



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BİYOLOJİK VARYASYONUN TESPİTİ İÇİN İÇ İÇE VARYANS
ANALİZİ TEKNİĞİ VE UYGULAMASINA YÖNELİK YAZILIM
TASARIMI**

Enes Abdurrahman BİLGİN
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sıddık KESKİN

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİYOLOJİK VARYASYONUN TESPİTİ İÇİN İÇ İÇE VARYANS
ANALİZİ TEKNİĞİ VE UYGULAMASINA YÖNELİK YAZILIM
TASARIMI**

Enes Abdurrahman BİLGİN
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Siddık KESKİN

VAN-2023

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Biyolojik Varyasyonun Tespiti İçin İç İçe Varyans Analizi Tekniği ve Uygulamasına Yönelik Yazılım Tasarımı” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Enes Abdurrahman BİLGİN

Tarih: 22/01/2023

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca hiçbir yardımı esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e ve lisansüstü eğitimimde her zaman beni motive eden ve program geliştirme üzerine yol gösteren kıymetli hocam Doç. Dr. etin GÜLER'e en içten teőekkürlerimi sunarım. İstatistik ve Biyoistatistik alanlarında sıklıkla tecrübelerinden yararlandığım Dr. Öğr. Üyesi Fahrettin ÖZBEY, Prof. Dr. Mahmut KARA ve Doç. Dr. Sadi ELASAN hocalarıma ve tez yazma süresince büyük oranda faydalandığım web sayfası ve ders notları için Prof. Dr. Fikri ÖZTÜRK hocama teşekkür ederim. Ayrıca süreç boyunca desteklerini esirgemeyerek sabırla beni motive eden eőim ve çocuklarıma ve tüm aileme teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bilgin E. A., Biyolojik Varyasyonun Tespiti İçin İç İçe Varyans Analizi Tekniği ve Uygulamasına Yönelik Yazılım Tasarımı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2023. Bu çalışmada, Tıp ve Biyokimya alanlarında ölçümlerin güvenilirliğini test etmek ve yeni referans aralıkları elde etmek amacıyla sıklıkla kullanılan biyolojik varyasyon kavramına yönelik istatistik analizlerin yapılabilmesini kolaylaştıracak bir uygulama tasarımı yapılması amaçlanmıştır. Süreç sonunda bir ürünün ortaya konduğu Tasarım ve Geliştirme araştırma yöntemine göre yürütölen bu çalışmada biyolojik varyasyonun matematiksel altyapısını oluşturan İç-içe (Nested) deney tasarımının analizine yönelik teorik bilgiler verilmiş, ardından matematiksel modele uygun olarak Excel VBA'da algoritmalar geliştirilmiştir. Daha sonra varyans analizi bulgularından Fraser'in modeline göre biyolojik varyasyon paramaterelerinin elde edilmesine yönelik makrolar oluşturulmuştur. Elde edilen uygulama yardımı ile hali hazırda sonuçları bilinen bazı veri setlerine yönelik hesaplamalar yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, araştırma sonucunda geliştirilen uygulamanın İç-içe deney tasarımı analizini gerçekleştirdiği, ayrıca Varyans Analizi tablosundan elde edilen varyans bileşenlerini de doğru hesaplayabildiği gözlenmiştir. Uygulama yazılımının, konuya yönelik araştırmacılara kolaylık sağlamayabileceği ve ileriki dönemlerde geliştirilmeye uygun olabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik varyans, İç-içe deney tasarımı, makro

ABSTRACT

Bilgin E. A., Nested Variance Analysis Technique for Detection of Biological Variation and Software Design for its Application, Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Biostatistics, PhD Thesis, Van, 2023. In this study, it is aimed to design an application that will facilitate statistical analyzes for the concept of biological variation, which is frequently used in order to test the reliability of measurements in the fields of Medicine and Biochemistry and to obtain new reference intervals. In this research, carried out according to the Design and Development research method, in which a product is revealed at the end of the process, theoretical information about the Nested Anova analysis, which constitutes the mathematical infrastructure of biological variation, was given, and then algorithms were developed in Excel VBA in accordance with the mathematical model. Then, macros were created to obtain biological variation parameters according to Fraser's model from the analysis of variance findings. With the help of the obtained application, calculations were made for some data sets whose results are already known, and the results were compared. As a result, it has been seen that the application developed as a result of the research performs the Nested Anova analysis without error, and also correctly calculates the variance components obtained from the Anova table. It is expected that the obtained application will provide convenience to researchers doing research on the subject.

Key Words: Biological Variance, Nested Anova, macro

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLOLAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyolojik Varyasyonlar	7
2.1.1. Bireylerin biyolojik ritimleri ve analitlere etkisi	8
2.2. Biyolojik Varyasyona İlişkin Önemli Kavramlar	10
2.3. Deney Tasarımları.....	12
2.3.1. İç-İçe Deney Tasarımı (Nested Designs).....	16
2.3.2. Sabit etkili dengeli model	18
2.3.3. Rasgele etkili dengeli model.....	19
2.3.4. Karışık etkili dengeli model.....	19
2.3.5. En Küçük Kareler Yöntemi ile Parametre tahmini	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Biyolojik Verilerde İç İçe Deney Tasarım Kullanımı.....	27
3.1.1. Örnek 1 (McDonald, 2014).....	27
3.1.2. Örnek 2 (Efe, Bek ve Şahin, 2000).....	31
3.2. Biyolojik Varyasyon Parametrelerinin Hesaplanması	33
3.2.1. Örnek veri seti ve sonuçlar (Fraser ve Harris, 1989);.....	34

4. BULGULAR.....	39
4.1. Geliştirilen Algoritmalar	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER.....	71



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADDIE	: Analysis, Design, Development, Implementation, Evaluation
ANOVA	: Analysis of Variance
B	: Bias
BND	: Bağımsız normal dağılım
CV	: Varyasyon Katsayısı (Coefficient of Variation)
CV_A	: Analitik Varyasyon (Analytical Variation)
CV_G	:Bireyler arası Biyolojik Varyasyon (Between-Subject Variation)
CV_i	: Birey içi Biyolojik Varyasyon (Within-Subject Variation)
CV_T (CV_{T1})	: Toplam Varyasyon Katsayısı (Total Variation Coefficient)
DF	: Serbestlik Derecesi
GAKO	: Gruplar arası kareler ortalaması
GİKO	: Grup içi kareler ortalaması
I	: Ölçüm Belirsizliği (Imprecision)
II	: Bireysellik İndeksi (Individuality Index)
ISO	: International Organization for Standardization
KO	: Kareler Ortalaması
KT	: Kareler Toplamı
P	: Analitik Kesinlik (Precision)
RCV	: Referans Değişim Değeri (Reference Change Value)
SD	: Serbestlik Derecesi
SS	: Standart Sapma (Standard Deviation)
TGA	: Tasarım ve Geliştirme Araştırması
UMVU	: Düzgün en küçük varyanslı yansız tahmin edici
VBA	: Visual Basic for Application

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Gözlenen Varyasyonun dağılımı ve çeşitleri.....	3
Şekil 2. Ölçüm sürecinde yer alan aşamalar.....	4
Şekil 3. Pre-Analitik Faz'a etki eden faktörler.....	5
Şekil 4. Çeşitli analitlerin bazı ritimlere göre gösterdikleri değişimler.....	8
Şekil 5. Biyolojik Saat (https://tr.wikipedia.org/wiki/Biyolojik_saat).....	8
Şekil 6. Bireysel ve bireyler arası biyolojik varyasyon.....	10
Şekil 7. Broman (2022) veri seti için varyans bileşenleri.....	43
Şekil 8. Uygulama giriş ekranı.....	46
Şekil 9. Veri girişinin yapıldığı ekran.....	47
Şekil 10. Kullanıcı ara yüzü açılış ve kontrol ekranı.....	47
Şekil 11. Geliştirilen uygulamada İç-içe varyans analizi tablosu.....	48
Şekil 12. Tekrarlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	48
Şekil 13. Ortalama hesaplamalarının yapıldığı ara yüz.....	49
Şekil 14. Varyans bileşenleri ara yüzü.....	50
Şekil 15. Tüm işlemlerin dökümünün görülebileceği Log ekranı.....	50
Şekil 16. Diğer tanımlayıcı istatistikler.....	51
Şekil 17. İç-içe Anova sonuçlarının sunulduğu rapor ekranı.....	51
Şekil 18. Biyolojik varyasyon parametrelerinin sunulduğu rapor ekranı.....	51
Şekil 19. Tekrarlara yönelik değişim grafiği.....	52
Şekil 20. Bireylere yönelik değişim grafiği.....	53
Şekil 21. Günlere göre değişim grafiği.....	53

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Pre-Analitik faza etki eden faktörler ve neden olduğu değişimler.	5
Tablo 2. Bazı analitlere etkili olabilecek faktörler	6
Tablo 3. Basit rastgele deney tasarımı.	13
Tablo 4. Tek faktörlü veya Tek yönlü varyans analizi tablosu.	14
Tablo 5. Tesadüf blokları deney tasarımı.	14
Tablo 6. Tesadüf blokları deney tasarımı varyans analiz tablosu.	15
Tablo 7. İki faktörlü (faktöriyel) varyans analizi tablosu.	15
Tablo 8. İç-içe deney tasarımı.	16
Tablo 9. Bireyler açısından iki aşamalı İç-içe deney tasarımı için veri yapısı.	17
Tablo 10. Hem A hemde B faktörünün sabit olması durumunda BKO değerleri.	18
Tablo 11. Her iki faktörün de rasgele etkili olması durumunda BKO değerleri.	19
Tablo 12. Karışık etkili dengeli modelde BKO değerleri.	20
Tablo 13. İç-içe deney tasarımı varyans analizi tablosu.	20
Tablo 14. EKK yöntemine göre İç-içe deney tasarımı için Varyans analizi tablosu.	24
Tablo 15. Örnek veri, tek yönlü ANOVA formu (McDonald, 2014).	27
Tablo 16. Örnek veri, iki yönlü ANOVA formu (McDonald, 2014).	28
Tablo 17. Örnek veri, iki seviyeli İç-içe deney tasarımı (McDonald, 2014).	28
Tablo 18. Örnek veri, üç seviyeli İç-içe deney tasarımı.	29
Tablo 19. Örnek 1 uygulaması için veri seti (McDonald, 2014).	30
Tablo 20. Örnek 1 veri seti için analiz sonuçları (McDonald, 2014).	30
Tablo 21. Örnek 2 uygulaması için veri seti (Efe ve ark., 2000).	31
Tablo 22. Örnek 2 veri seti için analiz sonuçları arı (Efe ve ark., 2000).	33
Tablo 23. İç-içe deney tasarımı ile Biyolojik varyasyon (Fraser ve Harris, 1989).	33
Tablo 24. Örnek veri seti ve hesaplanan bazı parametreler.	34
Tablo 25. Örnek veri setine ilişkin hesaplanan değerler.	35
Tablo 26. İç-içe deney tasarımı için varyans analizi tablosu (Fraser ve Harris, 1989)..	36
Tablo 27. Literatürde kullanılan bazı eşitlikler (Bal ve ark, 2021).	37
Tablo 28. Literatürde kullanılan bazı eşitlikler (Matyar ve ark., 2016).	38
Tablo 29. Alt grup ortalamalarının hesaplanmasına yönelik VBA algoritması.	39
Tablo 30. Alt grup varyanslarının hesaplanmasına yönelik algoritma.	40

Tablo 31. Veri seti (McDonald, 2014).	41
Tablo 32. Tablo 31’ deki veri seti için varyans analizi tablosu.	41
Tablo 33. Geliştirilen uygulamaya göre varyans analizi tablosu.	41
Tablo 34. Geliştirilen uygulamaya göre tanımlayıcı istatistikler.	42
Tablo 35. Veri Seti (Broman, 2022).....	42
Tablo 36. Broman (2022) veri seti için varyans analizi tablosu.	42
Tablo 37. Broman (2022) veri seti için geliştirilen uygulama sonuçları.....	43
Tablo 38. Geliştirilen uygulamadan elde edilen Biyolojik varyasyon parametreleri.....	43
Tablo 39. NIST/Sematech veri seti (2012).	44
Tablo 40. Raporlanan varyans analizi tablosu.	44
Tablo 41. Veri setinin uygulamaya girişi (NIST/Sematech, 2012).....	44
Tablo 42. “NIST/Sematech, 2012” veri seti için geliştirilen uygulamaya sonuçları.	45

1. GİRİŞ

Günümüzde tıbbın çalışma konuları; insanların sağlık durumlarını inceleyerek, kişide var olan hastalıkları tespit etme, gereken tedavi yöntemini belirleyerek uygulama, hastalığın seyrini inceleme ve tedavinin etkisini değerlendirerek karar verme şeklinde açıklanabilir (Akbay, 2018). Bu süreçte verilen kararların en önemli dayanağı şüphesiz laboratuvar sonuçlarıdır. Laboratuvarlarda bu sonuçların elde edilmesinde incelenen içerikler ise Analit olarak adlandırılmaktadır ve bir kimyasal tür veya incelenen kimyasal içerik olarak tanımlanmaktadır (Harvey ve Ferrier, 2011). Dolayısı ile ölçülen analitlerin doğru değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Günümüzde klinik laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ve yorumlanmasında genellikle popülasyondan elde edilmiş olan referans aralıkları kullanılmaktadır. Bireylere ilişkin sonuçlar, önceden belirlenmiş ve normal değerler olarak kabul edilen bu referans aralıkları ile karşılaştırılarak değerlendirilmekte ve tıbbi karar verme sürecine dayanak olmaktadır (Mercan, 2020). Ancak bu referans aralıkları, genel popülasyondan elde edildiği için değerlendirmeler her koşul ve birey için uyumlu olmayabilmektedir (Pedlar ve ark., 2019). Analitlerin ölçüm ve değerlendirme süreçlerinde meydana gelen bu gibi problemin en önemli nedenlerinden birisi, aynı bireyden farklı zamanlarda alınan ölçümlerin birbirinden farklılık göstermesidir. Bu farklılıklar; biyolojik saatler, ölçüm koşulları ve ölçüm hatalarına dayalı olabilir. Değerlendirme süreçlerinde kullanılan genel popülasyona dayalı referans aralıkları; yaş veya cinsiyete göre tabakalara ayrılmış olmasına rağmen, bireylerin ölçülen değerlerinin bu aralıkta yer alması, kendileri için anormal sayılabilecek değerlere sahip olmadıkları anlamına gelmemektedir. Diğer yandan, bazı durumlarda, bireylerin test sonuçlarının referans aralığı dışında olması da, bu bireyler için anormal durum sayılmayabilmektedir. Bu nedenle, bireyin kendi içerisindeki olası değişim oranının belirlenmesi, hatalı değerlendirmelerin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Böylece, ayrıntılı istatistik yöntemler kullanılarak, analit varyasyonlarının incelenmesi ile ölçümlerin güvenilirliği sağlanabilir ve daha doğru değerlendirmeler yapılabilir. Gerçekte ‘hafif anormal’ görünen değerlere ilişkin testler, tekrar çalışıldığında ‘normal’ değerler elde edilebilir (Fraser, 2001). Bu nedenle, bireyden yapılan seri ölçümlerdeki değişimlerin anlamlı olup olmadığına karar vermek büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda, yapılan

uygun istatistik analizlerle elde edilen istatistikler yardımı ile bireylerdeki bu değişimler, geleneksel referans aralıklarına göre daha anlamlı değerlendirilebilir.

