referans ilacı, ikinci periyotta Test ilacını) almaktadır (Bkz. Tablo 2.1). Her ardışım için ayrı olacak şekilde simülasyon verisi elde edilmektedir. Bu ardışım daha sonra Test ve Referans ilaç farmakokinetik değerleri adı altında birleştirilmektedir.

Simülasyon verisi oluşturulurken ilk aşamada birbirleri arasında ilişki olmayan standart normal dağılım gösteren  $Z_{i0}$  ve  $Z_{ij}$  ( $i=1, \dots, N/2$ ;  $j=T, R$ ) rastgele değişkenleri türetilmiştir. Bu değişkenler sırasıyla bireylerarası ve bireyiçi değişkenliklere karşılık gelmektedir. O'Brien (25)'nin simülasyon yönteminden yola çıkılarak Formül 3.14 ve Formül 3.15'ten yararlanarak birbirleri arasında ilişki olmayan  $Z_{i0}$  ve  $Z_{ij}$  değerlerinden Test ve Referans ilaç için ayrı olacak şekilde aralarında  $w^2$  kadar korelasyon olan  $X_{iT}$  ve  $X_{iR}$  rastgele örneklemeler elde edilmiştir.  $w=\sqrt{0.5}$  olarak ele alındığında  $X_{iT}$  ve  $X_{iR}$  arasındaki korelasyon  $w^2=0.5$  biçiminde elde edilmektedir.

$$\begin{aligned} X_{iT} &= w * Z_{i0} + \sqrt{1 - w^2} Z_{iT} \\ &= \sqrt{0.5}(Z_{i0} + Z_{iT}) \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{aligned} X_{iR} &= w * Z_{i0} + \sqrt{1 - w^2} Z_{iR} \\ &= \sqrt{0.5}(Z_{i0} + Z_{iR}) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Bir kişiden alınan iki cevap arasındaki korelasyonun 0.5 olması o çalışmada bireylerarası ve bireyiçi değişkenliklerin eşit olduğu anlamına gelmektedir.

$$\rho = \sigma_s^2 / (\sigma_e^2 + \sigma_s^2) \quad (3.4)$$

Formül 3.16'daki korelasyon formülünde  $\sigma_e^2$  bireyiçi değişkenlik,  $\sigma_s^2$  bireylerarası değişkenlik olmak üzere  $\sigma_e^2 = \sigma_s^2$  olması durumunda korelasyon 0.5 olarak elde edilmektedir.

İkinci aşamada Test ve Referans değerlerine varyans değeri tanımlamak için standart sapmaya karşılık gelen bir c katsayısı ile çarpıp ve ortalama değeri tanımlamak için sırasıyla  $\mu_T$  ve  $\mu_R$  ortalama değerleri eklenerek (Bkz. Formül 3.5 ve 3.6) varyansları  $c^2$ , ortalamaları sırasıyla  $\mu_T$  ve  $\mu_R$  olan aralarında 0.5 korelasyon olan  $Y_{iT}$  ve  $Y_{iR}$  rastgele örneklemleri elde edilmektedir.

$$Y_{iT} = c(\sqrt{0.5}(Z_{i0} + Z_{iT})) + \mu_T \sim N(\mu_T, c^2) \quad (3.5)$$

$$Y_{iR} = c(\sqrt{0.5}(Z_{i0} + Z_{iR})) + \mu_R \sim N(\mu_R, c^2) \quad (3.6)$$

Test ilacının ortalaması  $\mu_T = 80, 90, 100, 110$  ve  $120$ , referans ilacının ortalaması  $\mu_R = 100$  olarak alınmıştır.

Simülasyon verisinin 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında birinci ve ikinci ardışım için varyans kovaryans matrisi (9)

$$\Sigma_1 = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 + \sigma_s^2 & \sigma_s^2 \\ \sigma_s^2 & \sigma_1^2 + \sigma_s^2 \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

$$\Sigma_2 = \begin{bmatrix} \sigma_2^2 + \sigma_s^2 & \sigma_s^2 \\ \sigma_s^2 & \sigma_2^2 + \sigma_s^2 \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

biçimindedir. Formülasyonlar arasındaki bireyiçi değişkenlik eşit kabul edildiğinde  $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma_e^2$  olduğunda varyans kovaryans matrisi

$$\Sigma_1 = \Sigma_2 = \Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_e^2 + \sigma_s^2 & \sigma_s^2 \\ \sigma_s^2 & \sigma_e^2 + \sigma_s^2 \end{bmatrix}$$

biçiminde elde edilmektedir.

$\sigma_e^2$  bireyiçi değişkenlik,  $\sigma_s^2$  bireylerarası değişkenlik olmak üzere biyoeşdeğerlik çalışmalarında normal dağılım gösteren bir verinin bireyiçi değişkenlik katsayısı

$$\%CV = (\sigma_e/\mu_R) * 100 \quad (3.9)$$

formülü ile hesaplanmaktadır (26).

Böylelikle c sabitine sırasıyla  $\sqrt{200}$ ,  $\sqrt{800}$ ,  $\sqrt{1800}$  değerlerini verdiğimizde toplam varyans 200, 800 ve 1800 olmaktadır. Buradan bireyiçi ve bireylerarası değişkenliğin eşit olduğu varsayıldığı için bireyiçi değişkenlik sırasıyla 100, 400 ve 900 olarak elde edilmektedir. Böylelikle bireyiçi değişkenlik katsayısı sırasıyla %10, 20 ve 30 elde edilmektedir.

2x2 çapraz geçişli deney tasarımı için N=30 ve 42 örnekleme büyüklükleri ile çalışılmıştır. 1000 veri seti üretilmiştir. Tüm simülasyon çalışmasında ardışık yöntem uygulanmıştır. Tüm kişilerin Hotelling  $T^2$  değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanarak  $f=2$  için N rnekleme byklğine karşılık gelen %5 anlamlılık düzeyindeki Hotelling  $T^2$  tablo değerleri ile karşılaştırılarak sapan kişi kalmayana kadar devam ettirilmektedir.

2x2 çapraz geçişli deney tasarımı için kullanılan bu yöntem tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarına uyarlanmak istenirse tekrar sayısı “r” nin modele eklenmesi gerekmektedir (6).

$$Y_{ijr} = c\left(\sqrt{0.5}(Z_{i0} + Z_{ijr})\right) + \mu_j \quad (3.10)$$

Tekrarlı apraz geçişli deney tasarımları için simülasyon verisi elde edilecek deney tasarımları en çok tercih edilen 4x2 ve 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarıdır.

4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı için  $r=2$  iken 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı için sadece referans ilacın verisi türetilirken  $r=2$ 'dir, test ilaç için  $r=1$ 'dir. Her iki tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımına uyması adına N=30 ve 42 örnekleme büyüklükleri ile çalışılmıştır. Tüm kişilerin Hotelling  $T^2$  değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanıp 3x3 için  $f=3$  (Bkz. EK 3-4), 4x2 için  $f=4$  tablo



değerleri (Bkz. Tablo 3.1) kullanılarak N örneklem büyüklüğüne karşılık gelen %5 anlamlılık düzeyindeki Hotelling  $T^2$  tablo değerleri ile karşılatılarak sapan kişi kalmayana kadar devam ettirilmektedir.

Tekrarlı deney tasarımında  $2 \times 2$ 'ye ek olarak %35 ve %40 bireyiçi değişkenlikler de ele alınmıştır ve bunun için c sabitine sırasıyla  $\sqrt{2450}$  ve  $\sqrt{3200}$  değerleri verilmiştir.

Simülasyon çalışması sonuçlarında sadece tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı değil ayrıca  $2 \times 2$  çapraz geçişli deney tasarımına da yer verilmiştir.

### 3.3.2 Sapan Kişi Modelleri

Yukarıda belirtilen koşullarda veri elde edildikten sonra Hotelling  $T^2$  testi uygulamadan önce veride bir sapan kişi yaratılmaktadır. Ki ve diğerlerinin (11) belirttiği yöntemlerle birinci ardışındaki birinci kişi aşağıda belirtilen iki tip sapan kişi modeli yardımıyla sapan kişi haline getirilmektedir.

#### Birinci Tip Sapan Kişi Modeli

Bir kişinin sadece test değerinde uç cevap söz konusudur. Birinci ardışındaki birinci kişinin test değerine “qxss” değeri eklenmiştir. “ss” test ilacının standart sapmasıdır. q bir çarpandır. Ki ve diğerlerinin (11) çalışmasında q=3, 5 ve 10 çarpan değerleri kullanılmıştır. Bu yapılan çalışmada  $10 \cdot ss$  değerinin belirgin bir şekilde sapan kişi olduğu yani Hotelling  $T^2$  testi ile %100 oranda sapan kişi olarak saptandığı gözlemlendiği için q çarpanı olarak 3, 5 ve 10 yerine 2, 3, 4 ve 5 çarpanlarının ele alınmasına karar verilmiştir. Böylelikle birinci tip sapan kişi modeli yaratmak için birinci kişinin test değerine  $2xss$ ,  $3xss$ ,  $4xss$  ve  $5xss$  değeri eklenmektedir. Birinci ardışındaki bu test değeri  $2 \times 2$  ve  $3 \times 3$  çapraz geçişli deney tasarımlarında birinci periyotta,  $4 \times 2$  çapraz geçişli deney tasarımı için birinci ve üçüncü periyottadır.

#### İkinci Tip Sapan Kişi Modeli

Bir kişinin hem test hem referans değerinde yani tüm cevaplarında uç cevap söz konusudur. Simülasyon çalışması için birinci ardışındaki birinci kişinin test ve referans değeri “p” sabiti ile çarpılmıştır. Ki ve diğerlerinin (11) çalışmasında p, %10, %30, %50, %100, %130, %150 ve %200 olarak seçilmiştir. Örneğin p=2

(%200) olması durumunda 1. kişinin test ve referans değerleri 2 ile çarpılmaktadır, değerler %200 arttırılmaktadır.  $p=0.1$  (%10) olduğunda değerler %90 oranında azaltılmaktadır. Bu durumda bu kişi diğer kişilerden farklı bir veri yapısı göstermektedir ve Hotelling  $T^2$  testi sonucunda 1. kişinin sapan kişi olarak bulunması beklenmektedir.  $p=1$  olduğunda 1. kişinin sapan kişi olarak bulunmaması beklenmektedir. Bu değer bize Hotelling  $T^2$  testinin bir kişiyi yanlışlıkla sapan kişi olarak bulma olasılığını göstermektedir.

Bu çalışmada,  $K_i$  ve diğerlerinin (11) çalışmasına ek olarak aşırı uç değer yaratmak için  $p$ 'ye %300, %400 ve %500 değerleri de verilmiştir.

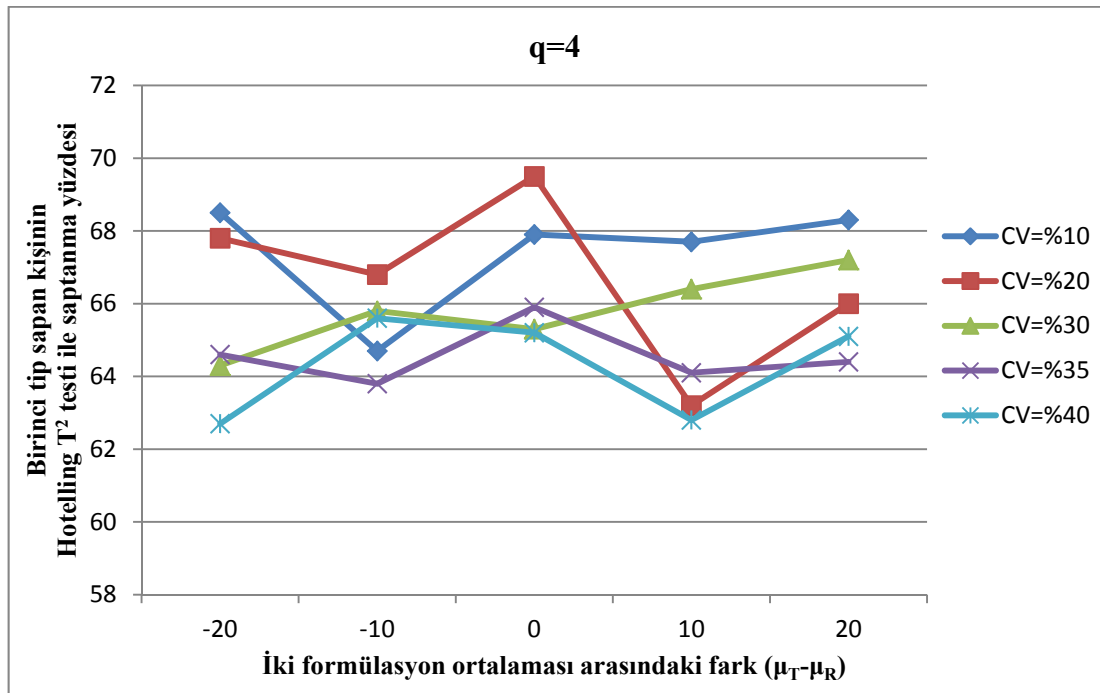
Bu yöntemlerle elde edilen sapan kişinin, %5 anlamlılık düzeyinde Hotelling  $T^2$  testi ile saptanıp saptanmadığı yani Hotelling  $T^2$  testinin gücü 1000 simülasyon verisi üzerinden değerlendirilmiştir. Tablolardaki sonuçlar yüzde üzerinden verilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Birinci Tip Sapan Kişi Modelinde Simülasyon Sonuçları

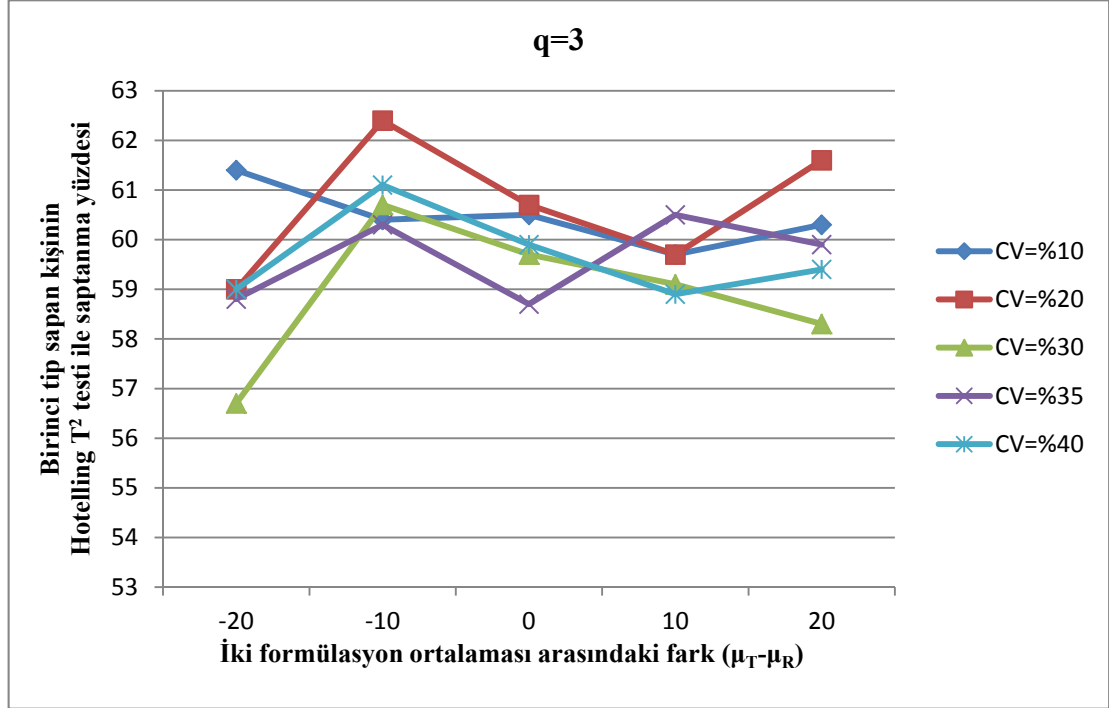
Birinci tip sapan kişi modelinde N kişilik bir veride sadece test ilacında yüksek cevaba sahip bir birinci kişi yaratılmıştır.  $q=2, 3, 4$  ve  $5$  ve ss test ilacının standart sapması olmak üzere birinci kişinin test değerine sırasıyla  $2xss, 3xss, 4xss$  ve  $5xss$  değerleri eklenmektedir. Her tekrarda tüm kişiler için N tane Hotelling  $T^2$  değeri hesaplandıktan sonra büyükten küçüğe doğru sıralanmış ve birinci kişinin her tekrarda sapan kişi olarak saptanıp saptanmadığına Hotelling  $T^2$  tablo değeri ile karşılaştırılarak karar verilmiştir. Yapılan simülasyon çalışması ile elde edilen Hotelling  $T^2$  testinin birinci tip sapan kişiyi saptama yüzdeleri sırasıyla  $2x2, 3x3$  ve  $4x2$  çapraz geçişli deney tasarımları için Tablo 4.1-4.3'te verilmiştir. Sonuçların grafiksel olarak gösterimi Şekil 4.1-4.6'dadır.

Tekrarlı deney tasarımı ile sonuçları yorumlamaya başlarsak, Tablo 4.2'deki sonuçlar kullanılarak  $q=4$  için grafik haline getirilen Şekil 4.1'e göre  $3x3$  tekrarlı deney tasarımında bireyiçi değişkenliğin artması Hotelling  $T^2$  testinin birinci tip sapan kişiyi saptamadaki gücünü etkilememektedir.



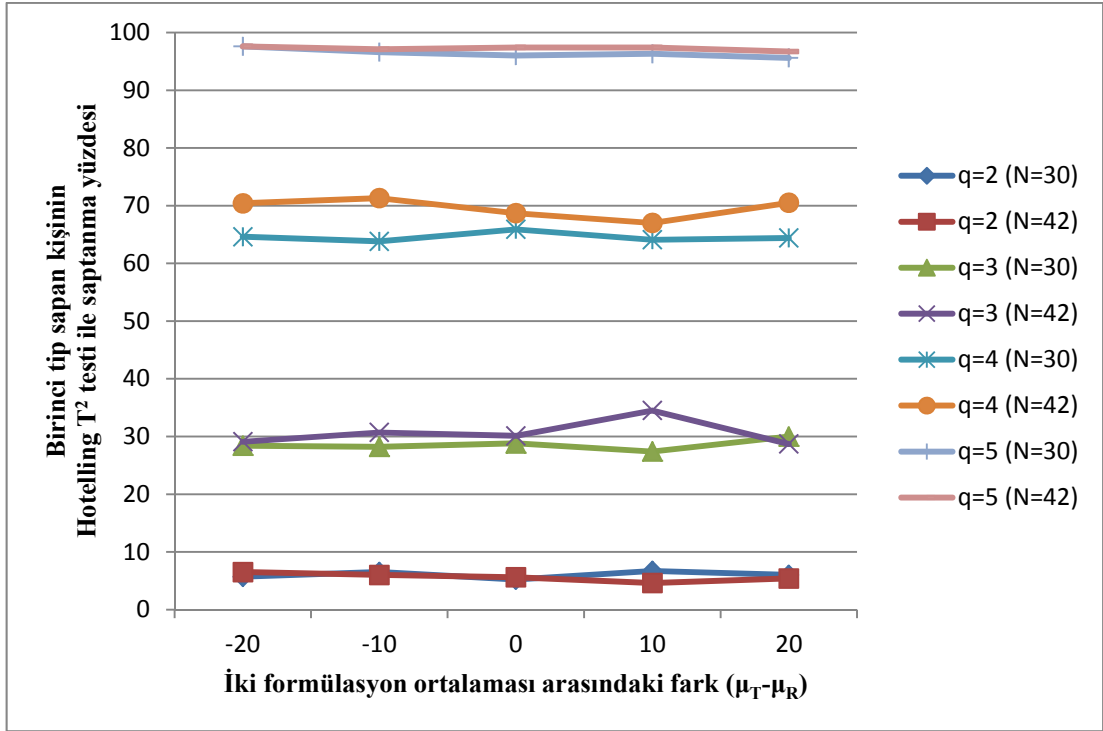
Şekil 4.1. Birinci tip sapan kişi modelinde  $3x3$  tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=30)

Tablo 4.3'teki sonuçlar kullanılarak  $q=3$  için grafik haline getirilen Şekil 4.2'ye göre,  $3 \times 3$  tekrarlı deney tasarımında olduğu gibi  $4 \times 2$  tekrarlı deney tasarımında da bireyiçi değişkenliğin artmasının Hotelling  $T^2$  testinin birinci tip sapan kişiyi saptama gücünü etkilemediği görülmektedir.

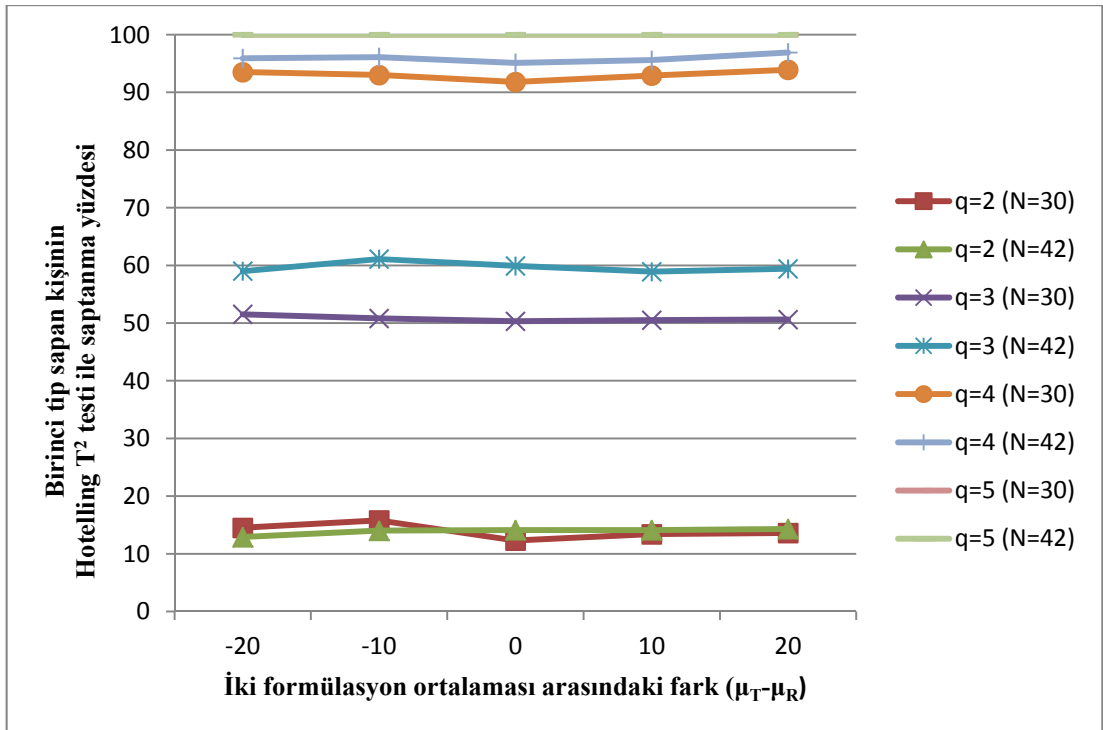


**Şekil 4.2.** Birinci tip sapan kişi modelinde  $4 \times 2$  tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=42)

Tablo 4.2 ve 4.3'e göre, tekrarlı deney tasarımlarında, örneklem büyüklüğü artışı Hotelling  $T^2$  testinin gücünü arttırmaktadır. Örneklem büyüklüğü artışının grafiksel olarak gösterilmesi amacıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4 oluşturulmuştur. Şekil 4.3'te,  $3 \times 3$  tekrarlı deney tasarımında %35 bireyiçi değişkenlikte düşük ( $q=2$ ) ve yüksek ( $q=5$ ) sapan kişi modelleri dışında örneklem büyüklüğü artışının Hotelling  $T^2$  testinin gücünü arttırdığı görülmektedir. Şekil 4.4'te  $4 \times 2$  tekrarlı deney tasarımında %40 bireyiçi değişkenlikte düşük ( $q=2$ ) ve yüksek ( $q=5$ ) sapan kişi modelleri dışında örneklem büyüklüğü artışının Hotelling  $T^2$  testinin gücünü arttırdığı görülmektedir. Düşük ve yüksek sapan kişi modeli için güçler aynı düzeydedir.

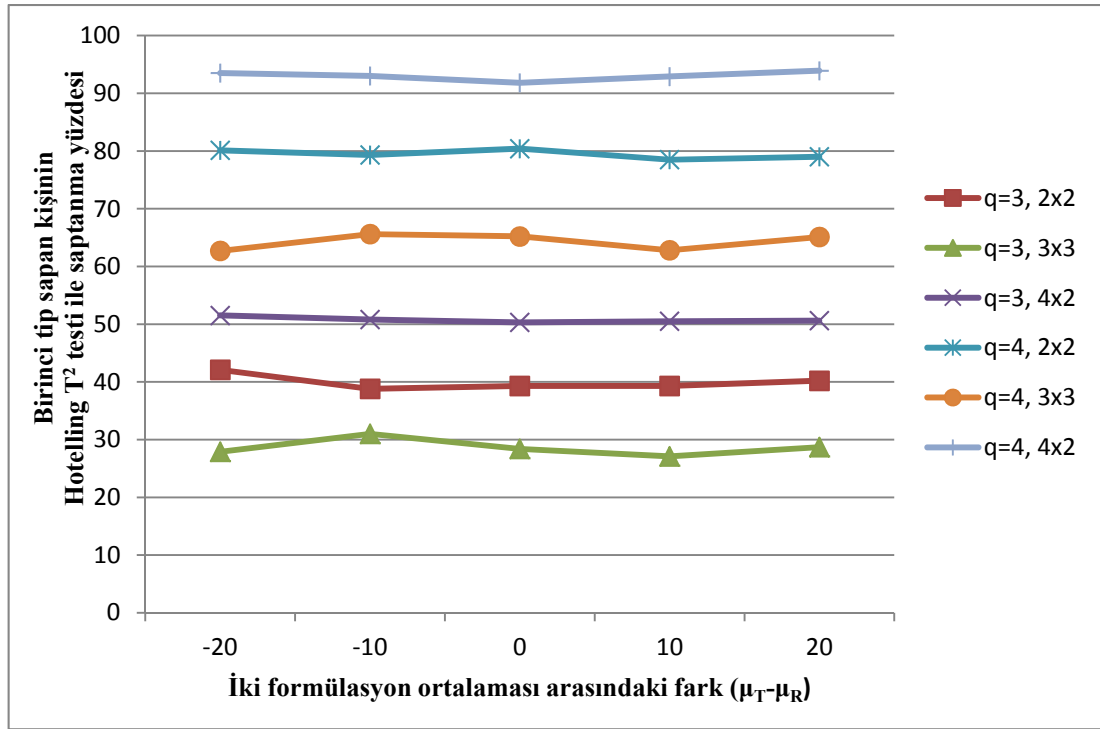


Şekil 4.3. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%35 için 3x3 tekrarlı deney tasarımında örneklem büyüklüğünün Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi