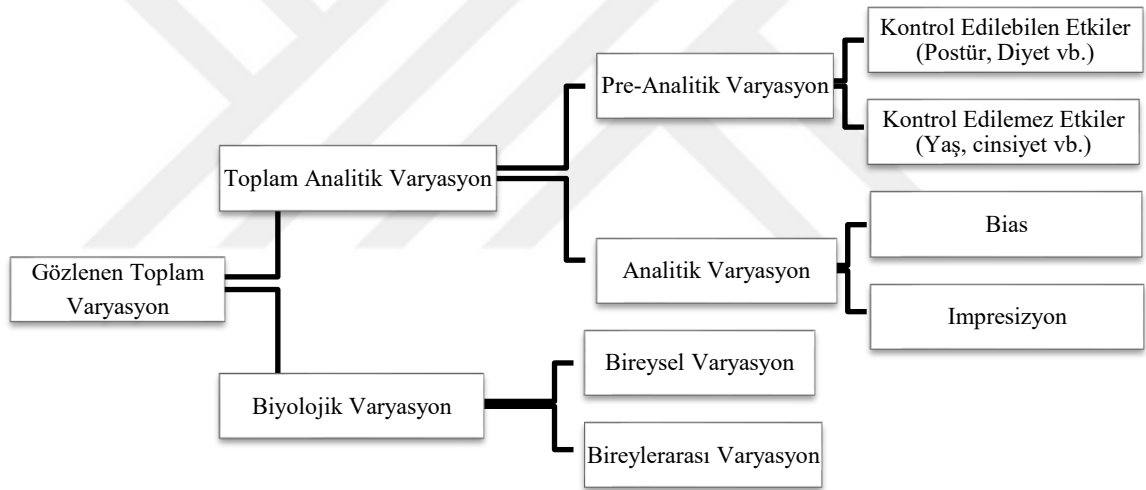
Bireylerden alınan analitlerde meydana gelen bireysel değişiklikler, kısaca “biyolojik varyasyon” olarak tanımlanmaktadır. Bu varyasyon, yaşam süresine ve biyolojik ritimlere bağlı olmakla birlikte, en basit anlamda, homeostatik bir nokta etrafındaki rastgele dalgalanma olarak tanımlanmaktadır (Fraser, 2001). İncelenen herhangi bir analitin seri ölçümleri sonucunda, analitin düzeylerinin ortalaması, geleneksel topluma dayalı referans aralığı ile uyumlu olabilmesine karşın, diğerinin ortalaması referans aralıkları dışında olabilmektedir. Ayrıca aynı analitin seri ölçümlerinin çok sayıda farklı birey üzerinde yapılması ile homeostatik karar noktalarının bireyden bireye farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır (Mercan, 2020). Diğer yandan Biyolojik varyasyonun hesaplanmasında, yaygın kullanılan istatistik yöntemlerden birisi de İç-içe (nested veya yuvalanmış) deney tasarımıdır.

Seri ölçümlerden biyolojik varyasyonun hesaplanması sürecinde elde edilen istatistik verilerden yola çıkılarak, klasik popülasyona dayalı referans değerlerinin hangi düzeyde yararlı olduğu incelenebilir, kalite durumu tayin edilebilir ve en önemlisi bireydeki anlık değişimlerin anlamlı olup olmadığı belirlenebilir. Bu çalışmada; biyolojik varyasyon için gerekli olan parametre tahminlerini elde etmek üzere, uygun istatistik yöntemlerin kullanılması amacıyla bir elektronik tablo yazılımının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak; öncelikle Biyolojik varyasyon kavramına değinilmiş, kullanılan istatistik yöntem açıklanmış ve daha sonra gerekli algoritmalar sunularak elde edilen yazılım değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Biyolojik varyasyon kullanılarak yapılan değerlendirmeler; genel olarak ilgili değişkene ait ölçümlerin ve değişkenin karakteristik yapısına ve bireylerin biyolojik ritmine (açlık-tokluk, postür vb.) bağlıdır. İlgilenilen analitte meydana gelen varyasyonların minimum seviyede tutulması amacıyla; ölçümden önceki zamandan başlayarak, numunelerin toplanması, laboratuvarında analiz edilmesi ve sonuçların değerlendirilmesi gibi tüm aşamaların ayrıntılı kontrol edilmesi gerekmektedir.

İncelenen herhangi bir parametredeki varyasyon genel olarak iki kaynağa dayanmaktadır. Bunlardan birincisi ölçüm sürecindeki değişiklikler diğeri ise bireyin kendinden kaynaklanan değişikliklerdir.

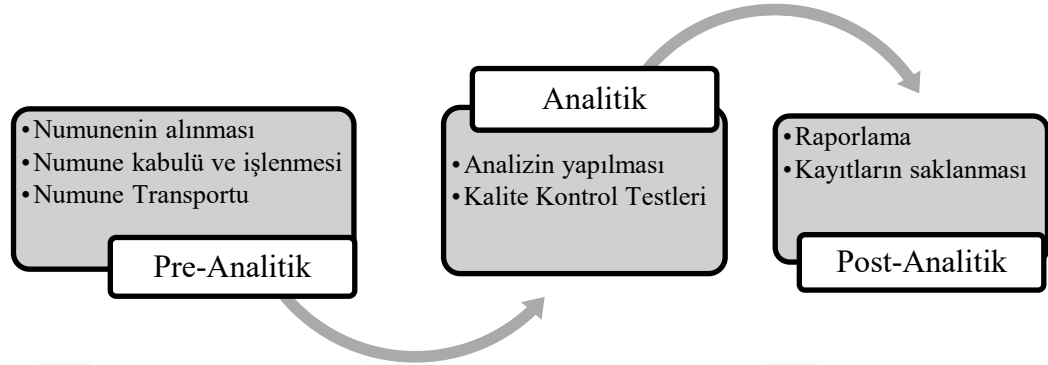


Şekil 1. Gözlenen varyasyonun dağılımı ve çeşitleri

Şekil 1’de, bir bireyden alınan ölçümlerde meydana gelen toplam değişkenliğin olası alt bileşenleri sunulmuştur. Her bir bileşene ilişkin ayrıntılı bilgiler ilerleyen bölümlerde sunulmuştur.

Ölçüm ve test sürecindeki aşamalar; pre-analitik, analitik ve post-analitik aşama olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Pre-analitik aşama; biyolojik numunelerin toplanması, taşınması, işlenmesi ve depolanması aşamalarını içerirken, analitik aşama numunelerin laboratuvarında analiz edildiği süreci içermektedir. Post-analitik aşama ise analiz işleminin tamamlanmasından sonra sonuçların ilgili uzman tarafından

değerlendirildiği aşamadır. Post-analitik aşamada yapılan hatalar ve bu hatalara bağlı olan değişkenlikler süreç sonrasında gerçekleştiği için bunlar; genellikle ayrı bir varyasyon kaynağı olarak değerlendirilmeyip ihmal edilir.



Şekil 2. Ölçüm sürecinde yer alan aşamalar

Şekil 2’de görüldüğü üzere Pre-analitik aşamada; numune toplama aşamasından, işleme ve taşıma aşamasında kadar yapılan işlemler büyük öneme sahiptir. Özellikle hataların yaklaşık %70’e varan kısmının bu süreçte yapıldığı gözlenmektedir (Akbaş, 2018). Dolayısı ile verinin toplanması ve analiz edilmesi sürecinde meydana gelen her bir hata, ölçüm sonuçlarına ve değerlendirme sürecine doğrudan etki ettiği için sürecin her adımı dikkatli değerlendirilerek, olası hatalardan olabildiğince kaçınmak gerekmektedir. Bununla birlikte, ilgili analitin gerçek değerinden farklılaşmasının tespit edilebilmesi amacıyla, ölçüm sonucunda meydana gelen ve tam olarak elemine edilemeyen varyasyonlar analitik sürecin her aşamasında ayrı ayrı kontrol edilmelidir.

Genel olarak ölçüm öncesine ilişkin etkilerin minimize edilerek hataların azaltılması amacıyla; postür, beslenme, egzersiz, stres, sirkadyen ritim ve kullanılan ilaç gibi unsurların kontrol edilmesi gerekir. Bunun yanı sıra; kontrol edilemeyen cinsiyet, yaş, ırk, mevsimler ve coğrafik konum gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Pedlar ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada, Pre-analitik faza etki eden faktörleri Şekil 3’teki gibi açıklamışlardır.



Şekil 3. Pre-Analitik Faz'a etki eden faktörler.

Şekil 3'te görüldüğü üzere, santrifüj ve turnike uygulamalarındaki zaman, açlık ve susuzluk durumu veya stres gibi faktörler analiz öncesi faza etki etmektedir. Bu faktörlerin farklı analitler üzerinde neden olduğu etkiler uzmanlar tarafından dikkate alınmaktadır. Pre-analitik varyasyona etkili olabilecek faktörler ve neden olduğu olası değişimler Tablo 1'de verilmiştir (Fraser, 2001).

Tablo 1. Pre-Analitik faza etki eden faktörler ve neden olduğu değişimler.

Faktör	Neden olduğu değişim
Kısa Süreli Açlık	Numune alımından kısa süre önce yemek yenilmişse serum alanin aminotransferaz aktivitesi, aspartat aminotransferaz aktivitesi, trigliserit, bilirübin, glukoz, fosfat ve potasyum düzeyleri genellikle en az %5 daha yüksek ölçülecektir.
Uzun Süreli Açlık	Uzun süren açlıkta serum proteinleri, kolesterol, trigliserit ve üre düzeyleri azalırken; urat ve kreatinin düzeyleri artmaktadır.
Egzersiz	Uzun süren egzersizler serumda kas kaynaklı enzimlerin (kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, ve aspartat aminotransferaz) aktivitelerinde artışa neden olmaktadır.
Rakım	Yüksek rakıma uyum sağlamada (haftalar süren, uzun bir süreç) serum CRP ve urat; kan hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde artışa neden olmaktadır.
Uyarıcılar	Kafein, nikotin, alkol alımı ve madde bağımlılığı gibi durumlarda pek çok testin düzeyleri etkilenmektedir.
Postür	Postürdeki değişim aşağıda sıralanan ölçümleri etkilemektedir <ul style="list-style-type: none"> • Proteinler gibi büyük moleküller • Enzimler Kendileri küçük olmakla birlikte protein gibi büyük moleküllere bağlanan kalsiyum (kısmi bağlı), demir, steroid hormonlar ve tiroid hormonları ve <ul style="list-style-type: none"> • Hücreler Birey ayakta iken numune alındığı zaman bu sayılan testler, yatar pozisyona göre %10 daha yüksek çıkabilir. Numune alınırken bireyin oturur pozisyonda olması bu testleri orta düzeyde etkilemektedir.

Bazı analitler için yapılan ölçümlere etkili olabilecek faktörler Tablo 2’de sunulmuştur (Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı Test Rehberi, 2018).

Tablo 2. Bazı analitlere etkili olabilecek faktörler

Faktörler	Analit
Yaş	Alkalen fosfataz
Cinsiyet	Gonadal steroidler
Gebelik	Tiroksin (total)
Postür	Proteinler, enzimler
Egzersiz	Kreatin kinaz, kreatinin, AST, LDH, üre, lökosit, glukoz, Hb., Htc., albumin, protein. Na., K., kalsiyum
Stres	Prolaktin
Beslenme	Glukoz, trigliserid, ALP, üre, amonyak, ürik asit
Yüksek proteinli beslenme	Üre, amonyak, ürik asit
Sigara	Lipidler, proteinler, Vitamin B12, CEA
Alkol	Laktat, ürik asit, trigliserid, HDL, GGT, MCV
Yüksek Ateş	Lipidler, kalsiyum, ürik asit
Menstruel periyot	CA-125 yüksekliği, FSH, LH

Bahsedilen bu pre-analitik varyasyon kaynaklarının minimize edilebilmesi için açlık süresi, numune alım zamanı (günün hangi saatinde alındığı) ve postür (hastanın pozisyonu) dahil olmak üzere, uygun ve standardize edilmiş koşullar oluşturulmalıdır. Alınan numune tipine göre uygun flebotomi teknikleri kullanılmalı, numune tüpü seçimi ve turnike uygulaması, numune taşıma süreci, işleme ve santrifüj işlemleri standartlara göre yürütülmelidir (Mercan, 2020). Ölçüm öncesi süreci kapsayan Pre-analitik fazın ardından Analitik fazda da ortaya çıkan bazı varyasyonlar bulunmaktadır.

Analitik süreçte meydana gelen varyasyonlar genel olarak rastgele (I: Impresizyon) ve sistematik (B: Bias) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Fraser, 2001). Bu iki kaynağın meydana getirdiği toplam hata (gerçek durumdan sapma / varyasyon) düzeyi toplam analitik varyans olarak tanımlanmakta ve kullanılmaktadır. Sistematik hatalar, genelde test sonuçlarının gerçek değerden yüzdelik olarak sabit bir oranda sapmasına neden olan ve çoğunlukla cihaz kaynaklı olan hatalar iken, rastgele hatalar (varyasyonlar) genel olarak sıcaklık dalgalanmaları, çevresel etkenler, analitik sistemin seçimi ve kullanılan metodolojiden kaynaklanmaktadır (Fraser, 2001).

Rastgele ölçümlerin varyasyonu; varyasyon katsayısı (CV_A , Coefficient of Variation) ile ifade edilmektedir ve ISO (International organization for standardization) tarafından ‘Öngörülen koşullar altında elde edilen bağımsız ölçüm sonuçları arasındaki

uyuşmanın yakınlığı' şeklinde tanımlanan kesinlik (precision) değerin (ISO 5725-4:2020) azalmasına neden olmaktadır. Kesinlik değerin artırılması amacıyla aynı ölçüm cihazı, aynı teknisyen, aynı kalibrasyon ayarları ile çalışılması gibi önlemler alınabilmektedir. Ayrıca, rastgele ölçümlerin dağılımı normal (Gaussian) dağılıma uyduğu için genişliği standart sapma (SD) ile hesaplanabilmektedir. Ancak, laboratuvarda ölçülen özellikler için varyasyon genellikle varyasyon katsayısı (CV) cinsinden ifade edilmektedir ve standart sapmanın aritmetik ortalamaya göre yüzde değişimi $CV = (St. Sapma / Ortalama \times 100)$ olarak hesaplanmaktadır (Mercan, 2020; Fraser, 2001).

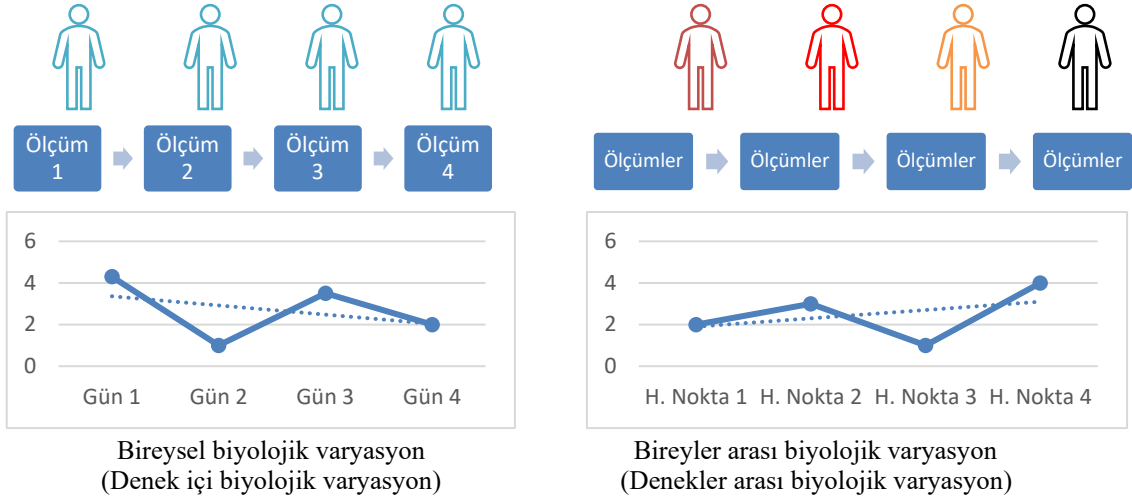
Post Analitik süreçte meydana gelebilecek olan hatalar daha çok raporlama işlemlerindeki basit hataları içerdiğinden ayrıca ele alınmamaktadır. Ancak analitik varyasyonlar haricinde Şekil 1'de belirtildiği üzere varyasyonun bireyden kaynaklanan boyutları da bulunmaktadır.

2.1. Biyolojik Varyasyonlar (Bireylerin Biyolojik Yapılarından Kaynaklanan Değişimler)

Analitlerden yapılan tekrarlı ölçümlerde meydana gelen değişimler incelendiğinde, analitik boyutun haricinde değişime etki eden ve bireylerden kaynaklanan bileşenlerin de bulunduğu görülmektedir. Bireylerden herhangi bir analite ilişkin tekrarlı ölçümlerinden elde edilen bu değerlerin bir merkez nokta etrafında dağıldığı gözlenmektedir. Bu merkez nokta etrafındaki dalgalanmaya Biyolojik varyasyon denilmekte ve merkezi ayar noktası etrafında gösterdikleri farklılıkların ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. Bu merkezi nokta literatürde homeostatik karar noktası olarak adlandırılmaktadır. Örneğin sağlıklı bireylerde homeostatik karar noktası, bireylerin kas kütlelerine bağlı olarak değişebildiği için erkeklerin homeostatik karar noktaları genellikle kadınlara göre daha yüksektir. Bu nedenle referans değerler bireylerin cinsiyetlerine ve yaşlarına göre tabakalara ayrılmaktadır. Bunun yanı sıra günün farklı zamanları, farklı dönem veya mevsimler de bu değişimi etkilemektedir (Fraser, 2001).

Şekil 5'te biyolojik saate göre bir günlük periyotta meydana gelen döngü sunulmuştur. Biyolojik ritimler, genel olarak dünyanın kendi eksenini ve güneş etrafındaki dönüşüne bağlı olarak, çevresel faktörlerdeki periyodik değişikliklere uyularak günlük ve aylık döngüler şeklinde oluşturulmuştur. Bunun yanı sıra, farklı biyolojik döngünün de bulunduğu bilinmemekte ancak, deneysel verilerin çoğu insan biyolojik saatlerinin dinamiklerini açıklamak için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kesin bir yargıya varmak ve analitlerin bu döngülere göre optimizasyonu ve düzenlenmesi çoğunlukla mümkün olamamaktadır. Özellikle yapılan güncel araştırmalar sağ ve sol kortekslerde farklı biyolojik saatlerin varlığını düşündürmesi ve bunun sonucunda pek çok farklı ritimlerin bulunduğu kompleks bir yapının var olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin vücut ısısı, kan basıncı ve bronş açıklığı gibi 37 fizyolojik ritim, 32 bilişsel işlev ritmi, 27 endokrin işlev ritmi, 14 metabolit ritmi, 25 organik molekül ritmi, 18 hücresel bileşen ritmi ve 15 enzimatik ritim raporlanmıştır (Reinberg ve Ashkenazi, 2003). Bu nedenle en basit olarak günlük ritimlerin bile göz önünde bulundurularak her bir döngü için ayrı bir referans aralığının oluşturulması, oldukça karmaşık ve zaman alıcı bir işlem olduğu için mümkün olmamaktadır. Bu durumun elemine edilebilmesi için yapılması gereken bu ritimlerin etkilerinin minimuma indirilmesi yani pre-analitik varyasyonların azaltılmasıdır (Fraser, 2001).

Merkezi homeostatik karar noktası etrafındaki rastgele varyasyona denek içi ya da bireysel biyolojik varyasyon denilmektedir. Aynı test çok sayıda farklı birey üzerinde uygulandığında, homeostatik karar noktasının bireyden bireylerde farklılık gösterdiği görülmektedir. Homeostatik karar noktasının bireyler arasında görülen bu farklılığına ise denekler-arası ya da bireyler arası biyolojik varyasyon denilmektedir (Fraser, 2001).



Şekil 6. Bireysel ve bireyler arası biyolojik varyasyon

Şekil 6’da görüldüğü üzere, bireyler arası biyolojik varyasyon, farklı bireylerin ayar noktaları arasındaki değişimi veya varyasyonu temsil ederken, bireysel biyolojik varyasyon, bir bireyin kendi sahip olduğu ayar noktası etrafındaki değişimi temsil etmektedir.

2.2. Biyolojik Varyasyona İlişkin Önemli Kavramlar

Laboratuvarda ölçümü yapılan birçok analit, belirli bir merkezi nokta etrafında dalgalanma göstermektedir. Yaşam süresi, ritmik biyolojik döngüler gibi pek çok farklı nedenle oluşabilen bu değişimlerin biyolojik kaynaklı olan bölümü biyolojik varyasyon olarak tanımlanmaktadır (Fraser, 2001).

Homeostatik ayar noktası: Ölçümü yapılan analit için bir bireyden elde edilen değerlerin farklı zamanlarda etrafında dolaştığı merkezi değer olarak tanımlanmaktadır (Fraser, 2001).

Bireysel biyolojik varyasyon: Bir bireyden farklı zamanlarda ölçülen bir analitin değeri ölçümden ölçüme farklılık göstermektedir. Her analit için bu değişim oranı birbirinden farklı olmakla birlikte, belirli bir merkez (homeostatik bir ayar noktası) etrafında rastgele dalgalanmalar şeklinde olmaktadır. Ölçülen değerdeki bu rastgele değişime/varyasyona denek içi ya da bireysel biyolojik varyasyon denmektedir ve CV_1 ile ifade edilmektedir (Fraser, 2001; Mercan, 2020).

Bireyler arası biyolojik varyasyon: Bireylerin kendi arasında ortaya çıkan bu varyasyon (değişim), bireylerin kendi homeostatik ayar noktaları arasındaki değişim (varyasyon) olarak tanımlanmakta ve CV_G ile ifade edilmektedir (Fraser, 2001).

Referans değişim değeri: Bireyden bir analite yönelik yapılan seri ölçüm değerlerinde meydana gelen farklılığın değerlendirilmesinde, referans alınan eşik değer olarak tanımlanmakta ve RCV ile ifade edilmektedir. Daha açık ifade ile bireydeki değişim oranlarının klinik olarak önemini ifade eden kritik fark değeridir (Fraser, 2001).

Bireysellik indeksi: Analite ilişkin hesaplanan birey içi biyolojik varyasyon ile bireyler arası biyolojik varyasyonun oranı olarak tanımlanmaktadır (Fraser, 2001; Çokluk, 2019).

Pre-analitik varyasyon: Bir analite ilişkin yapılan testin laboratuvarında yapılan ölçümün elde edilmesinden önceki süreçten kaynaklanan varyasyonu olarak tanımlanmaktadır. Kısaca ölçüm öncesinde meydana gelen varyasyondur (Fraser, 2001; Çokluk, 2019).

Analitik varyasyon: Analiz işleminin doğasında yer alan ve daha çok ölçüm esnasında kendiliğinden ortaya çıkan değişimdir. Kararsızlık (impresizyon) ve ön yargı (bias) bileşenlerinden oluşan varyasyondur ve CV_A ile ifade edilmektedir (Fraser, 2001; Çokluk, 2019).

Tüm değerlere ilişkin toplam varyasyon katsayısı CV_T olmak üzere;

$$CV_G = (CV_T^2 - CV_I^2 - CV_A^2)^{1/2}$$

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

eşitlikleri bulunmaktadır (Bal ve ark, 2021).

Geleneksel popülasyona dayalı referans aralıklarına benzer şekilde, biyolojik varyasyon bileşenleri de ilgili analit için bir defaya mahsus olarak hesaplanabilmektedir. Bunun nedeni bireysel biyolojik varyasyonun sabit olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmasıdır (Fraser, 2001). Diğer bir ifade ile hasta veya sağlıklı bireylerin homeostatik karar noktası değişebilmesine rağmen, bu nokta etrafındaki değişkenliğin ölçüsü olan biyolojik varyasyon değişmemektedir. Dolayısı ile analitlerin biyolojik varyasyonları ile

ilgili oluşturulmuş olan mevcut veri tabanları, tüm laboratuvarlar tarafından kullanılabilir. Bu veri tabanlarının oluşturulması klasik popülasyona dayalı referans aralıklarının hesaplanmasına benzemektedir, ancak iki veri tabanı arasındaki önemli fark, rastgele biyolojik varyasyon bileşenleri olan bireysel ve bireyler arası varyasyonların elde edilmiş şeklidir. Biyolojik varyasyon verileri oluşturulurken, ilgili analitin tüm toplumdaki dağılımından daha çok, bireyin kendi içindeki dalgalanmalarına odaklanılarak değişimin derecesinin tespit edilmeye çalışılmasıdır. Bu nedenle popülasyona dayalı referans aralıklarında büyük bir grup çalışmaya alınıp, her bir bireyden bir numune alınırken, biyolojik varyasyon çalışmalarında küçük bir grup çalışmaya alınarak her bir bireyden çok sayıda numune toplanmaktadır. Bu yeni veri tabanının oluşturulması sürecinde, biyolojik varyasyonun bileşenlerinin hesaplanma aşamaları aşağıda verilmiştir.

- 1- Çalışma İçin Denek Seçimi
- 2- Numune Alımı, Ön İşlemler ve Depolama
- 3- Analiz
- 4- Ham Verilerin İlk İncelenmesi ve İstatistik Değerlendirme
- 5- Biyolojik Varyasyon Bileşenlerinin Tahmin Edilmesi (Fraser, 2001).

2.3. Deney Tasarımları

Varyans analizi en genel tanımıyla; ilgilenilen özellik bakımından gözlenen genel varyasyonu (farklılığı veya değişimi), araştırmacının varsaymış olduğu ve modele dahil ettiği faktörlere göre unsurlarına ayıran bir analiz yöntemidir. Diğer bir ifade ile varyans analizi, genel varyasyonun ne kadarının modele dahil edilen faktörlerden, ne kadarının ise rasgele veya tesadüfi olarak varsayılan faktörlerden kaynaklandığını bulmaya çalışır. Varyans analizinde ele alınan faktörün seviyeleri için genel olarak grup kavramı kullanılır. Örneğin tek bir faktörün modele dahil edildiği tek yönlü varyans analizinde; ilgilenilen özellik bakımından gruplar arası fark olup olmadığını belirlemek üzere genel varyasyon; gruplar arası ve gruplar içi olmak üzere iki unsura ayrılır. Buna göre her bir grubun kendi içerisinde, merkezi eğilim ölçüsünden (aritmetik ortalamadan) olan farklılığı, grup içi varyasyon olarak adlandırılırken, grup ortalamalarının, genel ortalamadan olan farklılığı gruplar arası varyasyon olarak adlandırılır. Grup içi varyans,

araştıracının modele dahil ettiği faktör dışındaki tüm faktörlere (tesadüfi veya rasgele faktörler) atfedilen varyanstır. Gruplar arasında gerçekte var olan farklılığın, analiz sonucunda ortaya çıkartılablmesi için grup içi varyansın olabildiğinde küçük, gruplar arası varyansın ise büyük olması gerekir. Diğer adıyla Hata varyansı olarak da adlandırılan Grup içi varyansı küçültmek üzere de farklı deney tasarımları geliştirilmiştir.

Deney tasarımlarında; randomizasyon, tekerrür sayısı ve bloklama, Grup içi (Hata) varyansı azaltma ile doğrudan ilişkili kavramlardır.

Randomizasyon, en genel tanımıyla, grupların veya faktör seviyelerinin, deney ünitelerine rasgele dağıtılmasını ifade ederken, tekerrür sayısı, aynı uygulamaya tabii tutulan deney ünitesi sayısını ifade eder. Bloklama ise deney ünitelerinde homojenliği bozan faktöre göre deney ünitelerinin kendi içerisinde homojen olacak şekilde kısımlara (parçalara veya bölmelere) ayrılmasını ifade eder.

Varyans analizi modellerinde, sürekli değişken olan ilgilenilen özellik (Y); cevap değişkeni veya bağımlı değişken, bu değişkene etkili olabileceği düşünülen kategorik değişken ise faktör olarak adlandırılmaktadır. İlgilenilen özelliğe (Y) etkili olabileceği düşünülen A faktörünün; A_1 , A_2 ve A_3 olmak üzere üç seviyesi olduğunda ve A faktörünün seviyeleri N adet deney ünitesine eşit olarak, rasgele dağıtıldığında; her bir gruptaki tekerrür sayısı n_1 , n_2 ve n_3 ($n_1 + n_2 + n_3 = N$) olacaktır. Buna göre i . gruptaki j . deneğin ölçüm değeri Y_{ij} ($i = 1, 2, 3$ ve $j = 1, 2, \dots, n_i$) olarak gösterilebilir ve buna ilişkin tasarım Tablo 3' te olduğu gibi özetlenebilir (Öztürk, 2007).

Tablo 3. Basit rastgele deney tasarımı.

	Faktör seviyeleri (düzeyleri)			Genel
	A_1	A_2	A_3	
Gözlem Değerleri	Y_{11} Y_{12} . . Y_{1n_1}	Y_{21} Y_{22} . . Y_{2n_2}	Y_{31} Y_{32} . . Y_{3n_3}	
Ortalama	$\bar{Y}_1 = \frac{\sum_{j=1}^{n_1} Y_{1j}}{n_1}$	$\bar{Y}_2 = \frac{\sum_{j=1}^{n_2} Y_{2j}}{n_2}$	$\bar{Y}_3 = \frac{\sum_{j=1}^{n_3} Y_{3j}}{n_3}$	$\bar{Y}_{..} = \frac{\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}}{N}$

Bu durumda Y_{ij} nin beklenen değeri, gözlemler; $i = 1, 2, 3$ ve $j = 1, 2, \dots, n_i$ için $Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$ olmak üzere, $E(Y_{ij}) = \mu + \alpha_i$ olarak ($\sum_{i=1}^3 \alpha_i = 0$) ele alınabilir. Burada ε_{ij} 'ler bağımsız ve $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\alpha^2)$ olduğu varsayılmaktadır. μ parametresi deneyin genel ortalamasını, $i = 1, 2, 3$ için α_i parametresi i . düzeyin etkisini ve ε_{ij} terimi de i . düzeydeki j . deney ünitesi için Y_{ij} gözlemindeki rasgele (hata etkisi) etkiyi ifade etmektedir. Kareler toplamı ve Kareler ortalaması (varyans) olarak hesaplanan varyasyon kaynaklarına göre F değerleri hesaplanmakta ve hipotezler test edilmektedir. Tek faktörün seviyelerinin (3 seviye veya grup) ele alındığı bir modelde test edilecek H_0 hipotezi; " $H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3$ " olarak ifade edilirken, karşıt hipotez (H_1) "gruplardan en az ikisi (belki de hepsi) arasındaki fark önemlidir" şeklinde ifade edilir. Buna göre varyans analizi tablosu, Tablo 4' teki gibi özetlenebilir.