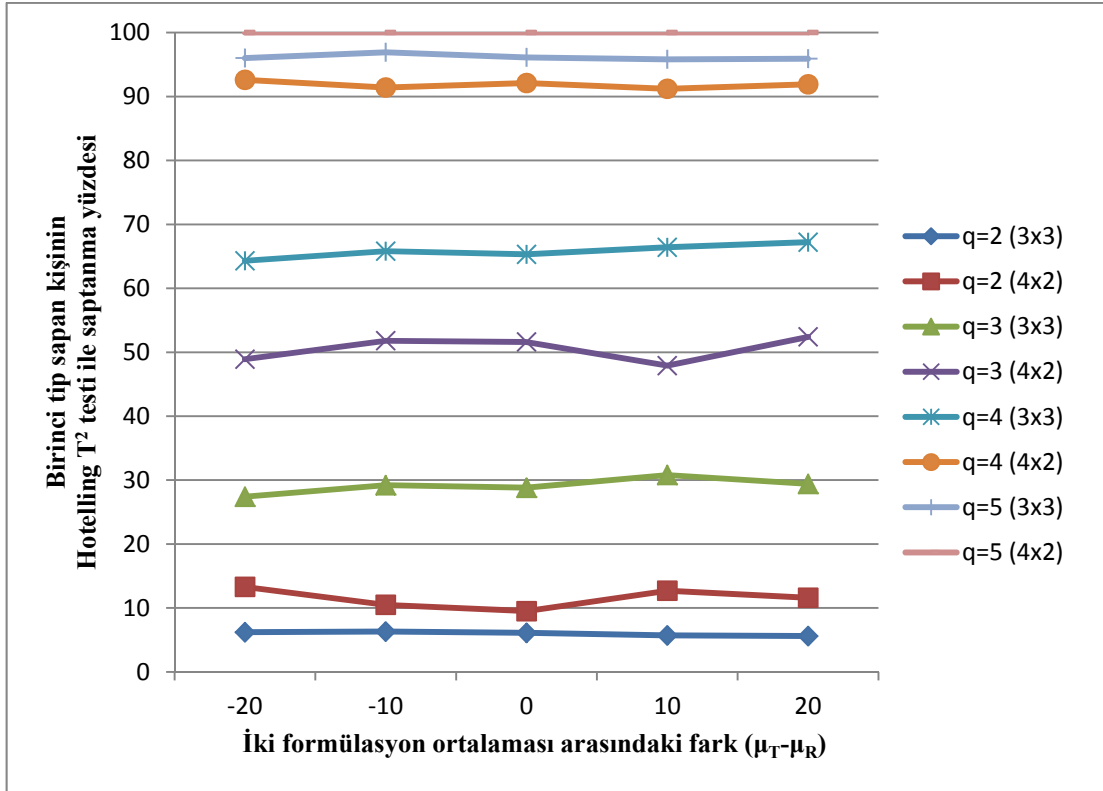


Şekil 4.4. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%40 için 4x2 tekrarlı deney tasarımında örneklem büyüklüğünün Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi

4x2 tekrarlı deney tasarımında Hotelling  $T^2$  testinin gücü, 3x3 ve 2x2'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin 4x2 tekrarlı deney tasarımında her ardışıkta iki test cevabının olmasının sapan kişiyi daha belirgin hale getirmesi olduğu düşünülmektedir. Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'ye göre 3x3 tekrarlı deney tasarımında Hotelling  $T^2$  testinin gücü 2x2'ye göre daha düşük bulunmuştur. Bulunan bu sonuçlar Şekil 4.5'te CV=%40 ve N=30'da tüm deney tasarımları için, Şekil 4.6'da CV=%30 ve N=30'da tekrarlı deney tasarımları için grafikleştirilmiştir. 4x2 tekrarlı deney tasarımının her iki grafikte de yüksek sonuçlar verdiği görülmektedir.



Şekil 4.5. Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%40 için çapraz geçişli deney tasarımlarında Hotelling  $T^2$  testinin gücünün karşılaştırılması (N=30)



**Şekil 4.6.** Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%30 için Hotelling T<sup>2</sup> testinin gücünün tekrarlı deney tasarımlarında karşılaştırılması (N=30)

Sonuç olarak, her iki tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı için de bireyiçi değişkenlik arttıkça Hotelling T<sup>2</sup> testinin gücü değişmemektedir ve örneklem büyüklüğünün artışı testin gücünü arttırmaktadır. 4x2 tekrarlı deney tasarımında Hotelling T<sup>2</sup> daha yüksek sonuçlar vermektedir.

**Tablo 4.1.** 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında birinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile bulunma yüzdesi (ss: test ilacının standart sapması)

N=30	CV=%10				CV=%20				CV=%30				CV=%35				CV=%40			
$\mu_T - \mu_R$ \ q	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
-20	9.7	38.9	82.0	97.4	8.6	42.0	81.0	97.6	11.5	41.3	78.8	98.9	13.6	38.4	80.0	99.6	9.7	42.1	80.1	98.4
-10	11.1	42.1	80.2	97.9	10.0	44.0	78.2	98.8	10.3	38.8	80.6	98.9	10.7	37.9	77.3	99.1	11.8	38.8	79.3	98.7
0	8.8	41.1	78.5	98.5	11.6	39.6	79.3	98.7	11.0	39.2	78.3	98.5	10.9	40.5	77.5	98.4	10.3	39.3	80.4	98.2
10	10.2	40.1	79.9	98.4	9.5	42.4	81.7	98.4	9.6	40.0	79.5	98.1	9.7	37.4	79.7	99.1	9.3	39.3	78.5	98.0
20	10.9	39.2	78.4	97.7	10.5	41.1	78.8	97.6	10.3	43.0	79.5	98.2	9.5	41.9	78.5	98.7	10.1	40.2	79.0	98.0
N=42	CV=%10				CV=%20				CV=%30				CV=%35				CV=%40			
$\mu_T - \mu_R$ \ q	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5	2	3	4	5
-20	9.6	37.6	80.3	98.3	8.0	36.6	79.5	98.2	10.6	38.4	77.0	98.4	8.6	36.5	77.8	99.4	7.9	39.7	79.2	97.6
-10	9.9	39.9	79.6	98.1	9.5	35.6	78.9	97.5	10.2	38.8	76.6	97.9	8.6	37.2	78.2	99.4	9.1	34.5	79.6	98.1
0	9.2	38.5	76.8	97.7	8.8	39.6	79.9	98.6	8.8	38.7	79.3	98.9	8.6	37.2	76.3	98.3	9.7	39.2	76.1	99.4
10	8.7	38.4	79.0	98.3	9.7	39.8	77.3	98.2	8.4	38.5	80.5	97.8	7.7	36.3	78.4	98.2	10.0	37.4	77.0	99.3
20	8.4	38.0	81.8	98.0	9.0	39.6	79.1	97.9	10.0	43.4	79.7	98.4	10.3	38.9	78.4	98.3	9.3	37.7	77.7	99.4



**Tablo 4.2.** 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında birinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile bulunma yüzdesi (ss: test ilacının standart sapması)

<b>N=30</b>	<b>CV=%10</b>				<b>CV=%20</b>				<b>CV=%30</b>				<b>CV=%35</b>				<b>CV=%40</b>			
<b>q</b> <b><math>\mu_T - \mu_R</math></b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>-20</b>	4.9	26.9	68.5	95.1	5.9	26.6	67.8	96.8	6.2	27.4	64.3	96.0	5.7	28.4	64.6	97.6	6.9	27.9	62.7	97.3
<b>-10</b>	5.3	30.4	64.7	96.3	6.3	29.1	66.8	95.9	6.3	29.2	65.8	96.9	6.5	28.2	63.8	96.6	5.6	31.0	65.6	97.2
<b>0</b>	5.1	31.4	67.9	95.7	6.5	29.5	69.5	95.8	6.1	28.8	65.3	96.1	5.2	28.8	65.9	96.0	6.9	28.4	65.2	96.8
<b>10</b>	5.6	29.2	67.7	96.4	6.1	29.4	63.2	96.4	5.7	30.8	66.4	95.8	6.7	27.4	64.1	96.3	5.3	27.1	62.8	96.9
<b>20</b>	6.6	27.7	68.3	94.2	6.5	28.4	66.0	95.1	5.6	29.4	67.2	95.9	6.0	30.0	64.4	95.6	5.5	28.7	65.1	96.6
<b>N=42</b>	<b>CV=%10</b>				<b>CV=%20</b>				<b>CV=%30</b>				<b>CV=%35</b>				<b>CV=%40</b>			
<b>q</b> <b><math>\mu_T - \mu_R</math></b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>-20</b>	6.5	29.5	69.9	96.3	6.8	30.9	68.3	97.6	5.6	31.8	70.4	97.8	6.5	29.1	70.4	97.6	7.5	27.0	70.6	98.2
<b>-10</b>	6.0	31.2	71.6	96.6	5.4	31.6	68.9	96.7	6.6	31.0	69.1	96.8	6.0	30.7	71.3	97.1	7.6	29.5	68.6	98.2
<b>0</b>	6.7	27.4	70.5	96.1	6.8	29.1	69.6	96.6	5.1	27.7	70.7	97.1	5.6	30.1	68.7	97.4	5.4	30.6	70.8	97.9
<b>10</b>	4.9	30.4	70.1	96.8	5.0	28.9	71.1	96.8	4.8	32.4	71.7	97.0	4.6	34.5	67.0	97.4	5.7	29.2	72.4	97.6
<b>20</b>	5.4	30.7	69.7	96.1	4.9	30.6	68.9	97.0	5.7	30.3	71.4	96.9	5.4	28.7	70.5	96.7	5.6	28.4	69.0	96.5

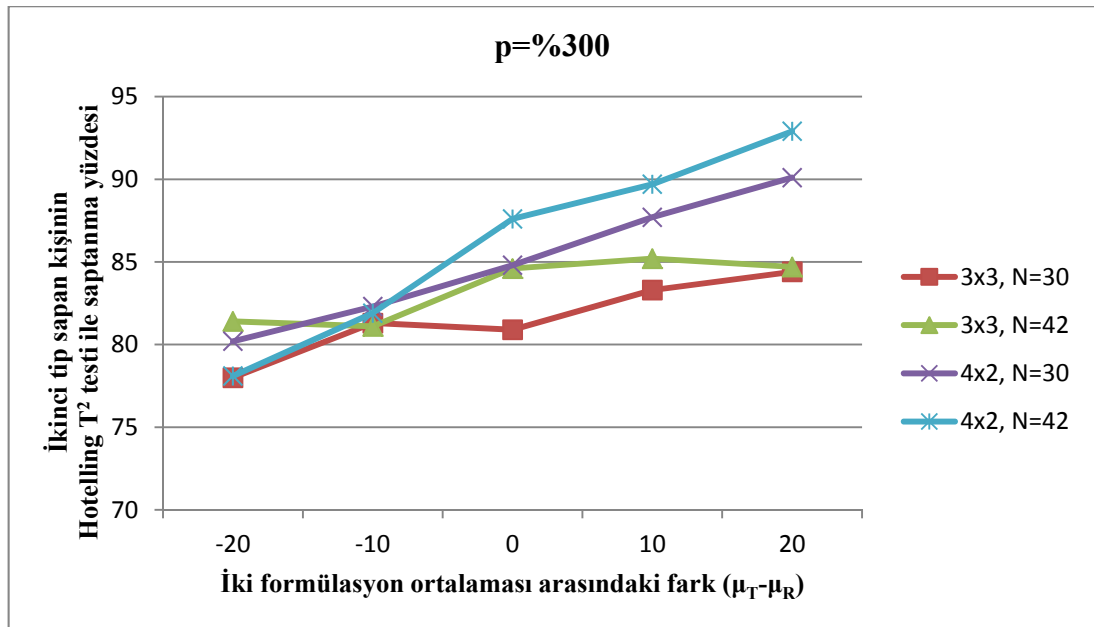
**Tablo 4.3.** 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında birinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile bulunma yüzdesi (ss: test ilacının standart sapması)

<b>N=30</b>		<b>CV=%10</b>				<b>CV=%20</b>				<b>CV=%30</b>				<b>CV=%35</b>				<b>CV=%40</b>			
<b>q</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b><math>\mu_T - \mu_R</math></b>																					
<b>-20</b>		12.7	51.4	93.2	100	12.1	50.3	93.4	100	13.3	48.9	92.6	100	14.5	51.2	91.9	100	14.5	51.5	93.5	100
<b>-10</b>		11.6	52.7	93.2	100	11.8	56.6	93.5	100	10.5	51.8	91.4	100	14.2	49.8	94.0	100	15.8	50.8	93.0	100
<b>0</b>		11.1	53.5	92.1	100	10.9	53.1	92.4	100	9.5	51.6	92.1	100	13.1	51.0	93.0	100	12.3	50.3	91.8	100
<b>10</b>		10.8	55.0	92.7	100	10.4	51.1	92.6	100	12.7	47.9	91.2	100	10.7	51.9	91.4	100	13.4	50.5	92.9	100
<b>20</b>		10.5	52.1	92.5	100	10.4	53.8	91.6	100	11.6	52.4	91.9	100	10.0	50.1	92.1	100	13.6	50.6	93.9	100
<b>N=42</b>		<b>CV=%10</b>				<b>CV=%20</b>				<b>CV=%30</b>				<b>CV=%35</b>				<b>CV=%40</b>			
<b>q</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b><math>\mu_T - \mu_R</math></b>																					
<b>-20</b>		13.7	61.4	95.7	100	12.8	59.0	96.8	100	14.8	56.7	95.9	100	14.8	58.8	96.0	100	12.9	59.0	95.9	100
<b>-10</b>		15.6	60.4	95.0	100	13.3	62.4	96.1	100	13.1	60.7	96.2	100	13.4	60.3	96.3	100	14.0	61.1	96.1	100
<b>0</b>		14.5	60.5	95.9	100	16.0	60.7	95.8	100	12.9	59.7	95.6	100	13.7	58.7	94.0	100	14.1	59.9	95.1	100
<b>10</b>		14.1	59.7	96.3	100	12.5	59.7	96.4	100	13.6	59.1	95.3	100	12.3	60.5	95.9	100	14.1	58.9	95.6	100
<b>20</b>		12.3	60.3	96.8	100	14.8	61.6	95.5	100	12.7	58.3	96.9	100	15.1	59.9	95.4	100	14.3	59.4	96.9	100

## 4.2 İkinci Tip Sapan Kişi Modelinde Simülasyon Sonuçları

İkinci tip sapan kişi modelinde birinci kişinin tüm değerleri p değeri ile çarpılarak hem test hem referans ilaça düşük ya da yüksek cevaba sahip bir kişi yaratılmıştır. Her tekrarda tüm kişiler için Hotelling  $T^2$  değeri hesaplandıktan sonra büyükten küçüğe doğru sıralanmış ve birinci kişinin sapan kişi olarak saptanıp saptanmadığına bakılmıştır.