Tablo 4. Tek faktörlü veya Tek yönlü varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	BKO
Gruplar arası (A faktörü)	$a - 1$	$KT_A = GAKT = \sum_{i=1}^a n_i (\bar{Y}_i - \bar{Y}_{..})^2$	$GAKO = \frac{\sum_{i=1}^a n_i (\bar{Y}_i - \bar{Y}_{..})^2}{a-1}$	$F = \frac{GAKO}{GİKO}$
Gruplar içi (Hata)	$N - a$	$KT_{Hata} = GİKT = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2$	$GİKO = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2}{N-a}$	
Genel	$N - 1$	$KT_{Genel} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_{..})^2$		

Diğer yandan A faktörünün 4 seviyesinin 5 blokta (5 tekerrürlü) denendiği bir denemeye ilişkin tasarım Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Tesadüf blokları deney tasarımı.

Faktör	Bloklar				
	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5
A_1	Y_{11}	Y_{12}	Y_{13}	Y_{14}	Y_{15}
A_2	Y_{21}	Y_{22}	Y_{23}	Y_{24}	Y_{25}
A_3	Y_{31}	Y_{32}	Y_{33}	Y_{34}	Y_{35}
A_4	Y_{41}	Y_{42}	Y_{43}	Y_{44}	Y_{45}

Buna göre $i = 1, 2, 3, 4$ ve $j = 1, 2, \dots, 5$ olmak üzere model;

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$$

$$\varepsilon_{ij} \sim BND(0, \sigma_\varepsilon^2), \sum_{i=1}^4 \alpha_i = 0$$

olarak yazılır. Modelde; faktör ile blok interaksyonu (etkileşimi) göz ardı edilmiş olup bu terim hata terimi içindedir. Buna göre varyans analizi tablosu, Tablo 6' da verilmiştir (Öztürk, 2007).

Tablo 6. Tesadüf blokları deney tasarımı (her blokta tek gözlem) varyans analiz tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	BKO
Gruplar arası (A faktörü)	a - 1	KT_A	$KO_A = \frac{KT_A}{a-1}$	$F_A = \frac{KO_A}{KO_{Hata}}$
Bloklar arası	b-1	KT_B	$KO_B = \frac{KT_B}{(b-1)}$	
Blok x Grup İnteraksyonu (Hata)	ab-a-b+1	KT_{Hata}	$KO_{Hata} = \frac{KT_{Hata}}{ab-a-b+1}$	
Genel	ab-1	KT_{Genel}		

A ve B gibi iki faktörün seviyeleri arasında fark olup olmadığını ve iki faktör arasında interaksyon (etkileşim) olup olmadığını belirlemek üzere; Tesadüf (Rasgele) Parselleri deneme deseninde faktöriyel düzende varyans analizi yapıldığında; model

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

olarak yazılır. Bu modele ilişkin varyans analizi tablosu ise Tablo 7' de verilmiştir (Öztürk, 2007).

Tablo 7. İki faktörlü (faktöriyel) varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	BKO
A Faktörü	a-1	KT_A	$KO_A = \frac{KT_A}{a-1}$	$F_A = \frac{KO_A}{KO_{Hata}}$
B Faktörü	b-1	KT_B	$KO_B = \frac{KT_B}{(b-1)}$	
AxB interaksyonu (etkileşimi)	(a-1)(b-1)	KT_{AB}	$KO_{AB} = \frac{KT_{AB}}{(a-1)(b-1)}$	$F_B = \frac{KO_B}{KO_{Hata}}$
Hata	ab(n-1)	KT_{Hata}	$KO_{Hata} = \frac{KT_{Hata}}{ab(n-1)}$	$F_{AB} = \frac{KO_{AB}}{KO_{Hata}}$
Genel	abn-1	KT_{Genel}		

Varyans analizi modellerinde; ele alınan faktör veya faktörlerin seviyelerinin (düzeylerinin) seçimine göre modeller sabit etkili model (fixed effects model), rasgele etkili model (random effects model) ve karışık etkili model (mixed effects model), olmak üzere üç kısımda incelenir.

Sabit etkili modellerde; faktör seviyeleri araştırmadaki amaca göre özel seçimlidir ve araştırma sonucunda bu faktör seviyelerinin, ilgilenilen özelliğe etkilerinin farklı olmadığı veya farklı etki yapmadıkları test edilir (Düzgüneş ve ark., 1987).

Rastgele etkili modellerde; faktör seviyeleri rasgele belirlenmiştir. Bu modeller çoğunlukla temel araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu durumda, faktör seviyelerine ait ortalamaların; aynı popülasyondan rasgele alınmış olan örnek ortalamaları gibi dağılım gösterdikleri kabul edilir. Buna göre varyans unsurları hesaplanır (Düzgüneş ve ark., 1987).

Karşık etkili modellerde ise; modelde yer alan faktörlerden bir kısmının seviyeleri sabit veya özel alınmışken, bir kısmının seviyeleri rasgele belirlenmiştir (Düzgüneş ve ark., 1987).

2.3.1. İç-içe Deney Tasarımı (Nested Designs)

İ-içe deney tasarımında (Experimental Design with Nested Factors) iki veya daha fazla faktör bulunmaktadır. Faktöriyel varyans analizinde yer alan interaksiyon veya etkileşim terimi, İ-içe deney tasarımına ait modelde yer almaz. Zira, birinci faktörün seviyeleri içinde yer alan ikinci faktöre ait seviyeler farklıdır. Diğer bir ifade ile birinci faktörün her bir seviyesi içerisinde ikinci faktörün farklı seviyeleri yer alır. Oysaki faktöriyel denemelerde faktörlerin seviyeleri aynı olmaktadır.

A, hastaneler; B de Hastane içindeki servisler (veya poliklinikler) olmak üzere; her servisten alınan hastaların ölçülen herhangi bir özelliği için (Glikoz mg /dL) İ-içe deney tasarımı; Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. İ-ie deney tasarımı

	Hastane -1			Hastane -2			Hastane -3		
	Servis-1	Servis-2	Servis-3	Servis-4	Servis-5	Servis-6	Servis-7	Servis-8	Servis-9
Hastalar	92	88	101	89	85	92	109	79	92
	88	75	108	99	88	88	101	83	118
	77	93	107	106	97	77	103	96	91
	96	96	95	116	99	96	115	99	96
	105	111	90	112	103	105	98	101	117
	102	107	100	104	109	102	97	103	102
Ortalama	93.33	95.00	100.17	104.33	96.83	93.33	103.83	93.50	102.67

İç-içe deney tasarımı modellerde gözlemler; faktörün hiyerarşisindeki en son faktörden sonra yer almaktadır. İki faktörün bulunduğu bir tasarıma, İki-Aşamalı İç İç Deney Tasarımı (Two-Stage Nested Design) denir. Benzer şekilde İç-içe üç faktör olması durumunda Üç-Aşamalı İç-içe Deney Tasarımından söz edilir. İç-içe deney tasarımlarında, faktörler sabit (özel) veya rasgele olabilir. İç-içe sınıflamada, birinci faktörün her seviyesinde ikinci faktörün eşit sayıda seviyelerinin tekrarlanması gerekmez. Alt sınıf sayılarının farklı olduğu durumlarda da bu deneme planının uygulanması mümkündür. Ancak, daha önce de belirtildiği üzere, interaksiyon etkisi söz konusu değildir (Efe vd., 2000).

Başta tıp ve biyokimya (biyolojik varyansın hesaplanması) olmak üzere, biyolojide, canlıların tür, cins ve aileye göre sınıflandırılmasına dayalı çalışmalarda İç-içe deney tasarımları yaygın olarak kullanılmaktadır (Gedik, 2010). Ayrıca endüstriyel araştırmalarda kalite yönetimi gibi konularda da kullanılmaktadır.

İlk olarak Preece (1967) tarafından İç-içe tasarım tekniğine yönelik başlatılan çalışmalar, Federer (1972) tarafından varyasyon kaynağı çok olan bir veri setinde klasik blok tasarımı uygulanamadığı durumda kullanmıştır. Daha sonra Fraser ve Harris tarafından biyolojik varyasyonun tespiti üzerine kullanılmaya başlanmıştır (Fraser ve Harris, 1989). Günümüzde pek çok araştırma Fraser ve Harris, (1989)'in çalışmalarında kullandığı modelden yararlanmaktadır.

Bu çalışma kapsamında yalnızca iki aşamalı İç-içe tasarımdan bahsedilecektir. Dört bireyin her gün sabah ve akşam olmak üzere 2 ölçümün n gün boyunca alındığı varsayalım. Buna göre iki aşamalı İç-içe tasarım Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Bireyler açısından iki aşamalı İç-içe deney tasarımı için veri yapısı

	Birey 1		Birey 2		Birey 3		Birey 4	
	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
Gün 1	y_{111}	y_{112}	y_{211}	y_{212}	y_{311}	y_{312}	y_{411}	y_{412}
Gün 2	y_{121}	y_{122}	y_{221}	y_{222}	y_{321}	y_{322}	y_{421}	y_{422}
Gün 3	y_{131}	y_{132}	y_{231}	y_{232}	y_{331}	y_{332}	y_{431}	y_{432}
...
Gün n	y_{1n1}	y_{1n2}	y_{2n1}	y_{2n2}	y_{3n1}	y_{3n2}	y_{4n1}	y_{4n2}

2.3.2. Sabit etkili dengeli model

Model içindeki faktörlerin seviyeleri özel olarak belirlenmişse; diğer bir ifade ile model “sabit etkili model” (fixed effects model) ise bu modelde, A faktörünün (Bireylerin) ($\sum_{i=1}^a \alpha_i = 0$) ve A'nın her düzeyindeki B faktörünün (Zaman) etkileri toplamı sıfırdır ($\sum_{i=1}^a \beta_{j(i)} = 0$), (Searle, 1971).

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(i)} + \varepsilon_{(ij)k} \quad \begin{cases} i = 1, 2, \dots, a \\ j = 1, 2, \dots, b \\ k = 1, 2, \dots, n \end{cases} \quad \varepsilon_{(ij)k} \sim BND(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

modelinde parametrik kısıtlamalar için $\sum_{i=1}^a \alpha_i = 0, \sum_{j=1}^b \beta_{j(i)} = 0, i = 1, 2, \dots, a$ dır.

Buna göre sabit etkili modele ilişkin varyans analizi tablosunda Kareler ortalamasının beklenen değerleri Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10. Hem A hem de B faktörünün sabit olması durumunda BKO değerleri

BKO _A	BKO _{B(A)}	BKO _{Hata}
$\sigma_\varepsilon^2 + nb \frac{\sum_{i=1}^a \alpha_i^2}{a-1}$	$\sigma_\varepsilon^2 + \frac{n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \beta_{j(i)}^2}{a(b-1)}$	σ_ε^2

Seviyeleri özel olarak belirlenmiş faktörler için sıfır hipotezi, bu faktörlerin seviyeleri arasındaki farkın sıfıra eşit olduğu şekilde ifade edilir.

Diğer yandan seviyeleri rasgele belirlenmiş faktör için sıfır hipotezi; ilgili varyans bileşeninin sıfıra eşit olduğu şekilde ifade edilmektedir (Öztürk, 2007). Faktörlerden birisi sabit (özel), diğeri ise rasgele olarak belirlenmiş İç-içe deney tasarımında hipotezler,

$$\begin{aligned} H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_a = 0 & \quad H_0: \sigma_\beta^2 = 0 \\ H_1: \text{değil} & \quad H_1: \sigma_\beta^2 > 0 \end{aligned}$$

olarak ifade edilir. Sabit etkili faktöre ilişkin modeldeki parametreler için tahmin ediciler,

$$\begin{aligned} \hat{\mu} &= \bar{Y}_{...} \\ \hat{\alpha}_i &= \bar{Y}_{i..} - \bar{Y}_{...}, i = 1, 2, \dots, a \\ \hat{\beta}_{j(i)} &= \bar{Y}_{ij.} - \bar{Y}_{i..}, \begin{cases} i = 1, 2, \dots, a \\ j = 1, 2, \dots, b \end{cases} \end{aligned}$$

olarak yazılır. Bu tahmin ediciler, en küçük varyanslı yansız tahmin edicilerdir. σ_ε^2 parametresinin yansızlık düzeltilmesi yapılmış en çok olabilirlik tahmin edicisi,

$$\hat{\sigma}_\varepsilon^2 = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (Y_{ijk} - \hat{Y}_{ijk})^2}{ab(n-1)} = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (Y_{ijk} - \bar{Y}_{ij.})^2}{ab(n-1)} = \frac{KT_{Hata}}{ab(n-1)} = KO_{Hata}$$

olarak yazılır

2.3.3. Rasgele etkili dengeli model

Rasgele etkili dengeli model

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(i)} + \varepsilon_{(ij)k} \quad \begin{cases} i = 1, 2, \dots, a \\ j = 1, 2, \dots, b \\ k = 1, 2, \dots, n \end{cases} \quad \varepsilon_{(ij)k} \sim BND(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

olarak yazılır. Bu modele ilişkin $\alpha_i \sim BND(0, \sigma_\alpha^2)$, $\beta_{j(i)} \sim BND(0, \sigma_\beta^2)$ ve $\alpha_i, \beta_{j(i)}, \varepsilon_{(ij)k}$ lar bağımsız olup, analiz tablosunda Kareler ortalamasının beklenen değerleri Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 11. Her iki faktörün (A ve B) de rasgele etkili olması durumunda BKO değerleri.

BKO _A	BKO _{B(A)}	BKO _{Hata}
$\sigma_\varepsilon^2 + n\sigma_\beta^2 + bn\sigma_\alpha^2$	$\sigma_\varepsilon^2 + n\sigma_\beta^2$	σ_ε^2

Rasgele etkili modelde varyans bileşenleri için tahmin ediciler,

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_\varepsilon^2 &= \frac{KT_{Hata}}{ab(n-1)} = KO_{Hata} \\ \hat{\sigma}_\alpha^2 &= \frac{KO_A - KO_{B(A)}}{bn} \\ \hat{\sigma}_\beta^2 &= \frac{KO_{B(A)} - KO_{Hata}}{n} \end{aligned}$$

olarak yazılır (Öztürk, 2007).

2.3.4. Karışık etkili dengeli model

Faktörlerden birisi sabit (özel), diğeri ise rasgele olarak belirlenmiş İç-içe deney tasarımında model;

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(i)} + \varepsilon_{(ij)k} \quad \begin{cases} i = 1, 2, \dots, a \\ j = 1, 2, \dots, b \\ k = 1, 2, \dots, n \end{cases} \quad \varepsilon_{(ij)k} \sim BND(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

olarak yazılır ve Bu modelde; $\sum_{i=1}^a \alpha_i = 0$, $\beta_{j(i)} \sim BND(0, \sigma_\beta^2)$, $\beta_{j(i)}$ ile $\varepsilon_{(ij)k}$ lar bağımsızdır. Karışık etkili model için analiz tablosunda Kareler ortalamasının beklenen değerleri Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12. Karışık etkili dengeli modelde BKO değerleri

BKO _A	BKO _{B(A)}	BKO _{Hata}
$\sigma_{\varepsilon}^2 + n\sigma_{\beta}^2 + bn \frac{\sum_{i=1}^a \alpha_i^2}{a-1}$	$\sigma_{\varepsilon}^2 + n\sigma_{\beta}^2$	σ_{ε}^2

Karışık etkili modelde,

$$\hat{\mu} = \bar{Y}_{...}$$

$$\hat{\alpha}_i = \bar{Y}_{i..} - \bar{Y}_{...}, i = 1, 2, \dots, a$$

ve $\sigma_{\beta}^2, \sigma_{\varepsilon}^2$ varyans bileşenleri için yansız birer tahmin edici,

$$\hat{\sigma}_{\varepsilon}^2 = \frac{KT_{Hata}}{ab(n-1)} = KO_{Hata}$$

$$\hat{\sigma}_{\beta}^2 = \frac{KO_{B(A)} - KO_{Hata}}{n}$$

olarak yazılır. Bu bilgilere göre İç-İçe deney tasarımında varsans analizi tablosu, Tablo 13' te verilmiştir.