Tablo 4.4-4.8'de, yapılan simülasyon çalışmasıyla elde edilen 2x2, 3x3 ve 4x2 çapraz geçişli deney tasarımları için ikinci tip sapan kişiyi saptamada Hotelling  $T^2$  testinin gücü verilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak ve Şekil 4.7'ye göre örneklem büyüklüğü artışının testin gücünü arttırdığı görülmektedir.

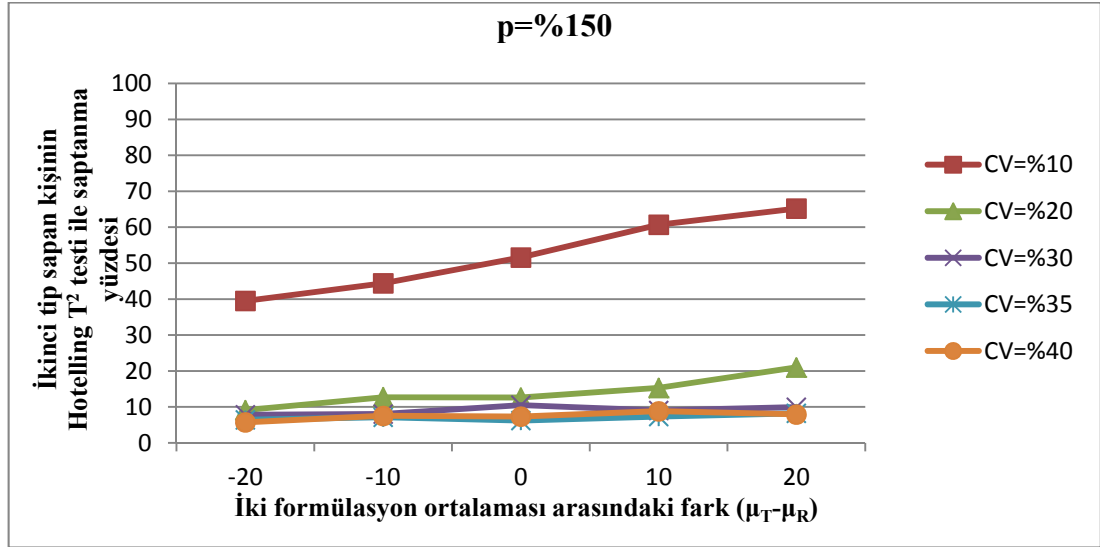


Şekil 4.7. İkinci tip sapan kişi modelinde CV=%30 için tekrarlı deney tasarımında örneklem büyüklüğünün Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi

Aynı zamanda Şekil 4.7'den de anlaşılacağı gibi iki formülasyonun ortalamaları arasındaki farkın negatiften pozitifeye doğru artması yani test ilacının ortalamasının referanstan fazla olması Hotelling  $T^2$  testinin gücünü arttırmaktadır.

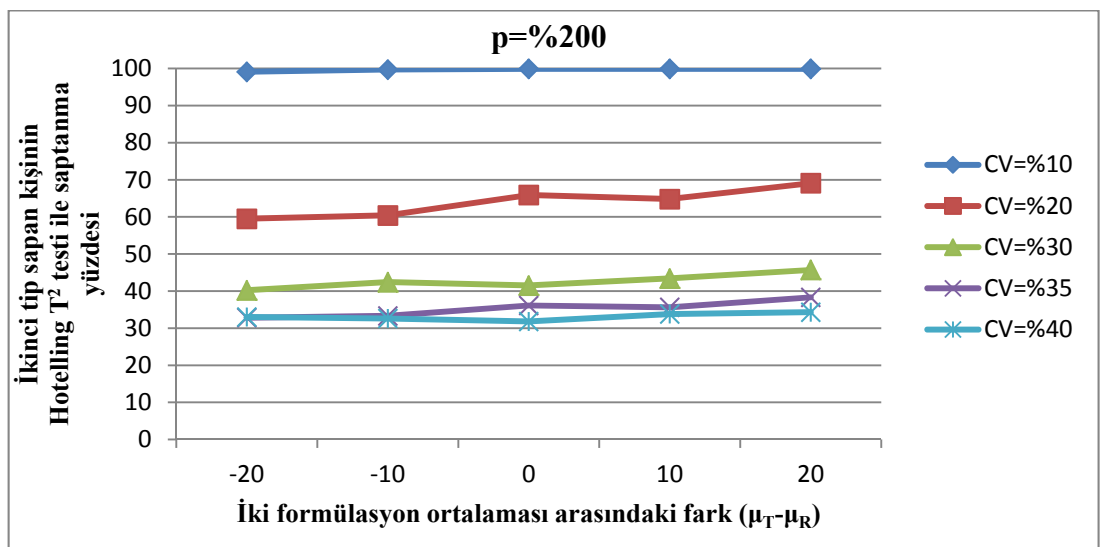
İkinci tip sapan kişi modelinde, 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında olduğu gibi  $p < \%200$  iken bireyiçi değişkenliğin  $\%20$ 'nin üstünde olması Hotelling  $T^2$  testinin gücü üzerinde maske etkisi yaratmıştır ve çoğu durumda sapan kişiyi saptama yüzdesi sıfır bulunmuştur. Bu durum Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Şekli 4.8'e

göre 4x2 tekrarlı deney tasarımında  $p=0.150$  için  $CV=0.10$  dışında ikinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile saptanma yüzdesi %5-%20 arasındadır.



**Şekil 4.8.** İkinci tip sapan kişi modelinde 4x2 tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=30)

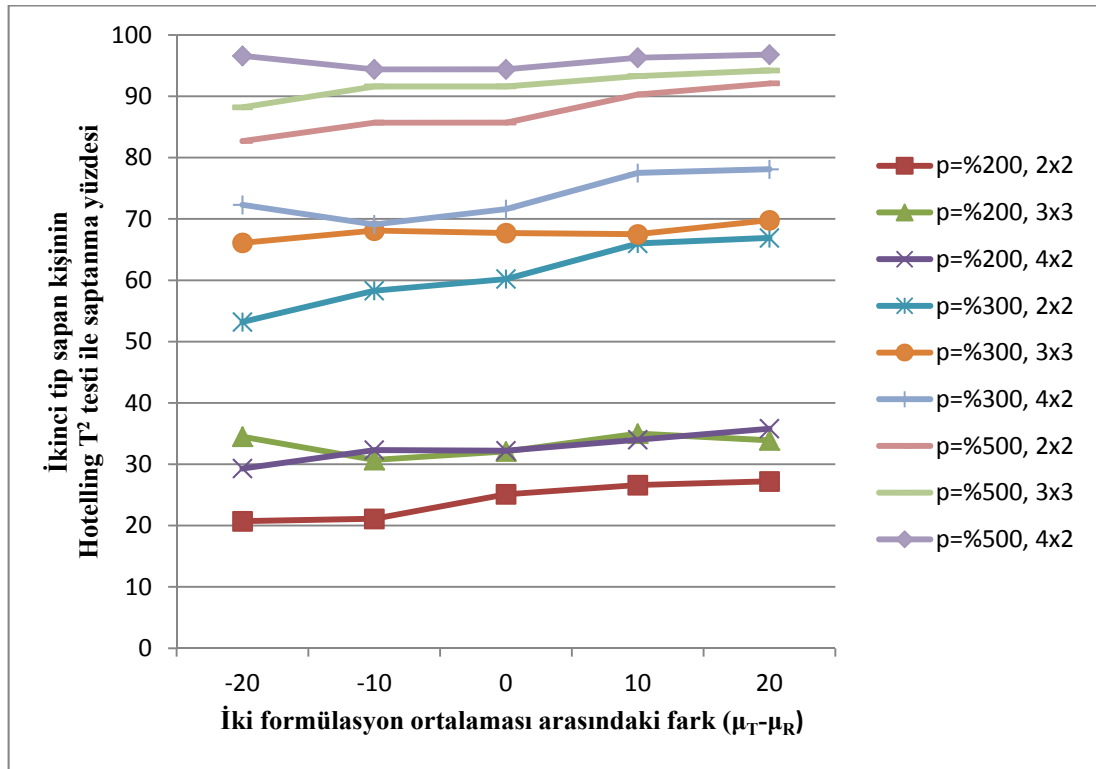
$p=0.200$  olması durumunda Şekli 4.9'dan da görüldüğü gibi tekrarlı deney tasarımında bireyiçi değişkenliğin %20 ve %30 olduğu durumda Hotelling  $T^2$  testinin gücü %40'ın üstündedir ve bireyiçi değişkenliğin %35-%40 olduğu durumda %30'lardadır. Bireyiçi değişkenliğin artışı gücü olumsuz yönde etkilese de p'nin artışı gücü arttırmaktadır.



**Şekil 4.9.** İkinci tip sapan kişi modelinde 3x3 tekrarlı deney tasarımında CV artışının Hotelling  $T^2$  testinin gücüne etkisinin gösterimi (N=42)

$p < \%100$  ve  $CV = \%10$  olduğunda Hotelling  $T^2$  testi  $3 \times 3$  tekrarlı deney tasarımında  $4 \times 2$ 'ye göre daha güçlüdür fakat bu güç  $2 \times 2$  çapraz geçişli deney tasarımından daha düşüktür. Diğer CV değerleri için  $p < \%100$  olduğunda güç sıfırdır.

$p > \%100$  olduğunda Şekli 4.10 ve Tablo 4.10'dan da görüldüğü gibi  $3 \times 3$  ve  $4 \times 2$  tekrarlı deney tasarımının güçleri benzerlik gösterse de  $p = \%300$  ve üstü için  $4 \times 2$  yüksek sonuçlar vermiştir. Tekrarlı deney tasarımının Hotelling  $T^2$  testi ile sapan kişi saptama gücü  $2 \times 2$ 'den daha fazladır. Sapan değerini aşırı uç olduğu  $p = \%300 - \%500$  aralığında Hotelling  $T^2$  testi tüm tekrarlı deney tasarımları ve tüm bireyiçi değişkenlik düzeyleri için yüksek ( $\%65 - \%100$ ) güce sahiptir. Bu durumda değişkenliğin artışı Hotelling  $T^2$  testinin gücünü azaltsa da  $\%65$ 'in altına düşürmemektedir.



Şekil 4.10. İkinci tip sapan kişi modelinde  $CV = \%40$  için Hotelling  $T^2$  testinin gücünün  $2 \times 2$  ve tekrarlı deney tasarımlarında karşılaştırılması ( $N = 30$ )

**Tablo 4.4.** 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling T<sup>2</sup> testi ile bulunma yüzdesi (N=30)

CV=%10										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	100	100	43.9	0.0	11.2	40.8	97.1	100	100	100
-10	100	100	50.9	0.0	12.9	46.4	97.7	100	100	100
0	100	100	63.0	0.0	14.4	52.3	99.5	100	100	100
10	100	100	75.5	0.0	19.2	59.5	99.8	100	100	100
20	100	100	90.7	0.1	20.6	65.7	100	100	100	100
CV=%20										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	1.1	0.0	0.0	0.0	2.5	9.8	45.6	91.0	98.1	99.4
-10	4.1	0.7	0.1	0.0	2.8	11.8	50.8	91.0	98.8	99.9
0	9.6	1.1	0.0	0.0	4.2	13.5	55	93.2	98.8	99.8
10	24.3	1.8	0.5	0.0	4.4	16.1	59.4	96.5	99.5	100
20	84.9	2.7	0.4	0.0	3.4	17.6	63.6	97.7	99.7	100
CV=%30										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	7.4	27.1	61.5	83.7	89.8
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	7.4	28.4	67.5	86.6	92.9
0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	8.4	28.2	73.5	90.4	95.6
10	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	7.7	34.4	74.6	91.9	95.7
20	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8	9.1	38.5	81.2	92.3	97.6
CV=%35										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.6	6.8	24.4	57.1	75.5	85.3
-10	0	0	0	0	1.8	6.4	25.6	58.1	75.9	88.1
0	0	0	0	0	1.9	5.7	26.4	62.1	80.5	90.5
10	0	0	0	0	2.2	7.0	27.6	67.0	82.9	92.9
20	0	0	0	0	1.7	7.6	31.4	71.5	88.3	93.1
CV=%40										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.2	5.2	20.7	53.2	77.4	82.7
-10	0	0	0	0	2.1	5.4	21.1	58.3	76.4	85.7
0	0	0	0	0	2.0	6.0	25.1	60.2	79.8	85.7
10	0	0	0	0	1.8	6.7	26.6	66.0	82.4	90.3
20	0	0	0	0.1	2.8	6.4	27.2	66.9	83.4	92.1

**Tablo 4.5.** 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling T<sup>2</sup> testi ile bulunma yüzdesi (N=42)

<b>CV=%10</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	100	100	40.9	0	11.30	40.8	96.4	100	100	100
-10	100	100	51.6	0	11.5	45.1	98.1	100	100	100
0	100	100	63.5	0	13.8	49.3	99.1	100	100	100
10	100	100	78.0	0	17.6	56.6	99.4	100	100	100
20	100	100	88.8	0	18.7	66.3	99.6	100	100	100
<b>CV=%20</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.8	0.1	0	0	2.3	9.2	43.2	89.5	97.8	98.9
-10	0.9	0.2	0	0	2.7	10.8	49.8	91.2	98.6	99.7
0	5.5	0.6	0	0	2.8	14.0	53.3	93.0	99.1	99.4
10	18.3	1.4	0.1	0	2.8	14.5	56.8	95.8	99.1	100
20	64.3	2.2	0.7	0	4.1	16.8	66.0	97.1	99.6	100
<b>CV=%30</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	6.8	26	63.6	82.7	90.7
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	7.2	27	70.4	87.4	92.1
0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	5.1	29.9	73.3	88.6	95.2
10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	7.8	34.6	75.7	89.5	96.1
20	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8	7.9	38	79.0	93.7	96.5
<b>CV=%35</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.2	5.6	23.6	54.4	69.8	83.9
-10	0	0	0	0	1.8	5.6	23.8	57.4	80.4	86.7
0	0	0	0	0	2.0	6.4	24.6	61.1	81.6	87.9
10	0	0	0	0	1.8	6.3	26.7	65.4	84	91.2
20	0	0	0	0	1.9	7.5	29.9	71.0	88.7	92.9
<b>CV=%40</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.7	3.5	19.9	55.8	76.2	83.1
-10	0	0	0	0	1.2	4.7	23.7	57.0	78.1	87.9
0	0	0	0	0	1.3	5.0	22.7	52.5	72.0	83.2
10	0	0	0	0	2.1	7.2	24.3	57.2	78.4	89.0
20	0	0	0	0	1.7	6.4	26.5	65.7	82.7	88.1

**Tablo 4.6.** 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile bulunma yüzdesi (N=30)

CV=%10										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	100	100	35.7	0.0	12.7	50.4	99.5	100	100	100
-10	100	100	39.1	0.0	14.0	53.0	99.4	100	100	100
0	100	100	45.7	0.0	16.3	56.5	99.6	100	100	100
10	100	100	55.6	0.0	17.0	58.7	100	100	100	100
20	100	100	70.4	0.0	19.0	62.9	100	100	100	100
CV=%20										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.3	0.0	0.0	0.0	2.5	14.4	57.0	95.6	99.5	100
-10	0.6	0.0	0.0	0.0	1.5	15.9	61.1	95.1	100	100
0	1.3	0.0	0.0	0.0	1.6	15.6	63.3	96.2	99.9	100
10	5.3	0.1	0.0	0.0	2.7	18.1	61.9	97.1	100	100
20	12.7	0.3	0.0	0.0	3.0	17.1	64.7	98.4	100	100
CV=%30										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	7.5	38.4	78.0	91.5	96.5
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	7.1	40.0	81.3	93.8	97.8
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	6.8	39.3	80.9	94.6	96.6
10	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	8.3	44.2	83.3	95.4	98.0
20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	9.4	48.7	84.4	95.7	98.6
CV=%35										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.3	7.7	32.6	71.0	87.3	95.1
-10	0	0	0	0	1.7	7.5	33.4	74.1	91.5	96.5
0	0	0	0	0	1.3	9.3	35.9	77.1	93.1	96.4
10	0	0	0	0	0.6	8.0	40.6	80.3	94.8	97.3
20	0	0	0	0	1.4	8.4	39.8	85.4	97.0	98.3
CV=%40										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	0.6	7.2	34.5	66.1	82.4	88.2
-10	0	0	0	0	0.7	7.3	30.7	68.1	82.8	91.6
0	0	0	0	0	1.0	5.9	32.1	67.7	84.1	91.6
10	0	0	0	0	0.6	6.6	35.0	67.5	84.1	93.3
20	0	0	0	0	0.7	7.1	33.9	69.8	88.6	94.2



**Tablo 4.7.** 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling T<sup>2</sup> testi ile bulunma yüzdesi (N=42)

CV=%10										
$\mu_T - \mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	100	100	38.6	0.0	12.7	53.0	99.1	100	100	100
-10	100	100	41.8	0.0	14.4	56.4	99.7	100	100	100
0	100	100	51.9	0.0	16.8	57.8	99.9	100	100	100
10	100	100	62.2	0.0	17.1	60.2	99.9	100	100	100
20	100	100	75.7	0.0	20.8	64.4	99.9	100	100	100
CV=%20										
$\mu_T - \mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.2	0.1	0.0	0.0	2.6	14.9	59.5	95.1	99.5	100
-10	0.8	0.0	0.0	0.0	2.6	15.9	60.4	96.1	99.7	100
0	1.1	0.0	0.0	0.0	2.5	15.0	65.9	96.6	99.5	100
10	5.2	0.1	0.0	0.0	3.3	17.3	64.8	97.6	99.9	100
20	16.2	0.5	0.0	0.0	3.9	18.1	69.1	98.7	99.9	100
CV=%30										
$\mu_T - \mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	10.2	40.2	81.4	92.6	96.7
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	9.4	42.4	81.1	94.0	96.8
0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	7.8	41.5	84.6	94.5	98.3
10	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	7.5	43.4	85.2	94.5	98.5
20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	11.4	45.7	84.7	95.7	99.0
CV=%35										
$\mu_T - \mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	0.6	7.3	32.8	74.1	87.6	93.7
-10	0	0	0	0	1.2	8.5	33.3	75.2	87.8	95.2
0	0	0	0	0	1.8	7.3	36.1	75.9	90.0	96.2
10	0	0	0	0	0.9	6.0	35.6	77.3	91.0	96.1
20	0	0	0	0	1.2	7.8	38.3	78.5	92.4	96.0
CV=%40										
$\mu_T - \mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.0	10.0	33.0	70.7	86.0	90.0
-10	0	0	0	0	1.8	7.9	32.6	66.9	84.7	91.7
0	0	0	0	0	1.6	6.0	31.8	66.1	84.9	91.8
10	0	0	0	0	1.9	8.8	33.8	70.1	85.7	93.8
20	0	0	0	0	1.1	8.4	34.3	72.1	87.4	93.7

**Tablo 4.8.** 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile bulunma yüzdesi (N=30)

<b>CV=%10</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	100	100	11.2	0.0	9.8	39.5	97.7	100	100	100
-10	100	100	13.3	0.0	10.2	44.4	98.3	100	100	100
0	100	100	17.8	0.0	13.4	51.6	99.1	100	100	100
10	100	100	28.4	0.0	15.2	60.7	99.8	100	100	100
20	100	100	42.5	0.0	18.6	65.2	99.9	100	100	100
<b>CV=%20</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	9.1	53.2	94.4	99.5	100
-10	0.1	0.0	0.0	0.0	1.5	12.7	58.0	94.1	99.5	100
0	0.1	0.0	0.0	0.0	3.3	12.6	61.1	97.3	99.8	100
10	0.4	0.1	0.0	0.0	3.1	15.3	64.5	98.5	99.9	100
20	2.4	0.2	0.0	0.0	3.6	21.0	70.9	98.9	100	100
<b>CV=%30</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	7.8	35.1	80.2	92.0	98.0
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	8.0	39.2	82.3	94.4	97.6
0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	10.5	43.6	84.8	96.1	98.5
10	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	9.0	47.4	87.7	97.2	99.1
20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	9.9	44.9	90.1	97.0	99.4
<b>CV=%35</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.4	6.4	35.8	71.3	87.4	95.1
-10	0	0	0	0	1.2	7.1	33.9	76.1	89.9	95.4
0	0	0	0	0	0.6	6.2	34.8	78.5	92.6	97.0
10	0	0	0	0	2.0	7.3	39.3	80.2	93.9	97.6
20	0	0	0	0	1.6	8.2	43.9	83.8	95.7	98.0
<b>CV=%40</b>										
$\mu_T - \mu_R \backslash p(\%)$	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.0	5.7	29.3	72.3	88.9	96.6
-10	0	0	0	0	1.8	7.5	32.3	69.1	84.9	94.4
0	0	0	0	0	1.8	7.3	32.2	71.6	87.0	94.4
10	0	0	0	0	1.3	8.8	34.0	77.5	92.3	96.3
20	0	0	0	0	1.3	7.9	35.8	78.1	92.6	96.8

**Tablo 4.9.** 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında ikinci tip sapan kişinin Hotelling T<sup>2</sup> testi ile bulunma yüzdesi (N=42)

CV=%10										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	100	100	15.2	0.0	10.8	46.0	98.2	100	100	100
-10	100	100	19.6	0.0	11.7	47.6	98.7	100	100	100
0	100	100	28.8	0.0	14.7	54.3	99.5	100	100	100
10	100	100	37.2	0.0	16.5	61.1	99.7	100	100	100
20	100	100	60.3	0.0	20.4	68.2	100	100	100	100
CV=%20										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5	12.7	59.7	95.5	99.1	100
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	3.8	14.5	62.2	96.8	99.3	100
0	0.4	0.0	0.0	0.0	2.4	16.4	62.7	96.7	100	100
10	0.6	0.2	0.0	0.0	4.1	18.0	68.4	98.6	100	100
20	3.6	0.4	0.0	0.0	4.3	20.2	74.4	98.8	100	100
CV=%30										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	7.7	38.5	78.1	93.5	97.7
-10	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	8.8	44.7	81.9	94.9	98.8
0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	10.3	42.8	87.6	96.5	99.4
10	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	9.0	48.9	89.7	97.1	99.1
20	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	10.4	52.6	92.9	97.0	99.7
CV=%35										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	2.0	8.4	37.4	80.4	92.8	92.8
-10	0	0	0	0	2.4	9.3	37.5	76.6	89.7	95.9
0	0	0	0	0	1.9	8.7	37.8	78.3	93.1	97.0
10	0	0	0	0	2.4	9.2	42.7	82.0	94.8	97.7
20	0	0	0	0	2.1	8.6	42.3	85.4	97.0	98.4
CV=%40										
$\mu_T-\mu_R$ \ p(%)	10	30	50	100	130	150	200	300	400	500
-20	0	0	0	0	1.4	6.1	32.8	73.0	92.7	96.1
-10	0	0	0	0	1.3	6.4	34.9	78.1	94.6	96.9
0	0	0	0	0	1.8	7.9	36.9	81.2	92.0	97.7
10	0	0	0	0	1.1	6.4	36.6	82.5	94.4	97.9
20	0	0	0	0	1.6	7.9	38.1	84.1	94.7	98.9

**Tablo 4.10.**  $\mu_T=110$ ,  $\mu_R=100$  olduğunda  $N=30$  ve  $42$  için tüm deney tasarımlarında ikinci tip sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile bulunma yüzdesi

N	p (%)	CV=%10			CV=%20			CV=%30			CV=%40		
		2x2	3x3	4x2	2x2	3x3	4x2	2x2	3x3	4x2	2x2	3x3	4x2
30	10	100	100	100	24.3	5.3	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	100	100	100	1.8	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	50	75.5	55.6	28.4	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	130	19.2	17.0	15.2	4.4	2.7	3.1	1.6	1.0	1.7	1.8	0.6	1.3
	150	59.5	58.7	60.7	16.1	18.1	15.3	7.7	8.3	9.0	6.7	6.6	8.8
	200	99.8	100	99.8	59.4	61.9	64.5	34.4	44.2	47.4	26.6	35.0	34.0
	300	100	100	100	96.5	97.6	98.6	74.6	85.2	89.7	66.0	67.5	77.5
	400	100	100	100	99.5	99.9	100	91.9	94.5	97.1	82.4	84.1	92.3
	500	100	100	100	100	99.9	100	92.3	98.5	99.1	90.3	93.3	96.3
42	10	100	100	100	18.3	5.2	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	100	100	100	1.4	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	50	78.0	62.2	37.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	130	17.6	17.1	16.5	2.8	3.3	4.1	0.8	2.0	2.1	2.1	1.9	1.1
	150	56.6	60.2	61.1	14.5	17.3	18	7.8	7.5	9.0	7.2	8.8	6.4
	200	99.4	99.9	99.7	56.8	64.8	68.4	34.6	43.4	48.9	24.3	33.8	36.6
	300	100	100	100	95.8	97.1	98.5	75.7	83.3	87.7	57.2	70.1	82.5
	400	100	100	100	99.1	100	99.9	89.5	95.4	97.2	78.4	85.7	94.4
	500	100	100	100	100	100	100	96.1	95.7	99.1	89.0	93.8	97.9

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında bireyiçi değişkenliği yüksek (>%30) olan ilaçlar için kullanılan tekrarlı deney tasarımlarında sapan kişi olması durumunda, Hotelling  $T^2$  testinin bu sapan kişiyi saptamadaki gücünün yeterli olup olmadığının araştırılması amacıyla planlanmıştır.