Tablo 13. İç-İçe deney tasarımı varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	BKO	F değeri
A Faktörü	a-1	KT _A	$KO_A = \frac{KT_A}{a-1}$	BKO _A	$F_A = \frac{KO_A}{KO_H}$
A içinde B Faktörü	a(b-1)	KT _{B(A)}	$KO_{B(A)} = \frac{KT_{AB}}{a(b-1)}$	BKO _{B(A)}	$F_{B(A)} = \frac{KO_{B(A)}}{KO_H}$
Hata	ab(n-1)	KT _{Hata}	$KO_{Hata} = \frac{KT_{Hata}}{ab(n-1)}$	BKO _{Hata}	
Genel	abn-1	KT _{Genel}			

2.3.5. En Küçük Kareler Yöntemi ile parametre tahmini

Sırası ile a ve b sayıda seviye içeren A ve B faktörleri için sabit etkili modele göre B faktörünün seviyelerinin, A faktörünün seviyeleri içerisinde yer aldığı varsayıldığında; $i = 1, 2, \dots, a$, $j = 1, 2, \dots, b$ ve $k = 1, 2, \dots, n$ olmak üzere model,

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(i)} + \varepsilon_{k(ij)}$$

olarak yazılır. Böylece toplam gözlem sayısı, $N = a + b + n$ dir. Eşitlik veya modelde;

y_{ijk} : A faktörünün i'nci seviyesinde, bu seviye ile iç içe olan B faktörünün j'nci seviyesindeki k'nci gözlemin değerini,

μ : Gözlemlere ait genel ortalamayı

a_i : A faktörünün i'nci seviyesinin etkisini

$\beta_{j(i)}$: A faktörünün i'nci seviyesindeki B faktörünün j'nci seviyesinin etkisini

ve $\varepsilon_{k(ij)}$: Hata terimini göstermektedir.

Burada dikkat edilmesi gereken iki husus şudur: B faktörünün seviyeleri, A faktörünün seviyeleri içinde için aynı olmadığından; B faktörünün esas etkisinden ve "AxB" interaksiyon (etkileşim) etkisinden söz edilemez.

İki aşamalı İç-içe deney tasarımlarında modeldeki bilinmeyen parametreler μ , a_i ve $\beta_{j(i)}$ olup, amaç hata kareler ortalamasını en küçük yapacak şekilde bu parametreleri tahmin etmektir. En Küçük Kareler (EKK) yöntemi ile parametre tahminlerinin yapılabilmesi için temel bazı varsayımlar vardır. Bu varsayımlara göre hata terimleri $\varepsilon_{k(ij)}$ bağımsızdır ve normal $N(0, \sigma_e^2)$ dağılım gösterir (David 1981). Diğer bir ifade ile hata terimlerinin (ε_{ijk}) beklenen değeri sıfırdır, varyansı ise σ_e^2 olan normal dağılıma sahiptir (Gedik, 2010).

Bu nedenle,

$$Q(\mu, a_i, \beta_{j(i)}) = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n \varepsilon_{ijk}^2 = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \mu + a_i + \beta_{j(i)})^2$$

değeri,

$$\sum_{i=1}^a a_i = \sum_{i=1}^a \beta_{j(i)} = 0$$

kısıtı altında minimize edilir ve " $Q(\mu, a_i, \beta_{j(i)})$ " değerini minimum yapan μ , a_i ve $\beta_{j(i)}$ değerleri bulunur (Ageel 1996). Hataları en küçük yapan değerlere ulaşmak için $Q(\mu, a_i, \beta_{j(i)})$ fonksiyonunun bilinmeyen parametrelere göre kısmi türevleri alınır ve elde edilen fonksiyonlar sıfıra eşitlenir. $Q(\mu, a_i, \beta_{j(i)})$ fonksiyonunun türevi alındığında; a tane bilinmeyen a_i parametresi ve a×b tane bilinmeyen $\beta_{j(i)}$ parametresi bulunmuş olur. Sonuçta a+ a×b tane bilinmeyenli 1+a+ a×b tane eşitlik içeren denklem sistemi elde edilir (Gedik, 2010).

İlk olarak Q fonksiyonunun μ ye göre türevi alınırsa;

$$\frac{\partial Q}{\partial \mu} = -2 \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \mu + a_i + \beta_{j(i)}) = 0$$

olur. $\forall i = 1, 2, \dots, \alpha$ için Q' nun a_i ye göre türevi alınırsa;

$$\frac{\partial Q}{\partial a_i} = -2 \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \mu + a_i + \beta_{j(i)}) = 0$$

Eşitliğinden a tane denklem elde edilir. Her $\forall i = 1, 2, \dots, \alpha$ iken $j = 1, 2, \dots, b$ için Q' nun $\beta_{j(i)}$ ye göre türevi alınırsa

$$\frac{\partial Q}{\partial \beta_{j(i)}} = -2 \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \mu + a_i + \beta_{j(i)}) = 0$$

eşitliğinden $a \times b$ tane denklem elde edilir. Bu eşitlikler çözüldüğünde İç-içe tasarımda EKK tahmin edicileri,

$$\hat{\mu} = \bar{y}_{...}$$

$$\forall i = 1, 2, \dots, \alpha \text{ için}$$

$$\hat{a}_i = \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...}$$

$$\forall i = 1, 2, \dots, \alpha \text{ deki } \forall j = 1, 2, \dots, b \text{ için}$$

$$\hat{\beta}_{j(i)} = \bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..}$$

$$\hat{\sigma}_\varepsilon^2 = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2}{ab(n-1)}$$

olarak elde edilir. Burada;

$$\bar{y}_{...} = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}}{abn}$$

$$\bar{y}_{i..} = \frac{\sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}}{bn}$$

$$\bar{y}_{ij.} = \frac{\sum_{k=1}^n y_{ijk}}{n}$$

dir.

İki aşamalı İç-içe deney tasarımı için varyans analizi tablosunu oluşturmak üzere (Gedik, 2010) serbestlik dereceleri (1. Adım);

$$\begin{aligned}
sd_A &= a - 1 \\
sd_{B(A)} &= a(b - 1) \\
sd_{Hata} &= ab(n - 1) \\
sd_{Toplam} &= abn - 1
\end{aligned}$$

olarak hesaplanır.

2. Adım: Kareler toplamlarının (KT) hesaplanması

Kareler toplamlarının hesaplanabilmesi için eşitlikler; genel kareler toplamı yardımıyla aşağıdaki gibi oluşturulur.

$$\begin{aligned}
y_{ijk} - \bar{y}_{...} &= (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..}) + (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.}) \\
KT_T &= \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2 = \\
&= bn \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2 + n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..})^2 + \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2
\end{aligned}$$

Eşitliğin sol tarafı genel kareler toplamını, sağ tarafı ise faktöre ait kareler toplamlarını vermektedir. Burada,

$$\begin{aligned}
KT_A &= bn \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2 \\
KT_{B(A)} &= n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..})^2 \\
KT_H &= \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2
\end{aligned}$$

ifadeleri yerine yazıldığında;

$$y_{...} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk}), \quad y_{i..} = \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk}), \quad y_{ij.} = \sum_{k=1}^n (y_{ijk})$$

olmak üzere Genel Kareler toplamı;

$$KT_T = KT_A + KT_{B(A)} + KT_{Hata} \text{ olarak yazılır.}$$

3. Adım: Kareler ortalamaları (KO) hesaplanması

Kareler ortalamaları, kareler toplamlarının serbestlik derecelerine bölünmesiyle elde edilir.

$$\begin{aligned} \mathbf{KO}_A &= \mathbf{KT}_A / (a - 1) \\ \mathbf{KO}_{B(A)} &= \mathbf{KT}_{B(A)} / a(b - 1) \\ \mathbf{KO}_H &= \mathbf{KT}_H / ab(n - 1) \end{aligned}$$

Böylece elde edilen sonuçlar, Tablo 14' te verilen varyans analizi tablosu ile özetlenebilir.

Tablo 14. EKK yöntemine göre İç-içe deney tasarımı için Varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	BKO	F değeri
A Faktörü	a-1	KT _A	KO _A = KT _A /(a-1)	$\sigma^2 + n\sigma_{B A}^2 + nb\sigma_A^2$	$F_A = \frac{KO_A}{KO_H}$
B(A) A'nın içinde B faktörü	a(b-1)	KT _{B(A)}	KO _{B(A)} = KT _{B(A)} /a(b-1)	$\sigma^2 + n\sigma_{B A}^2$	$F_{B(A)} = \frac{KO_{B(A)}}{KO_H}$
Hata	ab(n-1)	KT _H	KO _H = KT _A /ab(n-1)	σ^2	
Toplam	abn-1	KT _T			

Varyans bileşenleri ise aşağıdaki gibi özetlenebilir.

$$S^2 = KO_H \quad (\text{Alt gruplar içi})$$

$$S^2_{B|A} = \frac{KT_{B(A)} - KT_H}{n} \quad (\text{Alt gruplar arası, Gruplar içi})$$

$$S^2_A = \frac{KT_A - KT_{B(A)}}{nb} \quad (\text{Gruplar arası})$$

$$S^2 + S^2_{B|A} + S^2_A = \%100 \text{ varyans açıklama oranı.}$$

Hipotezlerin kurulması ve test edilmesi için seviyeleri sabit (özel) olan faktör için sıfır hipotezi, bu faktörün seviyeleri arasındaki farkın sıfıra eşit olduğu şeklinde ifade edilir. Bu durumda, A faktörünün ve A faktörü içindeki B faktörünün seviyelerinin bağımlı değişken üzerindeki etkilerini test etmek üzere hipotezler aşağıdaki gibidir.

$$H_0^A: \forall a_i = 0 \quad H_0^B: \forall \beta_{j(i)} = 0$$

$$H_1^A: \exists a_i \neq 0 \quad H_1^B: \exists \beta_{j(i)} \neq 0$$

A faktörüne ait hipotez testi için test istatistiği,

$$F_A = \frac{KO_A}{KO_H} \sim F_{v_1, v_2}$$

olup serbestlik derecesi $v_1 = a - 1$ ve $v_2 = ab(n - 1)$ olarak alınır.

B faktörüne ait hipotez testi için test istatistiği

$$F_{B(A)} = \frac{KO_{B(A)}}{KO_H} \sim F_{v_1, v_2}$$

olup, serbestlik derecesi $v_1 = a(b - 1)$ ve $v_2 = ab(n - 1)$ olarak alınır.

Hesaplanan F değerleri, α anlam düzeyinde, F tablo değerlerinden büyük ise H_0 hipotezi reddedilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı, İç-içe deney tasarımına dayalı biyolojik varyasyon parametrelerinin elde edilebilmesi için Visual Basic for Applications (VBA) tabanlı bir elektronik tablo uygulamasının geliştirilmesidir. Bu amaç doğrultusunda kullanılacak araştırma yöntemi Tasarım ve Geliştirme Araştırması (TGA) yöntemidir. Bu araştırma modelinde yeni bir ürün, araç, model veya süreçler geliştirilmektedir (Büyüköztürk ve ark., 2018). Tasarım ve Geliştirme Araştırmasında ürün geliştirilerek ve denenerek, uygulanabilirlik, etkililik ve verimlilik değerlendirilir (Richey ve Klein, 2008; Richey ve Klein, 2014). Dolayısıyla süreçte yaygın olarak ADDIE modelinin aşamaları olan analiz, tasarım, geliştirme, uygulama ve değerlendirme aşamaları kullanılmaktadır.

Biyolojik varyasyonun tespitinde kullanılan veri yapısı genel olarak ikili tekrarlı ölçümlere dayanmaktadır. Ayrıca bireylerin sayıları ve bireylerden alınan numune sayıları da değişkenlik göstermektedir. Çalışmada, yaygın olarak veri girişinde kullanılan Excel tabloları ile çalışabilen çevrimdışı bir uygulama yapılmıştır. Bu bağlamda geliştirme sürecinde, Microsoft Excel uygulaması içerisinde yer alan Visual Basic for Applications (VBA) dili kullanılmıştır. Bu sayede Excel programı ile kullanılabilen bir çalışma sayfası hazırlanmıştır. İç-içe deney tasarımının analizinde yer alan tüm matematiksel işlem ve süreçler Visual Basic for Applications (VBA) dilinde kodlanmıştır. Kodların yazılım süreci yaklaşık üç yıl sürmüştür ve toplamda bin satırdan fazla kod yazılmıştır (Algoritmanın tamamı ek bölümünde sunulmuştur). Ayrıca uygulamaya, ek bir kullanıcı ara yüzü eklenerek, çeşitli bilgiler ve Log kayıtları görülebilir hale getirilmiştir. Böylece hesaplama adımlarının, ayrıntılı görünebilirliği sağlanmıştır.

Uygulama aşamasında hazırlanan ürünün, çözmeyi hedeflediği soruna yönelik gerçek anlamda kullanılabilirliği ve verimliliği ortaya konulmaktadır (Büyüköztürk ve ark., 2018). Bu nedenle hazırlanan uygulamada; geliştirilen algoritmalar, daha önce yapılan uygulamalardan elde sonuçlara göre değerlendirilmiş ve hesaplamalar, araştırmacı tarafından yapılan hesaplama değerleri ve literatürde yer alan veriler ile karşılaştırılmıştır. Her aşama adım adım test edilerek, algoritmada meydana gelebilecek olası hatalar giderilmiştir.

Uygulamayı değerlendirme sürecimde, önceden yayınlanmış olan İç-içe deney tasarımı çözüm örneklerinde yer alan veriler girilerek, sonuçlar test edilmiş ve yeni uygulama ile elde edilen verilerin, mevcut sonuçlardan farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir.

3.1. Biyolojik Verilerde İç-İçe Deney Tasarım Kullanımı

Literatürde biyolojik veriler üzerinde gerçekleştirilen İç-içe deney tasarımına ilişkin hesaplama adımları aşağıda açıklanmıştır.

3.1.1. Örnek 1 (McDonald, 2014).

McDonald, (2014)' Handbook of Biological Statistics adlı eserinde verdiği örnekte; fare böbreklerinde flüoresan adlı protein alımı değerlerini araştırmıştır. Çalışmada, iki teknisyenin (Brad ve Janet) ölçüm sürecini tutarlı bir şekilde gerçekleştirip gerçekleştirmediği öğrenilmek istenmiştir. Diğer bir ifade ile teknisyenlerin ölçümlerinin tutarlı olup olmadığı araştırılmıştır.

Birinci teknisyen "A, B, C" gibi rastgele üç fare, ikinci teknisyen de X, Y, Z gibi rastgele üç farklı fare almış ve her teknisyen farelerde protein ölçümü yapmıştır. Çalışmada Tablo 15'teki gibi teknisyenler her fareden yalnız bir kez ölçüm almış olsaydı, bir ölçüm değişkeni (protein alımı) ve bir nominal değişken (teknisyen) olacağı için tek yönlü varyans analizi yapılabilirdi.

Tablo 15. Örnek veri, tek yönlü ANOVA formu (McDonald, 2014).