2x2 çapraz geçişli deney tasarımında sapan kişinin saptanması için literatürde birçok yöntem vardır. Bunlardan biri de birden çok sapan kişinin saptanmasında kullanılan test istatistiklerinin bağımlılık yapısını ve sırasını dikkate alan Hotelling  $T^2$  yöntemidir. Ki ve diğerleri (11), 2x2 deney tasarımı için yöntemin gücünü araştıran simülasyon çalışması yapmış ve bireyiçi değişkenlik katsayısının %30'dan yüksek ve her ardışım için örneklem büyüklüğünün 7'den küçük olması durumunda Hotelling  $T^2$  testinin gücünün düşük olduğunu göstermiştir. Stiffler ve Stiffler (6), bu çalışmada yapılan simülasyondan yola çıkarak yalnızca 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımı için, sadece ilk iki periyotta sapan değer içeren, N=14 ve 20 örneklem büyüklüklerindeki, %10-%30 bireyiçi değişkenliğe sahip örneklerde Hotelling  $T^2$  testinin gücünü incelemiştir. İnceledikleri modelde, Hotelling  $T^2$  testini en az 2x2 çapraz geçişli deney tasarımı kadar güce sahip olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarını %5 anlamlılık düzeyinde gerçekleştirmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı ise biyoeşdeğerlikte en sık kullanılan 4x2 tekrarlı deney tasarımının yanı sıra 3x3 tekrarlı deney tasarımını da dahil ederek, bireyiçi değişkenlik %10-%30 ve %30'dan da yüksek alınarak (%35 ve %40) ve ilk iki periyotta sapan değer olması dışındaki farklı durumlar (sadece test cevabında ya da hem test hem referans cevabında sapan değer olması durumları) ele alınarak Hotelling  $T^2$  testinin tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında sapan kişiyi belirlemedeki gücünün daha geniş bir şekilde incelenmesidir. Bunun için 3x3 ve 4x2 tekrarlı deney tasarımlarında sadece tek cevapta sapan değer olan birinci tip sapan kişi modeli ve tüm cevaplarda sapan değer olan ikinci tip sapan kişi modeli dikkate alınarak, R programında yazılan kod yardımıyla 1000 veri seti üzerinden simülasyon çalışması yapılmıştır. Bu veri setinde bir kişiden alınan cevaplar arasındaki korelasyon 0.5 ve örneklem büyüklükleri N=30 ve 42 şeklinde alınmıştır.

Yapılan simülasyon çalışması sonucunda, birinci tip sapan kişi modelinde 4x2 tekrarlı deney tasarımında Hotelling  $T^2$  testinin gücü, 2x2 ve 3x3 deney

tasarımlarından daha yüksek bulunmuştur. 3x3 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımının gücü 2x2 çapraz geçişli deney tasarımından daha düşük bulunmuştur. Hotelling  $T^2$  testinin gücü, bireyiçi değişkenliğin artışıdan etkilenmemiştir. Test ve referans ilaçların ortalamaları arasındaki farkın artması Hotelling  $T^2$  testinin gücünü etkilememiştir. Birinci tip sapan kişi modelinde %35 bireyiçi değişkenlik için elde edilen sonuçlar Tablo 5.1’de performans tablosu ile özetlenmiştir.

**Tablo 5.1.** Birinci tip sapan kişi modelinde CV=%35 için Hotelling  $T^2$  testi performans tablosu

CV=%35	Birinci tip sapan kişi modeli		
	2x2	3x3	4x2
Sapan değer yok	%0	%0	%0
q=2, 3	%9.5-40	%4.5-35	%10-60
q=4	%75-80	%65-75	%90-95
q=5	%98-99	%95-98	%100

Tablo 5.1’e göre 3x3 tekrarlı deney tasarımında sapan kişi düşük dereceli olunca (2xss ve 3xss) güç %4.5-35, orta düzeyde (4xss) olunca güç %65-75 ve sapan kişi aşırı derecede (5xss) olduğunda güç %95-98 aralığındadır. 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında sapan kişi düşük dereceli olunca (2xss ve 3xss) güç %10-60, orta düzeyde (4xss) olunca güç %90-95 ve sapan kişi aşırı derecede (5xss) olduğunda güç %100 aralığındadır. Bir kişiyi yanlışlıkla sapan kişi olarak saptama yüzdesi bu simülasyon çalışmasında %0 olarak bulunmuştur.

Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında bireyiçi değişkenliğin %30’dan yüksek olduğu gözönüne alınarak bir kişinin sadece test ya da sadece referans cevabında sapan değer olması halinde Hotelling  $T^2$  testinin sapan kişiyi saptamada kullanılabilir olduğu gösterilmiştir.

İkinci tip sapan kişi modelinde, 2x2 çapraz geçişli deney tasarımında olduğu gibi tekrarlı deney tasarımlarında da bireyiçi değişkenlik, Hotelling  $T^2$  testinin gücü üzerinde maske etkisi yaratmıştır. Bireyiçi değişkenliğin %20 ve %30 olduğu çoğu durumda sapan kişiyi saptama yüzdesi sıfır bulunmuştur.  $p < \%100$  ve CV=%10 olduğunda Hotelling  $T^2$  testi, 3x3 tekrarlı deney tasarımında 4x2’ye göre daha güçlüdür fakat bu güç 2x2 çapraz geçişli deney tasarımından daha düşüktür. Diğer CV değerleri için  $p < \%100$  olduğunda güç sıfırdır.  $p > \%100$  olduğunda 2x2, 3x3 ve

4x2 deney tasarımlarının güçleri benzerlik gösterse de  $p=0.300$  ve üstü için 4x2 yüksek sonuçlar vermiştir. İkinci tip sapan kişi modelinde %35 bireyiçi değişkenlik için elde edilen sonuçlar Tablo 5.2'de Hotelling  $T^2$  testi performans tablosu ile özetlenmiştir.

**Tablo 5.2.** İkinci tip sapan kişi modelinde  $CV=0.35$  için Hotelling  $T^2$  testi performans tablosu

CV=0.35-0.40	İkinci tip sapan kişi modeli		
	2x2	3x3	4x2
Sapan kişi yok	0	0	0
$p=0.130-0.150$	1.2-7.5	0.6-10	0.6-10
$p=0.200$	23-32	30-40	29-44
$p=0.300-0.500$	55-93	66-98	70-99

Tablo 5.2'ye göre 3x3 ve 4x2 tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımında sapan kişi düşük dereceli olunca ( $p=0.130-0.150$ ) güç 0.6-10, orta düzeyde ( $p=0.200$ ) olunca güç sırasıyla 30-40 ve 29-44 ve aşırı sapan kişi ( $p=0.300-0.500$ ) olduğunda güç sırasıyla 66-98 ve 70-99 aralığındadır. 2x2 deney tasarımı, %35 bireyiçi değişkenlik için tekrarlı deney tasarımlarından daha düşük performansa sahiptir. Bir kişiyi yanlışlıkla sapan kişi olarak saptama yüzdesi bu simülasyon çalışmasında 0 olarak bulunmuştur.

$p(\%)$  değerininin aşırı uç olduğu 0.300-0.500 aralığında Hotelling  $T^2$  testi tüm tekrarlı deney tasarımları ve tüm bireyiçi değişkenlik düzeyleri için yüksek (65-100) güce sahiptir. Bireyiçi değişkenliğin artışı Hotelling  $T^2$  testinin gücünü azaltsa da %65'in altına düşürmemektedir. Ayrıca test ve referans ilaçların ortalamaları arasındaki farkın artması Hotelling  $T^2$  testinin gücünü arttırmaktadır.

Sapan değerinin aşırı uç olması ve  $CV=0.10$  olması dışında ikinci tip sapan kişi modeli için Hotelling  $T^2$  testinin sapan kişiyi saptama yüzdeleri 2x2 deney tasarımında olduğu gibi tekrarlı deney tasarımlarında da bireyiçi değişkenliğin artışından etkilenmiş, bu etki %35 ve %40 bireyiçi değişkenlik için de gösterilmiş ve Hotelling  $T^2$  testi tüm cevaplarında sapan değer olan kişiyi saptamada yetersiz bir test olarak bulunmuştur. Bu modelde bir sapan kişinin Hotelling  $T^2$  testi ile saptanmasının kişinin değerinin diğer kişilerden çok farklı, aşırı uç denecek düzeyde olması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında ürün hatası, ters etkinin ilaç emilimini etkilemesi (kusma, ishal gibi), laboratuvarında numunelerin karışması, veri aktarma hatası veya kişi formülasyon etkileşimi nedenlerinden dolayı ortaya çıkan aşırı büyük ya da aşırı küçük gözlemlerle karşılaşılabilir. Bu değerlere sahip kişilerin belirlenmesinde ele alınan yöntemlerden biri olan Hotelling  $T^2$  testinin tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında kullanılabilir olup olmadığını geniş bir şekilde ele almak için yapılan çalışma sonucunda:

- Bir kişinin sadece bir cevabında (test ya da referans) sapan değer olması durumunda bu değeri saptamak için Hotelling  $T^2$  testinin yeterli bir test olduğu, bireyiçi değişkenliğin artmasının testin gücünü etkilemediği, örneklem büyüklüğü arttıkça testin gücünün arttığı görülmüştür.
- Bir kişinin hem test ve hem referans cevaplarında sapan değer olması durumunda bireyiçi değişkenlik Hotelling  $T^2$  testinin gücü üzerinde maske etkisi yaratmıştır. Bireyiçi değişkenlik katsayısının %30 ve üzerine çıkmasının Hotelling  $T^2$  testinin gücünü olumsuz yönde etkilediği, düşük ve orta derecede sapan kişiler için bireyiçi değişkenliğin %10 olması durumu dışında Hotelling  $T^2$  testinin sapan kişiyi saptama yüzdesinin sıfır olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra bir kişinin değerinin %300 ve üstü oranında arttırıldığı, aşırı uç olduğu durumda ise sapan kişinin saptanmasında Hotelling  $T^2$  testinin yeterli güce sahip olduğu görülmüştür. Testin ilacının ortalamasının referans ilacının ortalamasından yüksek olduğu durumda Hotelling  $T^2$  testi daha yüksek sonuçlar vermektedir.

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlilik çalışmalarında bireyiçi değişkenliğin %30'dan yüksek olduğu durumlarda tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarının kullanıldığı düşünüldüğünde, her iki cevapta sapan değer içeren kişinin saptanmasında Hotelling  $T^2$  testi dışında başka bir testin tercih edilmesinin, sadece bir cevapta sapan değer ya da tüm cevaplarda aşırı uç sapan değer içeren kişiler için Hotelling  $T^2$  testinin tercih edilmesinin doğru bir yöntem olacağı sonucuna varılmıştır.



Bu çalışmayı ileriye götürebilecek çalışma önerileri;

- Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımına uyarlanabilecek başka bir sapan değer bulma yöntemi olan ortalama kayma testi ile Hotelling  $T^2$  testinin gücünün karşılaştırılması,
- Tekrarlı çapraz geçişli deney tasarımlarında sapan kişinin çalışmaya dahil edilmesinin ve çıkarılmasının biyoeşdeğerlik sonucuna etkisinin incelenmesi biçiminde verilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Liu, J. P., Weng C. S. (1991). Detection of outlying data in bioavailability/bioequivalence studies. *Statistics in Medicine*, 10, 1375-1389.
2. Schall, R., Endrenyi, L., Ring, A. (2010). Residuals and Outliers in Replicate Design Crossover Studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 20(4), 835-849.
3. Chow, S. C., Tse, S. K. (1990). Outlier detection in bioavailability/bioequivalence studies. *Statistics in Medicine*, 9, 549-558.
4. Wang, W., Chow, S. S. (2003). Examining outlying subjects and outlying records in bioequivalence trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 13(1), 43-56.
5. Guideline on the investigation of bioequivalence: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1. Corr., London, EMEA, 20 January 2010.
6. Stiffler, V. L., Stiffler, C. (2005). Higher-order crossover design outlier detection. 27<sup>th</sup> International Conference on Information Technology Interfaces. 650-655.
7. USA FDA Guidance for Industry. (1992). Guidance on Statistical Procedures for Bioequivalence Using a Standard Two treatment Crossover Design, Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD.
8. Lund, R. E. (1975). Tables for an approximate test for outliers in linear models. *Technometrics*, 17, 473-476.
9. Chow, S. C., Liu, J. P. (2000). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. New York and Basel: Marcel Dekker.
10. Cook, R. D. (1977). Detection of influential observations in linear regression. *Technometrics*, 19, 15-18.

11. Ki, F. Y. C., Liu, J. P., Wang, W., Chow, S.C. (1995). The impact of outlying subjects on decision of bioequivalence. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 5(1), 71-94.
12. Ramsay, T., Elkum N. (2005). A comparison of four different methods for outlier detection in bioequivalence studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15(1), 43-52.
13. Liao, J. J. (2007). A new approach for outliers in a bioavailability/bioequivalence study, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 17(3), 393-405.
14. Metzler, C. M., Huang, D. C. (1983). Statistical methods for bioavailability and bioequivalence. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 1(2), 109-132.
15. Rodda, B. E. (1986). Bioequivalence of solid oral dosage forms: A Presentation to U.S. Food and Drug Administration Hearing on Bioequivalence of Solid Oral Dosage Forms. *Pharmaceutical Manufacturers Association*, September 29 - October 1, Section III, s. 12-15.
16. Bolton, S. (1991). Outliers—examples and opinions. Presented at bioavailability/bioequivalence: Pharmacokinetic and Statistical Considerations sponsored by Drug Information Association, August, 1991, Bethesda, Maryland.
17. Kayaalp, S. O. (2008). *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*. Genişletilmiş 4. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, s. 168, 451.
18. Rani, S., Pargal, A. (2004). Bioequivalence: An overview of statistical concepts. *Indian Journal of Pharmacology*, 36: 209-216.
19. Chinchilli, V. M., Esinhart, J. D. (1996). Design and analysis of intra-subject variability in cross-over experiments. *Statistics in Medicine*, 15(15), 1619-1634.

20. Haidar, S. H., Davit, B., Chen, M. L., Conner, D., Lee L. M., Li, Q. H. ve diğerleri. (2008). Bioequivalence Approaches for Highly Variable Drugs and Drug Products. *Pharmaceutical Research*, 25(1), 237-241.
21. Quiroz J., Ting N., Wei G.C.G., Burdick R.K. (2002). Alternative Confidence Intervals for the Assessment of Bioequivalence in Four-Period Crossover Designs. *Statistics in Medicine*, 21, 1825-1847.
22. McNally, R. J. (2002). Tests for individual and population bioequivalence using 3-period crossover designs. Fort Collins: Department of Statistics, Colorado State University: <http://www.stat.colostate.edu/statresearch/stattechreports/Technical%20Reports/2002/02-7%20McNally.pdf>
23. Barnett, V. and Lewis, T. (1994). *Outliers in Statistical Data*. Wiley & Sons, 584 p.
24. Hawkins, D. M. (1980). *Identification of outliers*. Chapman & Hall, New York and London.
25. O'Brien, P. C. (1984). Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics*, 40, 1079-1087.
26. Mohsen, M. A. (2010). A Note on the Calculation of Intrasubject Coefficient of Variation in Bioequivalence Trails. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, 2(4), 075-078.

## EKLER

**EK 1.** Liu ve Weng (1)'den alınan  $f=2$  için sıralı  $T^2$  istatistiklerinin  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri

<b>Örneklem büyüklüğü (N)</b>	<b><math>T^2_{(N)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-1)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-2)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-3)}</math></b>
10	22.67	9.01	5.25	3.72
11	21.80	8.97	5.46	3.88
12	20.16	9.03	5.55	4.05
13	18.83	9.12	5.70	4.32
14	18.67	9.03	6.03	4.46
15	18.55	9.30	6.09	4.63
16	17.92	9.11	6.22	4.73
17	17.15	9.34	6.34	4.90
18	17.32	9.25	6.43	5.04
19	16.88	9.33	6.48	5.18
20	16.47	9.49	6.71	5.20
25	16.21	9.61	6.96	5.70
30	15.79	9.83	7.39	6.09
35	16.33	10.05	7.77	6.43
40	16.29	10.27	8.00	6.74
45	16.12	10.37	8.29	6.95
50	15.86	10.57	8.40	7.17

**EK 2.** Liu ve Weng (1)'den alınan  $f=2$  için sıralı  $T^2$  istatistiklerinin  $\alpha=0.01$  anlamlılık düzeyinde Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri

<b>Örneklem büyüklüğü (N)</b>	<b><math>T^2_{(N)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-1)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-2)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-3)}</math></b>
10	40.26	12.04	6.44	4.35
11	36.38	12.23	6.64	4.59
12	32.37	11.67	6.79	4.69
13	29.65	11.98	7.11	4.97
14	28.68	11.37	7.16	5.20
15	28.32	11.63	7.17	5.25
16	25.96	11.49	7.30	5.50
17	26.07	12.47	7.53	5.57
18	24.99	11.79	7.58	5.82
19	22.73	12.01	7.74	5.83
20	25.14	11.59	7.87	5.98
25	22.51	11.98	8.03	6.49
30	21.96	11.89	8.69	6.82
35	21.90	12.17	8.97	7.14
40	20.84	12.21	9.20	7.65
45	20.73	12.67	9.31	7.70
50	19.67	12.17	9.61	7.90

**EK 3.** Liu ve Weng (1)'den alınan  $f=3$  için sıralı  $T^2$  istatistiklerinin  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri

<b>Örneklem büyüklüğü (N)</b>	<b><math>T^2_{(N)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-1)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-2)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-3)}</math></b>
10	39.91	15.64	9.73	6.61
11	34.28	15.42	9.63	6.84
12	30.63	14.78	9.51	6.92
13	28.41	14.47	9.76	7.19
14	27.22	13.99	9.56	7.20
15	26.09	13.92	9.70	7.37
16	25.19	13.38	9.65	7.51
17	24.62	13.55	9.52	7.59
18	24.50	13.37	9.82	7.65
19	23.02	13.46	9.93	7.79
20	22.73	13.48	9.86	7.95
25	21.32	13.17	10.18	8.27
30	20.49	13.11	10.34	8.64
35	20.57	13.47	10.57	9.03
40	19.86	13.55	10.71	9.24
45	19.59	13.33	10.96	9.41
50	19.42	13.72	11.07	9.72

**EK 4.** Liu ve Weng (1)'den alınan  $f=3$  için sıralı  $T^2$  istatistiklerinin  $\alpha=0.01$  anlamlılık düzeyinde Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri

<b>Örneklem büyüklüğü (N)</b>	<b><math>T^2_{(N)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-1)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-2)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-3)}</math></b>
10	63.13	22.04	12.06	7.67
11	52.28	21.40	12.16	8.20
12	50.43	19.38	11.65	7.97
13	40.41	18.9	11.65	8.30
14	40.90	18.04	11.55	8.29
15	38.14	18.21	11.46	8.46
16	36.59	17.17	11.58	8.50
17	37.93	16.87	11.36	8.65
18	34.60	16.41	11.52	8.81
19	31.54	17.01	11.76	8.76
20	30.51	16.98	11.96	8.86
25	28.02	16.22	11.72	9.37
30	26.18	15.31	11.96	9.79
35	26.61	15.90	11.88	10.17
40	25.36	15.93	12.33	10.24
45	24.73	15.98	12.34	10.51
50	23.90	15.68	12.66	10.66



**EK 5.**  $f=4$  için sıralı  $T^2$  istatistiklerinin  $\alpha=0.01$  anlamlılık düzeyinde Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri.

<b>Örneklem büyüklüğü (N)</b>	<b><math>T^2_{(N)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-1)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-2)}</math></b>	<b><math>T^2_{(N-3)}</math></b>
10	226.686	54.595	29.576	17.762
11	137.937	41.269	24.905	16.502
12	94.710	37.240	22.978	15.253
13	82.565	32.930	21.509	14.573
14	80.606	31.618	20.324	14.060
15	59.401	28.061	18.731	14.027
16	56.820	27.956	18.650	13.709
17	55.137	25.251	17.604	13.713
18	50.929	24.838	17.452	13.342
19	48.929	24.424	17.746	13.526
20	49.142	24.117	16.703	13.369
25	37.268	21.587	15.895	13.135
30	34.342	21.106	15.926	13.022
35	32.872	19.997	15.609	13.215
40	30.838	19.703	15.878	13.393
45	29.132	19.150	15.222	13.474
50	28.355	18.972	15.781	13.690

**EK 6.** 3x3 tekrarlı deney tasarımında birinci tip sapan kişi modeli için Hotelling  $T^2$  simülasyon çalışması R kodları

#mT ve mR ortalamaya,  $c^2$  varyansa sahip k genişliğinde 3 ardışım için veri türetilmektedir.

```
library(MASS)
```

```
Hotelling<-function(mT ,mR, q, c, k, rMax){
```

```
#Negatif değerleri veri setimize almamak için bir döngü yaratılmıştır.
```

```
negative = TRUE
```

```
rpt = 1
```

```
while (negative){
```

```
XTRR=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0), Sigma=diag(4), empirical=TRUE)
```

```
XRTR=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0), Sigma=diag(4), empirical=TRUE)
```

```
XRRT=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0), Sigma=diag(4), empirical=TRUE)
```

```
#1. ardışım değerleri
```

```
yT11=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTRR[,1]+XTRR[,2])+mT
```

```
yR12=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTRR[,1]+XTRR[,3])+mR
```

```
yR13=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTRR[,1]+XTRR[,4])+mR
```

```
#2. ardışım değerleri
```

```
yT22=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRTR[,1]+XRTR[,3])+mT
```

```
yR21=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRTR[,1]+XRTR[,2])+mR
```

```
yR23=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRTR[,1]+XRTR[,4])+mR
```

```
#3. ardışım değerleri
```

```
yT33=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRRT[,1]+XRRT[,4])+mT
```

```
yR31=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRRT[,1]+XRRT[,2])+mR
```

```
yR32=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRRT[,1]+XRRT[,3])+mR
```

```
yT11.min = min(yT11)
```

```
yR12.min = min(yR12)
```

```
yR13.min = min(yR13)
```

```
yT22.min = min(yT22)
```

```
yR21.min = min(yR21)
```

```
yR23.min = min(yR23)
```

```
yT33.min = min(yT33)
```

```
yR31.min = min(yR31)
```

```
yR32.min = min(yR32)
```

```
minYR=c(yT11.min,yR12.min,yR13.min,yT22.min,yR21.min,yR23.min,yT33.min,yR31.min,yR32.min)
```

```
rpt = rpt + 1
```

```
if(min(minYR)>0 || rpt == rMax){negative=FALSE}
```

```
}
```

```

co1=cbind(yT11,yR12,yR13)
co2=cbind(yT22,yR21,yR23)
co3=cbind(yT33,yR31,yR32)

```

#Ardışıkları tek bir veri setinde topluyoruz.

```

co=rbind(co1,co2,co3)
colnames(co)<-c("yT","yR1","yR2")

```

```

#####
#qxss tanımlanarak birinci tip sapan kişi yaratılmaktadır#
#####

```

```

out <- matrix(0,3*k,3)
ss=sd(co[,1])
q=q
a=q*ss
out[1,1]=a
data=co+out
data=as.data.frame(data)
nr=dim(data)[1]
nc=dim(data)[2]
cm = as.numeric(colMeans(data))

```

#1'den nr'ye kadar tüm kişilerin Hotelling  $T^2$  değerleri hesaplanmaktadır.

```

t2 = NULL
for (j in 1:nr){
  b= as.numeric(matrix(data[j,],nrow=1))
  dev=b-cm
  s=cov(data)*(nr-1)
  a=solve(s)
  d=t(dev)%*%a%*%dev
  t2.tmp=(nr-2)*d/(((nr-1)/nr)-d)
  t2 = c(t2, t2.tmp)
}
t = data.frame(ID = 1:nr, Tsq = t2)
return(t)
}

```

#nr sayısı için Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri tanımlanmaktadır.

```

tablo1=20.49
tablo2=13.11
tablo3=10.34

```

```

#Tanımlanan sapan kişi derecesi
q=2

```

#nr büyüklüğündeki veri setinde maksimum Hotelling  $T^2$  değerine sahip ilk 3 kişinin 1. kişi olup olmadığının ve 1. kişi ise sapan kişi olup olmadığının 1000 veri setinde sayımı ve yüzdesinin bulunması

```
flag1=0
flag2=0
flag3=0
ind=1
for (i in 1:1000){
  x = Hotelling(80 ,100, q, 200, 10, 150000)
  tsq.decr = x[order(x[, "Tsq"], decreasing=TRUE), "Tsq"]
  if (all( x[ind, "Tsq"] > tablo1, x[ind, "Tsq"] == tsq.decr[ind] )){
    flag1=flag1+1
  }
  if (all( tsq.decr[1]>tablo1, x[1, "Tsq"] > tablo2, x[1, "Tsq"] == tsq.decr[2] )){
    flag2=flag2+1
  }
  if (all( tsq.decr[1]>tablo1, tsq.decr[2]>tablo2, x[1, "Tsq"] > tablo3, x[1, "Tsq"] ==
  tsq.decr[3] )){
    flag3=flag3+1
  }
}
print((flag1+flag2+flag3)/10)
```

**EK 7.** 3x3 tekrarlı deney tasarımında ikinci tip sapan kişi modeli için Hotelling  $T^2$  simülasyon çalışması R kodları

#mT ve mR ortalamaya,  $c^2$  varyansa sahip k genişliğinde 3 ardışım için veri türetilmektedir.

```
library(MASS)
```

```
Hotelling<-function(mT ,mR, p, c, k, rMax){
```

```
#Negatif değerleri veri setimize almamak için bir döngü yaratılmıştır.
```

```
negative = TRUE
```

```
rpt = 1
```

```
while (negative){
```

```
XTRR=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0), Sigma=diag(4), empirical=TRUE)
```

```
XRTR=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0), Sigma=diag(4), empirical=TRUE)
```

```
XRRT=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0), Sigma=diag(4), empirical=TRUE)
```

```
#1. ardışım değerleri
```

```
yT11=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTRR[,1]+XTRR[,2])+mT
```

```
yR12=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTRR[,1]+XTRR[,3])+mR
```

```
yR13=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTRR[,1]+XTRR[,4])+mR
```

```
#2. ardışım değerleri
```

```
yT22=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRTR[,1]+XRTR[,3])+mT
```

```
yR21=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRTR[,1]+XRTR[,2])+mR
```

```
yR23=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRTR[,1]+XRTR[,4])+mR
```

```
#3. ardışım değerleri
```

```
yT33=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRRT[,1]+XRRT[,4])+mT
```

```
yR31=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRRT[,1]+XRRT[,2])+mR
```

```
yR32=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRRT[,1]+XRRT[,3])+mR
```

```
yT11.min = min(yT11)
```

```
yR12.min = min(yR12)
```

```
yR13.min = min(yR13)
```

```
yT22.min = min(yT22)
```

```
yR21.min = min(yR21)
```

```
yR23.min = min(yR23)
```

```
yT33.min = min(yT33)
```

```
yR31.min = min(yR31)
```

```
yR32.min = min(yR32)
```

```
minYR=c(yT11.min,yR12.min,yR13.min,yT22.min,yR21.min,yR23.min,yT33.min,yR31.min,yR32.min)
```

```
rpt = rpt + 1
```

```
if(min(minYR)>0 || rpt == rMax){negative=FALSE}
```

```
}
```

```

co1=cbind(yT11,yR12,yR13)
co2=cbind(yT22,yR21,yR23)
co3=cbind(yT33,yR31,yR32)