Brad	Janet
v1 (A dan gelen ölçüm)	z1 (X den gelen ölçüm)
v2 (B den gelen ölçüm)	z2 (Y den gelen ölçüm)
v3 (C den gelen ölçüm)	z3 (Z den gelen ölçüm)

Bu durumda araştırma sorusu "protein alımı ölçümleri bakımından teknisyenler (2 veya daha fazla grup) arasında fark var mıdır?" şeklinde olabilirdi. Ayrıca teknisyenler iki erkek fare ve iki dişi farenin protein alımına bakabilirdi ve bu durumda da, İç-içe deney tasarımına göre analiz edilebilirdi.

Tablo 16. Örnek veri, iki yönlü ANOVA formu (McDonald, 2014)

Brad		Janet	
Erkek	Dişi	Erkek	Dişi
v_1 (A dan gelen ölçüm)	v_4 (D dan gelen ölçüm)	z_1 (X den gelen ölçüm)	z_4 (K den gelen ölçüm)
v_2 (B den gelen ölçüm)	v_5 (E den gelen ölçüm)	z_2 (Y den gelen ölçüm)	z_5 (L den gelen ölçüm)
v_3 (C den gelen ölçüm)	v_6 (F den gelen ölçüm)	z_3 (Z den gelen ölçüm)	z_6 (M den gelen ölçüm)

Araştırmada, farelerden bir den fazla ölçüm alındığından, her bir fare artık nominal bir değişken olarak düşünülebilir. Bu değişkenin değerleri (farelerin kimlikleri) teknisyenler içerisinde yerleştirildiğinde, deney tasarımı Tablo 17’ deki gibi gösterilebilir (McDonald, 2014). Bu durumda, elde edilen yapı, iki seviyeli İç-içe deney tasarımıdır. Teknisyenler gruplar (A) ve fareler ise bu gruplar içindeki alt gruplardır (B).

Tablo 17. Örnek veri, iki seviyeli İç-içe deney tasarımı (McDonald, 2014).

F1	F2	Tekrar 1	Tekrar 2	Tekrar 3
Brad	V_1	v_{11} (A dan gelen ölçüm 1)	v_{12} (A dan gelen ölçüm 2)	v_{13} (A dan gelen ölçüm 3)
Brad	V_2	v_{21} (B den gelen ölçüm 1)	v_{22} (B den gelen ölçüm 2)	v_{23} (B den gelen ölçüm 3)
Brad	V_3	v_{31} (C den gelen ölçüm 1)	v_{32} (C den gelen ölçüm 2)	v_{33} (C den gelen ölçüm3)
Janet	Z_1	z_{11} (X den gelen ölçüm 1)	z_{12} (X den gelen ölçüm 2)	z_{13} (X den gelen ölçüm 3)
Janet	Z_2	z_{21} (Y den gelen ölçüm 1)	z_{22} (Y den gelen ölçüm 2)	z_{23} (Y den gelen ölçüm 3)
Janet	Z_3	z_{31} (Z den gelen ölçüm 1)	z_{32} (Z den gelen ölçüm 2)	z_{33} (Z den gelen ölçüm3)

Diğer yandan, teknisyenler her böbreğin birkaç rasgele yerinden örnek almış ve her birinden birkaç kez protein (alımını) ölçmüş olsalardı (Tablo 18), fareler içerisinde de alt gruplar olarak böbrek olacak ve üç seviyeli İç-içe deney tasarımı olacaktır. Tablo 16 ile karşılaştırmak üzere; gözlemler v_1, v_2, v_3 ve z_1, z_2, z_3 ile gösterilmiş olsa da tek bir sembol ile (y_1, \dots, y_6) de ifade edilebilir. Bu durumda tüm gözlemler üç indisli olarak y_{ijk} ile temsil edilebilir.

Tablo 18. Örnek veri, üç seviyeli İç-içe deney tasarımı

Nominal 1	Nominal 2 (Nested)	Nominal 3 (Nested)	Tekrar 1	Tekrar 2	Tekrar 3
Brad	V ₁	a bölgesi	v ₁₁₁ (A dan gelen ölçüm 1-a bölgesi)	v ₁₂₁ (A dan gelen ölçüm 2-a bölgesi)	v ₁₃₁ (A dan gelen ölçüm 3-a bölgesi)
Brad	V ₁	b bölgesi	v ₁₁₂ (A dan gelen ölçüm 1 -b bölgesi)	v ₁₂₂ (A dan gelen ölçüm 2-b bölgesi)	v ₁₃₂ (A dan gelen ölçüm 3-b bölgesi)
Brad	V ₂	a bölgesi	v ₂₁₁ (B den gelen ölçüm 1-a bölgesi)	v ₂₂₁ (B den gelen ölçüm 2-a bölgesi)	v ₂₃₁ (B den gelen ölçüm 3-a bölgesi)
Brad	V ₂	b bölgesi	v ₂₁₂ (B den gelen ölçüm 1-b bölgesi)	v ₂₂₂ (B den gelen ölçüm 2-b bölgesi)	v ₂₃₂ (B den gelen ölçüm 3-b bölgesi)
Brad	V ₃	a bölgesi	v ₃₁₁ (C den gelen ölçüm 1-a bölgesi)	v ₃₂₁ (C den gelen ölçüm 2-a bölgesi)	v ₃₃₁ (C den gelen ölçüm 3 -a bölgesi)
Brad	V ₃	b bölgesi	v ₃₁₂ (C den gelen ölçüm 1-b bölgesi)	v ₃₂₂ (C den gelen ölçüm 2-b bölgesi)	v ₃₃₂ (C den gelen ölçüm 3-b bölgesi)
Janet	Z ₁	a bölgesi	z ₁₁₁ (X den gelen ölçüm 1-a bölgesi)	z ₁₂₁ (X den gelen ölçüm 2-a bölgesi)	z ₁₃₁ (X den gelen ölçüm 3-a bölgesi)
Janet	Z ₁	b bölgesi	z ₁₁₂ (X den gelen ölçüm 1-b bölgesi)	z ₁₂₂ (X den gelen ölçüm 2-b bölgesi)	z ₁₃₂ (X den gelen ölçüm 3-b bölgesi)
Janet	Z ₂	a bölgesi	z ₂₁₁ (Y den gelen ölçüm 1-a bölgesi)	z ₂₂₁ (Y den gelen ölçüm 2-a bölgesi)	z ₂₃₁ (Y den gelen ölçüm 3-a bölgesi)
Janet	Z ₂	b bölgesi	z ₂₁₂ (Y den gelen ölçüm 1-b bölgesi)	z ₂₂₂ (Y den gelen ölçüm 2-b bölgesi)	z ₂₃₂ (Y den gelen ölçüm 3-b bölgesi)
Janet	Z ₃	a bölgesi	z ₃₁₁ (Z den gelen ölçüm 1-a bölgesi)	z ₃₂₁ (Z den gelen ölçüm 2-a bölgesi)	z ₃₃₁ (Z den gelen ölçüm 3-a bölgesi)
Janet	Z ₃	b bölgesi	z ₃₁₂ (Z den gelen ölçüm 1-b bölgesi)	z ₃₂₂ (Z den gelen ölçüm 2-b bölgesi)	z ₃₃₂ (Z den gelen ölçüm 3-b bölgesi)

İç-içe deney tasarımında, her seviyedeki faktörler için ayrı bir test hipotezi vardır.

Verilen örnekte, birinci faktör için test hipotezi;

$$H_0: \mu_{Brad} = \mu_{Janet}$$

olarak ifade edilirken, İkinci faktör için

$$H_0: \mu_{v1} = \mu_{v2} = \mu_{v3} \text{ veya } \mu_{z1} = \mu_{z2} = \mu_{z3}$$

olarak ifade edilir. İkinci faktör için hipotez; birinci ve ikinci teknisyenlerin, ölçüm yapmış olduğu farelerinin aynı ortalamaya sahip olduğunu ifade eder. İç-içe deney tasarımı üç seviyeli olsaydı, (her böbreğin içinde de ölçümler olsaydı) bu durumda üçüncü faktör için de test hipotezi olacaktır.

Tek yönlü varyans analizinde, test istatistiği olan F değeri; gruplar arası kareler ortalamasının gruplar içi kareler ortalamasına bölünmesi ile elde edilmektedir. İki seviyeli İç-içe deney tasarımında ise biri alt gruplar ($F_{Alt\ grup}$) ve diğeri gruplar (F_{Grup}) için olmak üzere iki F istatistiği vardır. Bunlar aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanır.

$F_{\text{Alt grup}} = \text{Alt grup için F istatistiği} = KO_{\text{Alt grup}} / KO_{\text{Grup içi (Hata)}}$

$F_{\text{Grup}} = \text{Grup için F istatistiği} = KO_{\text{Grup}} / KO_{\text{Alt grup}}$

$KO_{\text{Grup}} = \text{Gruplar arası kareler ortalaması (grup ortalamaları arasındaki varyasyon)}$

$KO_{\text{Alt grup}} = \text{Alt gruplar arası kareler ortalaması (her grup içindeki alt grup ortalamalarına ait varyansların ortalaması)}$

$KO_{\text{Grup içi}} = \text{Alt grup içi kareler ortalaması (her alt gruptaki bireysel ölçümler arası varyansların ortalaması)}$

Örnek 1 için veri seti Tablo 19' da buna ilişkin analiz sonuçları ise Tablo 20' de verilmiştir.

Tablo 19. Örnek 1 uygulaması için veri seti (McDonald, 2014)

Teknisyen 1			Teknisyen 2		
Arnold	Ben	Charlie	Dave	Eddy	Frank
1.119	1.045	0.987	13.883	13.952	12.574
12.996	11.418	0.987	1.104	0.971	10.295
15.407	12.569	0.871	11.581	13.972	11.941
15.084	0.619	0.945	1.319	15.369	10.759
16.181	14.823	11.186	11.803	13.727	13.249
1.596	0.899	12.909	0.874	12.909	0.949
12.617	0.837	11.502	1.387	11.874	11.041
12.288	12.898	11.635	1.301	11.374	11.575
13.471	11.821	1.151	13.925	10.647	1.294
10.206	0.918	0.937	10.832	0.949	14.543

Tablo 20. Örnek 1 veri seti için analiz sonuçları (McDonald, 2014)

Varyasyon kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	p	Varyans Bileşenleri %
Gruplar arası (Teknisyenler)	1	0.0384	0.0384	0.2677	0.6322	0
Alt grup arası (Teknisyenler içi fareler)	4	0.5740	0.1435	3.9818	0.0066	22.97
Gruplar içi (Hata)	54	1.9460	0.0360			77.03
Genel	59	2.5584				100.00

$KO_{\text{Alt grup}} = 0.1435$, $KO_{\text{Hata}} = 0.0360$ ve $KO_{\text{Grup}} = 0.0384$ olmak üzere

$$F_{\text{Alt grup}} = KO_{\text{Alt grup}} / KO_{\text{Hata}} = 0.1435 / 0.0360 = 3.9818$$

Alt gruplar arası (Teknisyenler içi fareler arası) F istatistiğinin p değeri 0.0067 olup, bu durum, protein ölçümleri bakımından teknisyenlerin ölçüm yapmış olduğu fareler arasında istatistik olarak önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir.

$$F_{\text{Grup}} = KO_{\text{Grup}} / KO_{\text{Alt grup}} = 0.0384 / 0.1435 = 0.2677$$

Gruplar (Teknisyenler) arası farkın önemliliğini belirlemek üzere hesaplanan F istatistiğini p değeri 0.632'dir. Buna göre protein ölçümleri bakımından Teknisyenler arasında istatistik olarak önemli fark gözlenmemiştir. Varyans bileşenleri ise

$$V_{\text{Alt grup}} = \%23.0, V_{\text{Hata}} = \%77 \text{ ve } V_{\text{Grup}} = \%0 \text{ dir.}$$

3.1.2. Örnek 2 (Efe ve ark., 2000).

İkinci uygulamada veri seti olarak; Efe ve ark., (2000)'nın "SPSS'te Çözümleri ile İstatistik Yöntemler 2" adlı çalışmalarındaki örnek alınmıştır (Tablo 21). Örnekte, 12 dişi fare rasgele 4 gruba ayrılmıştır. Her gruptaki dişiler, birer erkek fare ile çiftleştirilmiş ve elde edilen yavrulardan rasgele iki yavru alınarak, kandaki pH değerleri ölçülmüştür (Efe ve ark., 2000). Bu veri seti için İç-içe deney tasarımına göre gerekli olan hesaplamalar aşağıdaki gibi yapılmıştır.

Tablo 21. Örnek 2 uygulaması için veri seti (Efe ve ark., 2000).

Erkekler(A)	Dişiler(B)	Yavrular (bağımsız değişken)		Σ	Σ
1	1	5.85	5.95	11.80	58.27
	2	7.78	8.09	15.80	
	3	8.40	8.36	16.76	
	4	7.01	6.83	13.84	
2	5	6.90	6.98	13.96	47.89
	6	5.60	5.45	11.05	
	7	5.07	4.93	10.00	
	8	6.38	6.58	12.96	
3	9	5.66	5.75	11.41	53.68
	10	7.78	7.92	15.60	
	11	6.99	6.92	13.91	
	12	6.21	6.45	12.66	
					159.92

$i = 1, 2, 3; j = 1, 2, 3, 4$ ve $n = 1, 2$ olup, buradan;

$$\frac{y_{...}^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk})}{N} = \frac{(159.92)^2}{24} = 1064.534 \text{ olarak elde edilir.}$$

Genel Kareler Toplamı

$$GNKT = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 \sum_{k=1}^2 (y_{ijk})^2 - \frac{y_{...}^2}{N} = (5.85^2 + \dots + 6.45^2) - 1064.534 = 23.975$$

Genel serbestlik derecesi=N-1=23

Gruplar (Erkekler) arası kareler toplamı

$$EAKT = \sum_{i=1}^3 \frac{(y_{i..})^2}{bn} - \frac{y_{...}^2}{N} = \frac{(58.27^2 + \dots + 53.68^2)}{4 \times 2} - 1064.534 = 6.764$$

Gruplar (Erkekler) arası serbestlik derecesi = a-1 = 3- 1 = 2

Dişiler arası kareler toplamı

$$DAKT = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij.})^2 - \frac{y_{...}^2}{N} = (11.80^2 + \dots + 12.66^2) - 1064.534 = 23.815$$

KT_{B(A)} (Erkekler İçi Dişiler arası, Kareler Toplamı)

$$DA/EİKT = DAKT - ERAKT = 23.8158 - 6.764 = 17.0518$$

veya

$$\begin{aligned} DA/EİKT &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij.})^2 - \sum_{i=1}^3 \frac{(y_{i..})^2}{bn} \\ &= \frac{11.80^2 + \dots + 12.66^2}{2} - \frac{58.27^2 + \dots + 53.68^2}{8} = 17.0518 \end{aligned}$$

Erkekler İçi Dişiler arası Serbestlik Derecesi = a (b-1) = 3 (4-1) = 9

KT_H (Hata Kareler Toplamı)

$$HTK = GKT - DAKT = 23.9752 - 23.8158 = 0.1594$$

Hata Serbestlik Derecesi = ab(n-1)=3(4)(2-1)=12

Yapılan hesaplamalardan sonra, İç-içe deney tasarımı için varyans analizi sonuçları Tablo 22' de verilmiştir. Tablo 22' de görüldüğü üzere A faktörünün, seviyeleri arasındaki farklılık istatistik olarak önemli bulunmazken, B faktörünün seviyeleri arası fark önemli bulunmuştur.