```

```

#Ardışıkları tek bir veri setinde topluyoruz.
co=rbind(co1,co2,co3)
colnames(co)<-c("yT","yR1","yR2")

```

```

#####
#p tanımlanarak ikinci tip sapan kişi yaratılmaktadır#
#####
out<-matrix(1,3*k,3)
out[1,]=p
data=co*out
data=as.data.frame(data)
nr=dim(data)[1]
nc=dim(data)[2]
cm = as.numeric(colMeans(data))

```

```

#1'den nr'ye kadar tüm kişilerin Hotelling T2 değerleri hesaplanmaktadır.
t2 = NULL
for (j in 1:nr){
  b= as.numeric(matrix(data[j,],nrow=1))
  dev=b-cm
  s=cov(data)*(nr-1)
  a=solve(s)
  d=t(dev)%*%a)%*%dev
  t2.tmp=(nr-2)*d/(((nr-1)/nr)-d)
  t2 = c(t2, t2.tmp)
}
t = data.frame(ID = 1:nr, Tsq = t2)
return(t)
}

```

```

#nr sayısı için Hotelling T2 kritik tablo değerleri tanımlanmaktadır
tablo1=20.49
tablo2=13.11
tablo3=10.34

```

```

#Tanımlanan sapan kişi derecesi
p=0.1

```

```

#nr büyüklüğündeki veri setinde maksimum Hotelling T2 değerine sahip ilk 3 kişinin
1. kişi olup olmadığının ve 1. kişi ise sapan kişi olup olmadığının 1000 veri setinde
sayımı ve yüzdesinin bulunması
flag1=0
flag2=0
flag3=0

```

```
ind=1
for (i in 1:1000){
  x = Hotelling(80 ,100, p, 200, 10, 150000)
  tsq.decr = x[order(x[, "Tsq"], decreasing=TRUE), "Tsq"]
  if (all( x[ind, "Tsq"] > tablo1, x[ind, "Tsq"] == tsq.decr[ind] )){
    flag1=flag1+1
  }
  if (all( tsq.decr[1]>tablo1, x[1, "Tsq"] > tablo2, x[1, "Tsq"] == tsq.decr[2] )){
    flag2=flag2+1
  }
  if (all( tsq.decr[1]>tablo1, tsq.decr[2]>tablo2, x[1, "Tsq"] > tablo3, x[1, "Tsq"] ==
  tsq.decr[3] )){
    flag3=flag3+1
  }
}
print((flag1+flag2+flag3)/10)
```

**EK 8.** 4x2 tekrarlı deney tasarımında birinci tip sapan kişi modeli için Hotelling  $T^2$  simülasyon çalışması R kodları

#mT ve mR ortalamaya,  $c^2$  varyansa sahip k genişliğinde 2 ardışım için veri türetilmektedir.

```
library(MASS)
```

```
Hotelling<-function(mT ,mR, q, c, k, rMax){
```

```
#Negatif değerleri veri setimize almamak için bir döngü yaratılmıştır.
```

```
negative = TRUE
```

```
rpt = 1
```

```
while (negative){
```

```
XTR=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0, 0), Sigma=diag(5), empirical=TRUE)
```

```
XRT=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0, 0), Sigma=diag(5), empirical=TRUE)
```

```
#1. ardışım değerleri
```

```
yT11=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,2])+mT
```

```
yR11=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,3])+mR
```

```
yT12=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,4])+mT
```

```
yR12=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,5])+mR
```

```
#2. ardışım değerleri
```

```
yT21=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,3])+mT
```

```
yR21=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,2])+mR
```

```
yT22=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,5])+mT
```

```
yR22=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,4])+mR
```

```
yT11.min = min(yT11)
```

```
yR11.min = min(yR11)
```

```
yT12.min = min(yT12)
```

```
yR12.min = min(yR12)
```

```
yT21.min = min(yT21)
```

```
yR21.min = min(yR21)
```

```
yT22.min = min(yT22)
```

```
yR22.min = min(yR22)
```

```
minYR=c(yR11.min,yR12.min,yT11.min,yT12.min,yR21.min,yR22.min,yT21.min,yT22.min)
```

```
rpt = rpt + 1
```

```
if(min(minYR)>0 || rpt == rMax){negative=FALSE}
```

```
}
```

```
co1=cbind(yT11,yR11,yT12,yR12)
```

```
co2=cbind(yT21,yR21,yT22,yR22)
```

```
#Ardışımları tek bir veri setinde topluyoruz.
```

```
co=rbind(co1,co2)
```

```
colnames(co)<-c("yT1","yR1","yT2","yR2")
```



```
#####
#qxss tanımlanarak birinci tip sapan kişi yaratılmaktadır#
#####
out <- matrix(0,2*k,4)
ss=sd(co[,1])
q=q
a=q*ss
out[1,1]=a
out[1,3]=a
data=co+out
data=as.data.frame(data)
nr=dim(data)[1]
nc=dim(data)[2]
cm = as.numeric(colMeans(data))
```

#1'den nr'ye kadar tüm kişilerin Hotelling  $T^2$  değerleri hesaplanmaktadır.

```
t2 = NULL
for (j in 1:nr){
  b= as.numeric(matrix(data[j,],nrow=1))
  dev=b-cm
  s=cov(data)*(nr-1)
  a=solve(s)
  d=t(dev)%*%a%*%dev
  t2.tmp=(nr-2)*d/(((nr-1)/nr)-d)
  t2 = c(t2, t2.tmp)
}
t = data.frame(ID = 1:nr, Tsq = t2)
return(t)
}
```

#nr sayısı için Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri tanımlanmaktadır.

```
tablo1=26.127
tablo2=17.387
tablo3=13.760
```

#Tanımlanan sapan kişi derecesi

```
q=2
```

#nr büyüklüğündeki veri setinde maksimum Hotelling  $T^2$  değerine sahip ilk 3 kişinin 1. kişi olup olmadığının ve 1. kişi ise sapan kişi olup olmadığının 1000 veri setinde sayımı ve yüzdesinin bulunması

```
flag1=0
flag2=0
flag3=0
ind=1
for (i in 1:1000){
  x = Hotelling(80 ,100, q, 200, 15, 150000)
```

```
tsq.decr = x[order(x["Tsq"], decreasing=TRUE),"Tsq"]
if (all( x[ind,"Tsq"] > tablo1, x[ind,"Tsq"] == tsq.decr[ind] )){
  flag1=flag1+1
}
if (all( tsq.decr[1]>tablo1, x[1,"Tsq"] > tablo2, x[1,"Tsq"] == tsq.decr[2] )){
  flag2=flag2+1
}
if (all( tsq.decr[1]>tablo1, tsq.decr[2]>tablo2, x[1,"Tsq"] > tablo3, x[1,"Tsq"] ==
tsq.decr[3] )){
  flag3=flag3+1
}
}
print((flag1+flag2+flag3)/10)
```

**EK 9.** 4x2 tekrarlı deney tasarımında ikinci tip sapan kişi modeli için Hotelling  $T^2$  simülasyon çalışması R kodları

#mT ve mR ortalamaya,  $c^2$  varyansa sahip k genişliğinde 2 ardışım için veri türetilmektedir.

```
library(MASS)
```

```
Hotelling<-function(mT, mR, p, c, k, rMax){
```

```
#Negatif değerleri veri setimize almamak için bir döngü yaratılmıştır.
```

```
negative = TRUE
```

```
rpt = 1
```

```
while (negative){
```

```
XTR=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0, 0), Sigma=diag(5), empirical=TRUE)
```

```
XRT=mvrnorm(n=k, mu=c(0, 0, 0, 0, 0), Sigma=diag(5), empirical=TRUE)
```

```
#1. ardışım değerleri
```

```
yT11=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,2])+mT
```

```
yR11=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,3])+mR
```

```
yT12=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,4])+mT
```

```
yR12=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XTR[,1]+XTR[,5])+mR
```

```
#2. ardışım değerleri
```

```
yT21=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,3])+mT
```

```
yR21=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,2])+mR
```

```
yT22=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,5])+mT
```

```
yR22=sqrt(c)*sqrt(0.5)*(XRT[,1]+XRT[,4])+mR
```

```
yT11.min = min(yT11)
```

```
yR11.min = min(yR11)
```

```
yT12.min = min(yT12)
```

```
yR12.min = min(yR12)
```

```
yT21.min = min(yT21)
```

```
yR21.min = min(yR21)
```

```
yT22.min = min(yT22)
```

```
yR22.min = min(yR22)
```

```
minYR=c(yR11.min,yR12.min,yT11.min,yT12.min,yR21.min,yR22.min,yT21.min,yT22.min)
```

```
rpt = rpt + 1
```

```
if(min(minYR)>0 || rpt == rMax){negative=FALSE}
```

```
}
```

```
co1=cbind(yT11,yR11,yT12,yR12)
```

```
co2=cbind(yT21,yR21,yT22,yR22)
```

```
#Ardışımları tek bir veri setinde topluyoruz
```

```
co=rbind(co1,co2)
```

```
colnames(co)<-c("yT1","yR1","yT2","yR2")
```

```
#####
#p tanımlanarak ikinci tip sapan kişi yaratılmaktadır#
#####
out<-matrix(1,2*k,4)
out[1,]=p
data=co*out
data=as.data.frame(data)
nr=dim(data)[1]
nc=dim(data)[2]
cm = as.numeric(colMeans(data))
```

#1'den nr'ye kadar tüm kişilerin Hotelling  $T^2$  değerleri hesaplanmaktadır.

```
t2 = NULL
for (j in 1:nr){
  b= as.numeric(matrix(data[j,],nrow=1))
  dev=b-cm
  s=cov(data)*(nr-1)
  a=solve(s)
  d=t(dev)%*%a%*%dev
  t2.tmp=(nr-2)*d/(((nr-1)/nr)-d)
  t2 = c(t2, t2.tmp)
}
t = data.frame(ID = 1:nr, Tsq = t2)
return(t)
}
```

#nr sayısı için Hotelling  $T^2$  kritik tablo değerleri tanımlanmaktadır.

```
tablo1=26.127
tablo2=17.387
tablo3=13.760
```

```
#Tanımlanan sapan kişi derecesi
p=2
```

#nr büyüklüğündeki veri setinde maksimum Hotelling  $T^2$  değerine sahip ilk 3 kişinin 1. kişi olup olmadığının ve 1. kişi ise sapan kişi olup olmadığının 1000 veri setinde sayımı ve yüzdesinin bulunması

```
flag1=0
flag2=0
flag3=0
ind=1
for (i in 1:1000){
  x = Hotelling(80 ,100, p, 800, 15, 150000)
  tsq.decr = x[order(x[, "Tsq"], decreasing=TRUE), "Tsq"]
  if (all( x[ind, "Tsq"] > tablo1, x[ind, "Tsq"] == tsq.decr[ind] )){
    flag1=flag1+1
  }
  if (all( tsq.decr[1]>tablo1, x[1, "Tsq"] > tablo2, x[1, "Tsq"] == tsq.decr[2] )){
```

```
        flag2=flag2+1
    }
    if (all( tsq.decr[1]>tablo1, tsq.decr[2]>tablo2, x[1,"Tsq"] > tablo3, x[1,"Tsq"] ==
    tsq.decr[3] )){
        flag3=flag3+1
    }
}
print((flag1+flag2+flag3)/10)
```

**EK 10.** 4x2 tekrarlı deney tasarımında Hotelling  $T^2$  kritik tablo değeri hesabı R kodu

```
library(MASS)
Hotelling<-function(n,mu,sigma){ #Hotelling T2 hesabı için fonksiyon yazımı
Hotelling=NULL
mu=mu
sigma=sigma
n=n
data=mvrnorm(n,mu,sigma)
data=as.matrix(data)
nr=dim(data)[1]
nc=dim(data)[2]
for (j in 1:nc){
b=matrix(data[j,],nc,1)
b.num=as.numeric(b)
cm=matrix(colMeans(data),nc,1)
dev=b.num-cm
s=cov(data)*(nr-1)
a=solve(s)
d=t(dev)%*%a)%*%dev
t2=(nr-2)*d/(((nr-1)/nr)-d)
Hotelling=cbind(Hotelling,c(t2))
}
```

#Sıralamada en yüksek Hotelling  $T^2$  değerine sahip birinci kişinin kritik tablo değerini hesaplamak için [1] ( $T^2_{(N)}$ ), ikinci kişi ( $T^2_{(N-1)}$ ) için [2] yazılır.

```
m=sort(Hotelling,decreasing = TRUE)[1]
}
z<-numeric(3000)
```

# $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde ve  $N=30$  için Hotelling  $T^2$  kritik tablo değeri elde etmek için döngü

```
for (i in 1:3000) z[i]<-Hotelling(30, c(0,0,0,0), diag(4))
tablot2=quantile(z,0.95)
print(tablot2)
```