Tablo 22. Örnek 2 veri seti için analiz sonuçları arı (Efe ve ark., 2000).

Varyasyon kaynağı		Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F
A	Erkekler arası	2	6.7640	3.382	[3,382/1,895] 1.785
B(A)	Erkekler içi Dişiler Arası	9	17.0518	1.895	[1.895 / 0.013] 142.633
Hata	Hata	12	0.1594	0.013	
Toplam	Genel	23	23.9752		

3.2. Biyolojik Varyasyon Parametrelerinin Hesaplanması

Biyolojik varyasyon için gerekli parametrelerin hesaplanması; çoğunlukla “Generation and Application of Data on Biological Variation in Clinical Chemistry” (Gallum G. Fraser ve Eugene K. Harris 1989’da *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*) başlıklı çalışmaya dayanmaktadır. Çalışmada parametrelerin hesaplanmasının, teorik adımları uygulama ile birlikte açıklanmıştır. Fraser ve Harris (1989) tarafından önerilen biyolojik varyasyonun hesaplanması, İç-içe deney tasarımı ile ilişkili olarak Tablo 23’ te özetlenmiştir.

Tablo 23. İç-içe deney tasarımı ile ilişkili Biyolojik varyasyon (Fraser ve Harris, 1989).

Varyasyon kaynağı	Serbestlik Derecesi	Varyans bileşenlerinin tahmini için Kareler Ortalaması
Bireyler Arası	r-1	$S_A^2 + 2S_I^2 + (1/(r-1))[N - (1/N)\sum_{i=1}^r n_i^2] S_G^2$
Bireyler İçi	(N/2)-r	$S_A^2 + 2S_I^2$
Tekrarlar arası (numuneler içi)	N/2	S_A^2
Toplam	N-1	

Tablo 23’ te;

n_i ; i. bireyden alınan toplam ölçüm sayısı (örneğin toplanan numune sayısının iki katı),

r ; birey sayısı ve N de, $N = \sum_{i=1}^r n_i$ olmak üzere toplam ölçüm sayısıdır.

Varyans analizi sonucundan;

Çalışma içi analitik varyans [$(\sigma_A^2) = \text{Analitin tekrarlanan ölçümleri arasındaki ortalama varyansın tahmini} (\sigma_A^2 \text{ nın tahmini } S_A^2 \text{ ile gösterilir)}$] ve Birey içindeki ortalama varyans [$(\sigma_I^2) = \text{Her bir birey için yinelenen ölçümlerin ortalamalarının varyansının ağırlıklı ortalaması} (\sigma_I^2 \text{ nın tahmini } S_I^2 \text{ ile gösterilir)}$] doğrudan elde edilebilir. Tahmin edilmesi

istenilen son varyans bileşeni, deneklerin gerçek ortalamalarının varyansı olan S_G^2 dir. Numune sayısı bir bireyden diğerine değiştiğinde, bu miktarı tahmin etmek için varyans analizinin "İç-içe" bileşenleri hesaplanmalıdır (Fraser ve Harris, 1989).

3.2.1. Örnek veri seti ve sonuçlar (Fraser ve Harris, 1989)

Veri setinde; 12 hastadan en az 7 en fazla 10 gün olmak üzere numuneler alınmıştır (Tablo 23). Her numune için tekrarlı olacak çift ölçüm yapılmıştır. Her bireyin çift ölçümlerinin ortalaması alınarak, günlere ilişkin ortalama değerler elde edilmiştir. Böylece her bireye ait ortalama değerlerin kendi içlerindeki ortalamaları ve varyansları hesaplanmıştır. Örneğin, h_1 ile gösterilen birinci hasta için tüm günlerin kendi içindeki ortalamalarının ortalaması 1010 iken, bu ortalamaların varyansı 3134.64 olarak hesaplanmıştır. Daha sonra genel ortalama hesaplanarak işlemler yürütülmüştür. Modelde; "birey" (hasta), "gün" ve "tekrar" olmak üzere üç faktör bulunmaktadır. Yapılan analizle; hastalar (bireyler), tekrarlar ve günler arası farklar incelenmiştir. Tekrarlar arası farklar ile analitik varyasyon, günler arası farklar ile biyolojik varyasyon ve bireyler arası fark ile bireysellik indeksi elde edilmiştir.

Tablo 24. Örnek veri seti ve hesaplanan bazı parametreler.

Hasta	Ölçümler			Toplam tekrar sayısı (gün)	Çift ölçüm ile alınmış olan toplam numune sayısı	Tekrar kare	Gözlem değerleri toplamı	Gözlem değerleri ortalaması	Gözlem değerleri varyansı
	tekrar 1	...	tekrar n						
				$n_i/2$	n_i	n_i^2	Σ	\bar{x}	σ^2
h1	10	20	400	10100	1010.00	3134.65
h2	10	20	400	8032	803.20	1910.51
h3	10	20	400	9052	905.20	2612.07
h4	9	18	324	8569.8	952.20	1614.69
h5	10	20	400	6662	666.20	388.84
h6	9	18	324	9179.1	1019.90	1956.09
h7	10	20	400	9458	945.80	1598.89
h8	8	16	256	7772.8	971.60	1246.58
h9	10	20	400	1107.1	1107.10	950.56
h10	8	16	256	8642.4	1080.30	2243.25
h11	7	14	196	6411.3	915.90	1812.71
h12	10	20	400	9030	903.00	1616.32

Tablo 24' te görüldüğü üzere, hastalardan farklı sayıda (örneğin h₁ için 10 günde toplam 20 ölçüm) numune çift olarak alınmıştır. Ölçümlere ilişkin yapılan bazı hesaplamalar Tablo 25' te verilmiştir.

Tablo 25. Örnek veri setine ilişkin hesaplanan değerler

Hesaplama	Sonuç
N	111
Genel Toplam	103980.40
Genel Ortalama	936.7604
Ortalama Varyans	1757.10 (Ağırlıklandırılmamış)
Toplam Varyans	21085.16
Tekrar Kareler Toplamı	4156
Maksimum Varyans	3134.65
Maksimum Varyans / Toplam Varyans	3134.65/21085.16 = 0.15
Hasta Başına Ortalama Numune Sayısı	9.25

Diğer hesaplama adımları ise aşağıdaki gibidir

$r = 12$ ve $N = 222$ olmak üzere; $\sum n_i^2$ ($i=1, 2, \dots, 12$) = $(2 \times 10)^2 + (2 \times 10)^2 + (2 \times 10)^2 + (2 \times 9)^2 + (2 \times 10)^2 + (2 \times 9)^2 + (2 \times 10)^2 + (2 \times 8)^2 + (2 \times 10)^2 + (2 \times 8)^2 + (2 \times 7)^2 + (2 \times 10)^2 = 4156$ olarak bulunur. Bireyler Arası Kareler Ortalaması;

$$S_A^2 + 2S_I^2 + (1/(r-1))[N-(1/N)\sum_{i=1}^r n_i^2] S_G^2$$

$B = (1/(r-1))[N-(1/N)\sum_{i=1}^r n_i^2]$ olmak üzere; $S_A^2 + 2S_I^2 + B \times S_G^2 = 276,079$ ve

$B = (1/11)[222-(1/222)(4156)] = 18.48$ olarak hesaplanır.

$$S_A^2 + 2S_I^2 = 3,510.64$$

$$S_A^2 = 165.59 \text{ ve } S_A = (165.59)^{1/2} = 12.86 \text{ olur.}$$

Bu durumda; $S_I^2 = 1672.53$, $S_G^2 = 14749.39$ ve $S_G = 121.45$ olarak elde edilmiş olur.

Diğer yandan, tüm verilerden elde edilen genel ortalama 936.7 olup, buna göre varyasyon katsayısının tahmini;

$$CV_A = 12.9 / 936.7 = \%1.4$$

olarak elde edilir.

$$S_{A+I} = S_A + S_I = (1672.53 + 165.59)^{1/2} = 42.87 \text{ olarak bulunurken,}$$

bireysellik indeksi ise

$II = S_{A+I} / S_G = 0.35$ veya $S_G / S_{A+I} = 2.9$ olarak hesaplanır. İç-içe deney tasarımı için varyans analizi tablosu, Tablo 26' da verilmiştir.

Tablo 26. İç-içe deney tasarımı için varyans analizi tablosu (Fraser ve Harris, 1989).

Varyasyon kaynağı	Serbestlik Derecesi	Varyans bileşenlerinin tahmini için Kareler Ortalaması
Bireyler Arası	11	276079.4
Bireyler İçi	99	3510.64
Tekrarlar arası (numuneler içi)	111	165.59
Toplam	221	

Aynı sayıda numune (k) her bir bireyden toplandığında ve analitik sonuçlar her numune için çift olarak elde edildiğinde B değeri 2k olarak düşünülebilir. Buna karşılık, B değeri ortalama numune sayısının (örnekte 9.25) iki katına yakın olacak ancak eşit olmayacaktır (örnekte 18.48) (Fraser ve Harris, 1989).

Örnekte, $\sigma_G^2 = 0$ ve $\sigma_I^2 = 0$ hipotezleri için yapılan her iki F testi de istatistik olarak önemli bulunmuştur. Bu testlere göre her bir birey kendi içinde farklı bir dağılım göstermekte ve ölçüm değeri açısından birey içi varyans güçlü biyolojik bir bileşen (component) içermektedir. Dahası ölçümler daha fazla analitik değişkenliğe sahiptir.

S_G^2 tahmini, ikinci sıradaki denekler içinde hesaplanan “ortalama kare”nin denekler arası hesaplanan ortalama kareden çıkarılması ve farkın B'ye bölünmesiyle elde edilir. Son olarak, gözlem/numune sayıları (örnekte her hasta için farklıdır) eşit olduğunda, varyans analizi tablosundan S_G^2 değeri;

$$S_G^2 = [(2kr-1)/2k(r-1)] \{ S_T^2 - S_A^2 - [(N-2)/(N-1)] S_I^2 \}$$

eşitliği ile tahmin edilebilir. Eşitlikte S_T^2 değeri, tüm $N = 2kr$ ölçümden elde edilen toplam varyansı temsil etmektedir. Örnekte, $S_T^2 = 15397.32$ olmak üzere, $k = 9.25$ ve $N = 222$ değerleri yerine yazıldığında $S_G = 121.38$ olarak bulunur. İç-içe deney tasarımında ise 121.45 olarak bulunmuştur. Bu durumda, standart İç-içe deney tasarımı, ayrı hesaplamaların sonuçları üzerinde bir kontrol görevi görmüştür ve tüm varyans bileşeni tahminlerini birleştirmiştir. İç-içe varyans analizi ile varyans bileşenleri ayrıntılı incelenebilmektedir (Fraser ve Harris, 1989).

Biyolojik varyasyon parametreleri ile ilgili olarak, Fraser ve Harris (1989)' in önerdiği yöntem ile ilişkili, literatürde önerilen eşitlikler Tablo 27' de özetlenmiştir (Bal ve ark., 2021).

Tablo 27. Literatürde kullanılan bazı eşitlikler (Bal ve ark, 2021).

Değer	Hesaplanma Şekli
CV _I : Bireyler içi biyolojik varyasyon [Within-subject biological variation]	$CV_I = (CV_{TI}^2 - CV_A^2)^{1/2}$
RCV: Referans değişim değeri [Reference change value]	$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$
CV _A : Analitik varyasyon [Analytical variation]	$CV_A = (SD_A / \text{Mean}) \times 100$
CV _G : Bireyler arası biyolojik varyasyon [Between- subject biological variation]	$CV_G = (CV_T^2 - CV_I^2 - CV_A^2)^{1/2}$
II: Bireysellik indeksi [Individuality index]	$II = CV_I / CV_G$
CV _{TI} : Genel varyasyon katsayısı [Total CV]	$SD_A^2 = (\sum d^2 / 2n)$
Z = %95 Güven aralığı [1.96 at 95% confidence interval, CI]	SD: Standard deviation;

Benzer şekilde, biyolojik varyasyon parametrelerinin hesaplanmasına yönelik Matyar ve ark., (2016) tarafından önerilen eşitlikler Tablo 28' de verilmiştir.

Tablo 28. Literatürde kullanılan bazı eşitlikler (Matyar ve ark., 2016)

Değer	Hesaplanma şekli
Analitik varyasyon (CV_A):	Her numunenin çift sonuçlarından hesaplandı
Ortalama ve standart sapma (SD)	İkili sonuçlar üzerinden hesaplandı
Çalışma içi CV_A %	$CV_A = SD/ortalama \times 100$ eşitliği kullanıldı
Ortalama, medyan. SD ve ölçüm sonuçlarındaki varyasyon	Her çalışma katılımcısı için hesaplandı
$CV_A + CV_I$ yani (CV_{A+I}) değeri	ANOVA testi ile tahmin edildi
CV_I değeri	“($CV_A + CV_I$) - CV_A ” olarak hesaplandı
Biyolojik Varyasyon (CV_G) değeri	$(CV_T^2 - CV_A^2 - CV_I^2)^{1/2}$ eşitliği ile hesaplandı
CV_T	Çalışmadaki tüm verilere ait varyasyondan hesaplandı
II ile ifade edilen bireysellik indeksi	CV_I / CV_G oranı ile hesaplandı
RCV	$RCV = 2^{1/2} \times z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ eşitliği ile hesaplandı

4. BULGULAR

4.1.Geliştirilen Algoritmalar

Araştırma kapsamında; birey, gözlem ve tekerrür (tekrar) sayılarının dinamik değişebilirliğini sağlamak amacıyla geliştirilen algoritmalar kullanıcı tarafından girilen verinin analiz edilmesi yoluyla elde edilen sayılara göre işlemleri yapabilmektedir. Bu amaçla girilen gözlemlerin yapısına uygun olan birey, gözlem ve tekrar sayısı birer değişken olarak ele alınmıştır. Verilerin başlangıçta analiz edilmesi ve kullanıcıya bu değerlerin sunulması ile geliştirme süreci başlamıştır. Tüm algoritmanın içerisinde bazı örnekler Tablo 29’ da sunulmuştur.

Tablo 29. Alt grup ortalamalarının hesaplanmasına yönelik VBA algoritması

```
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
Dim fl_ort(1 To 2000) As Double
agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0
For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
        indis_yan = fltek(j - 1) + 3
        For k = 3 To indis_yan - 1
            agectop = agectop + Cells(j, k).Value
        Next k
    Next j
    fl_ort(i) = agectop / flf2gen(i)
    agectop = 0
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
For i = 1 To dolu
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi ort: "
    & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fl_ort(i), andalik))) & "=" & flf2alttop(i) & "/" & flf2gen(i) & vbNewLine
Next i
For i = 1 To dolu
    UserForm1.TextBox9.Text = UserForm1.TextBox9.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi genel ort: "
    & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fl_ort(i), andalik))) & "=" & flf2alttop(i) & "/" & flf2gen(i) & " (y" &
    Trim(CStr(i)) & ") " & vbNewLine
Next i
```

Her bir alt grubun kendine ait indisi, grubun ve alt grupların genişliğini belirten genişlik dizisinden gelen boyut bilgisi ile yeni diziler oluşturulmuş ve bunlar yardımı ile

alt toplamlar, aritmetik ortalamalar, standart sapmalar vb. işlemler yapılarak gereken değişkenlere atanmıştır. Verinin yapısı gereği çok sayıda indis kullanılmakta ve bu nedenle algoritma karmaşık olmaktadır. Örneklerde verilen hesaplama işleminin ardından kullanıcı ara yüzüne ve excel çalışma sayfasına veriler aktarılmaktadır. VBA, yapısı gereği eski nesil bir dil olması nedeniyle, tüm işlemler ayrıntılı ve manuel olarak yazılmak durumundadır. Alt grup varyanslarının hesaplanmasına yönelik algoritma Tablo 30’ da verilmiştir.

Tablo 30. Alt grup varyanslarının hesaplanmasına yönelik algoritma.

```

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
Dim fl_stn(1 To 2000) As Double
For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
        indis_yan = fltek(j - 1) + 3
        For k = 3 To indis_yan - 1
            agectop = agectop + (Cells(j, k).Value - fl_ort(i)) ^ 2
        Next k
    Next j
    fl_stn(i) = Sqr(agectop / (flf2gen(i) - 1))
    agectop = 0
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
For i = 1 To dolu
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi stn: " &
    Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fl_stn(i), andalik))) & vbNewLine

```

Her alt grubun standart sapma değerlerinin hesaplanmasına yönelik verilen bölümde “agectop = agectop + (Cells(j, k).Value - fl_ort(i)) ^ 2” ifadesi, birinci faktör altında *i*. değişkenin aritmetik ortalamasını ifade eden fl_ort(i) değerinin veri matrisinin *i*. satır ve *j*. sütununda yer alan veriyi içeren “Cells(j, k).Value” değerinden çıkartılarak karesinin alınması ve bu işlemin veri grubuna ait tüm gözlemlerden elde edilerek toplanmasıdır.

Literatürde bulunan McDonald, (2014) İç-içe deney tasarımı sonuçları ile karşılaştırma yapmak üzere; Excel makrosunda yer alan veriler Tablo 30’ da verilmiştir.

Tablo 31. Veri seti (McDonald, 2014)

Teknisyen	Fare	Ölçüm 1	Ölçüm 2	Ölçüm 3	Ölçüm 4	Ölçüm 5	Ölçüm 6	Ölçüm 7	Ölçüm 8	Ölçüm 9	Ölçüm 10
1	1	1.119	1.3	1.541	1.508	1.618	1.596	1.262	1.229	1.347	1.021
1	2	1.045	1.142	1.257	0.619	1.482	0.899	0.837	1.29	1.182	0.918
1	3	0.987	0.987	0.871	0.945	1.119	1.291	1.15	1.164	1.151	0.937
2	1	1.388	1.104	1.158	1.319	1.18	0.874	1.387	1.301	1.393	1.083
2	2	1.395	0.971	1.397	1.537	1.373	1.291	1.187	1.137	1.065	0.949
2	3	1.257	1.03	1.194	1.076	1.325	0.949	1.104	1.158	1.294	1.454

(<http://www.biostathandbook.com/nestedanova.html>)

Tablo 31’deki veriler için analiz sonuçları Tablo 32’de verilmiş olup, aynı veri setinin, çalışma kapsamında geliştirilen uygulamaya girilmesi ile elde edilen sonuçlar Tablo 33’de verilmiştir.

Tablo 32. Tablo 31’deki veri seti için varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F	p	Varyans Bileşenleri (%)
Gruplar Arası	0.0384	1	0.0384	0.2677	0.6322	0
Alt Gruplar Arası (Gruplar içi)	0.5740	4	0.1435	3.9818	0.006660	22.97
Alt Gruplar İçi	1.9460	54	0.0360			77.03
Toplam	2.5584	59				100.00
Grup Ort.			1.16042			1.211023
Alt Grup Ort.	1.35402	1.06703	1.06021	1.21872	1.23024	1.18411
Grup Adları	1	1	1	2	2	2
Alt Grup Adları	1	2	3	1	2	3

(<http://www.biostathandbook.com/nested2.xls>)

Tablo 33. Geliştirilen uygulamaya göre varyans analizi tablosu

Varyasyon Kay.	Kar. Top	Sd.	Kar. Ort.	F _{Hesap}	F _{Tablo}	p
A(Bireyler Arası)	0.03841	1	0.03841	0.26768	7.708647	0.632187
B(A) (Bireyler İçi)	0.573975	4	0.143494	3.981787	2.542918	Anlamlı
Hata(Tekrarlar Arası)	1.946028	54	0.036038			
Toplam	2.5584	59				

Ayrıca bireyler için grup ve alt gruplara göre hesaplanan tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 34’te sunulmuştur.

Tablo 34. Geliştirilen uygulamaya göre tanımlayıcı istatistikler.

Kaynak	Min	Ort.	Mak.	St. Sap		Ort. (Birey 1)	Ort. (Birey 2)
Birey 1	0.6191	1.16042	1.6181	0.240922	1.Gün	1.35402	1.21872
Birey 2	0.8738	1.211023	1.5369	0.169862	2.Gün	1.06703	1.23024
					3.Gün	1.06021	1.18411

Tablo 32 ve 33'te verilen sonuçlar incelendiğinde; değerlerin çok küçük ondalık farklılıklar dışında aynı olduğu görülür. Toplam satır sayısı 6, Birey sayısı 2, Tekrarlı ölçüm sayısı 10 ve toplam gözlem adedi 60 olarak hesaplanmıştır. Bu durum, uygulamanın yalnızca iki tekerrür için değil, n adet tekerrür için de güvenilir olduğunu göstermektedir.

Broman (2022) tarafından sunulan çalışmadaki veri seti Tablo 35' te, bu veri setine ilişkin sonuçları ise Tablo 36' da verilmiştir. Bu veriler, tez çalışmasında geliştirilen uygulamaya girilerek, İç-içe deney tasarımına göre varyans analizi tablosu Tablo 37' de verilmiştir.

Tablo 35. Veri Seti (Broman, 2022)

Kişi	Gün	Ölçüm 1	Ölçüm 2
1	1	58.5	59.5
1	2	77.8	80.9
1	3	84	83.6
1	4	70.1	68.3
2	1	69.8	69.8
2	2	56	54.5
2	3	50.7	49.3
2	4	63.8	65.8
3	1	56.6	57.5
3	2	77.8	79.2
3	3	69.9	69.2
3	4	62.1	64.5

(<https://www.biostat.wisc.edu/~kbroman/teaching/labstat/fourth/notes11.pdf>)

Tablo 36. Broman (2022) veri seti için varyans analizi tablosu

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	p
Gruplar Arası	2	665.68	332.84	1.74	0.23
Alt Gruplar Arası (Gruplar içi)	9	1720.68	191.19	146.88	0.001
Alt Gruplar İçi	12	15.62	1.30		
Toplam	23	2401.97			

Tablo 37. Broman (2022) veri seti için geliştirilen uygulamaya göre varyans analizi sonuçları

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F _{Hesap}	F _{Tablo}	p
A(Bireyler Arası)	665.6758	2	332.8379	1.740908	4.256495	0.229531
B(A) (Bireyler içi)	1720.678	9	191.1864	146.8781	2.796375	
Hata(Tekrarlar Arası)	15.62	12	1.301667			
Toplam	2401.973	23				

Tablo 36 ve 37’de verilen sonuçlar incelendiğinde; değerlerin çok küçük ondalık farklılıklar dışında aynı olduğu görülür. Varyans bileşenlerine ilişkin sonuçlar, Şekil 7’de verilirken, geliştirilen uygulamadan elde edilen Biyolojik varyasyon parametreleri Tablo 38’de özetlenmiştir. Şekil 7 ve Tablo 38 incelendiğinde; uygulamadan elde edilen varyans bileşenlerinin değerlerinin, araştırmacının raporladığı değerlerle aynı olduğu görülür.

Within subgroups (error; between measurements on each female)

$$s^2 = MS_{\text{within}} = 1.30 \qquad s = \sqrt{1.30} = 1.14$$

Among subgroups within groups (among females within cages)

$$s_{B|A}^2 = \frac{MS_{\text{subgr}} - MS_{\text{within}}}{n} = \frac{191.19 - 1.30}{2} = 94.94 \qquad s_{B|A} = \sqrt{94.94} = 9.74$$

Among groups (among cages)

$$s_A^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{subgr}}}{nb} = \frac{332.84 - 191.19}{8} = 17.71 \qquad s_A = \sqrt{17.71} = 4.21$$

Şekil 7. Broman (2022) veri seti için varyans bileşenleri.

Tablo 38. Geliştirilen uygulamadan elde edilen Biyolojik varyasyon parametreleri.

Varyans Bileşenleri	Değer	Yüzde %	Bio-Var
Alt Gruplar İçi	1.301667	1.142309	(Analitik Varyans)
Alt Gruplar Arası	94.94236	83.31897	(Biyolojik Varyans)
Gruplar Arası	17.70644	15.53872	(Bireyler Arası)
Toplam	113.9505	100	

“NIST/SEMATECH (2012) e-Handbook of Statistical Methods” adlı kaynakta yer alan İç-içe deney tasarımına ilişkin veri seti Tablo 39’da, bu veri setine ilişkin raporlanan varyans analizi tablosu ise Tablo 40’ da verilmiştir. Bu verilerin geliştirilen uygulamaya girişi düzeni Tablo 41’de ve geliştirilen uygulama ile elde edilen varyans analizi tablosu Tablo 42’de verilmiştir.

Tablo 39. NIST/Sematech veri seti (2012)

Makine (Machine)					
Operatör	1	2	3	4	5
Gündüz	0.125	0.118	0.123	0.126	0.118
	0.127	0.122	0.125	0.128	0.129
	0.125	0.120	0.125	0.126	0.127
	0.126	0.124	0.124	0.127	0.120
	0.128	0.119	0.126	0.129	0.121
Gece	0.124	0.116	0.122	0.126	0.125
	0.128	0.125	0.121	0.129	0.123
	0.127	0.119	0.124	0.125	0.114
	0.126	0.125	0.126	0.130	0.124
	0.129	0.120	0.125	0.124	0.117

(<https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/ppc/section2/ppc233.htm>)

Tablo 40. Raporlanan varyans analizi tablosu.

Varyasyon Kay.	Kar. Top.	Sd.	Kar. Ort.	F ₀
Machine	3.03e-4	4	7.58e-5	20.38
Operator(Machine)	1.86e-5	5	3.72e-6	0.428
Residuals	3.46e-4	40	8.70e-6	
Corrected Total	6.68e-4	49		

Tablo 41. Veri setinin uygulamaya girişi (NIST/Sematech, 2012).

Grup	Alt grup	Ölçüm 1	Ölçüm 2	Ölçüm 3	Ölçüm 4	Ölçüm 5
1	1	0,125	0,127	0,125	0,126	0,128
1	2	0,124	0,128	0,127	0,126	0,129
2	1	0,118	0,122	0,12	0,124	0,119
2	2	0,116	0,125	0,119	0,125	0,12
3	1	0,123	0,125	0,125	0,124	0,126
3	2	0,122	0,121	0,124	0,126	0,125
4	1	0,126	0,128	0,126	0,127	0,129
4	2	0,126	0,129	0,125	0,13	0,124
5	1	0,118	0,129	0,127	0,12	0,121
5	2	0,125	0,123	0,114	0,124	0,117

Tablo 40 ve 42 birlikte incelendiğinde; geliştirilen uygulama ile elde edilen sonuçların, literatürde verilen sonuçlar ile küçük ondalık farklılıklar dışında aynı olduğu görülür.

Tablo 42. “NIST/Sematech, 2012” veri seti için geliştirilen uygulamaya göre varyans analizi tablosu.

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F_{Hesap}	F_{Tablo}	p
A (Bireyler Arası)	0.000303	4	7.58E-05	20.38441	5.192168	0,001
B (A) (Bireyler İçi)	1.86E-05	5	3.72E-06	0.430058	2.449466	0,8249
Hata (Tekrarlar Arası)	0.000346	40	8.65E-06			
Total	0.0007	49				

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tasarım ve geliştirme araştırması sonucunda geleneksel araştırma yöntemlerinin aksine, tasarım ve ürünler ortaya çıkmaktadır (Büyüköztürk ve ark., 2018). Diğer yandan Tasarım ve geliştirme araştırmasında, geliştirilen ürünün denenerek uygulanabilirliğinin, ortaya konulması gerekmektedir (Richey ve Klein, 2014). Araştırma sonucunda, İç-içe deney tasarımlarında, sabit etkili ve dengeli model için kullanılabilen bir veri analizi uygulaması geliştirilmiştir. Uygulama, basit bir Excel çalışma dosyası içerisinde Visual Basic for Application (VBA) dili ile hazırlanmış ve kurulum gerektirmeyen bir makro yazılımıdır. Excel dosyası açıldıktan sonra veri girişi yapılabilmekte ve veri girişi şablonuna uygun olarak girilen veriler kullanılarak analizler gerçekleştirilebilmektedir.



Şekil 8. Uygulama giriş ekranı

Şekilde 8’de görülen ekran görüntüsünde çalışma sayfasının “Nested” sekmesinde yer alan mavi “Open” butonu tıklanarak kullanıcı arayüzüne erişilebilir. Şekil 9’da görüldüğü üzere; harici kullanıcı ara yüzünde; “Kullanıcı”, “Giriş”, “Ortalamalar”, “Anova Tablosu”, “LOG” ve “Varyans Bileşenleri” sekmeleri yer almaktadır. Açılan “Giriş” ara yüzünde, ilk olarak girilen verilerden yapılan okuma sonucunun kontrolü sağlanır. Uygulama açıldığında “Data” isimli çalışma sayfasında yer alan verilerin adet ve tekrar bilgileri hesaplanarak, veriye ilişkin özet bilgilerin kontrol edilebilmesi için “Veriyi Kontrol Et” butonuna basılır. İki yönlü İç-içe varyans analizine yönelik girilen herhangi bir veri seti algoritma tarafından alt gruplara ayrılarak gerekli grup genişlikleri elde edilebilir.

Buna göre Şekil 9’ daki veriler, Excel “Data” sayfasına girildiğinde; algoritma, birinci sütunda (kolonda) yer alan farklı değerlerin sayılarına bakarak, birey sayısını üç olarak tespit etmiş ve ölçüm adetlerinin yer aldığı sütunda 13 ölçüm satırı olduğunu varsaymıştır (Şekil 10). Sağdaki veri sütunlarının iki olması nedeniyle, iki tekrarlı ölçüm yapıldığı varsayılarak analiz yapılacağını bildirmiştir. Son olarak analiz sonuçlarını raporlamada, sonuçların ondalık basamak sayısının girilmesi istenmiştir.

	A	B	C	D
1	kişi	gün	ö1	ö2
2	1	1	58,5	59,5
3	1	2	77,8	80,9
4	1	3	84	83,6
5	1	4	70,1	68,3
6	2	1	69,8	69,8
7	2	2	56	54,5
8	2	3	50,7	49,3
9	2	4	63,8	65,8
10	3	1	56,6	57,5
11	3	2	77,8	79,2
12	3	3	69,9	69,2
13	3	4	62,1	64,5
14	3	5	62,1	64,5

Şekil 9. Veri girişinin yapıldığı ekran

Şekil 10. Kullanıcı ara yüzü açılış ve kontrol ekranı.

Veri kontrolü sonuçlarında herhangi bir hata olmadığında, analiz sürecini başlatmak için “Run Nested Anova” butonuna tıklanır. Böylece İç-içe deney tasarımı için varyans analizi tablosu ve biyolojik varyasyon parametreleri hesaplanabilir. Uygulama ile grup ve alt gruplara ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulabilir, grafikler çizilebilir ve sonuç sayfasında tüm bulgular raporlanabilir.

Ayrıca, uygulamanın kullanıcı ara yüzünde, hesaplama eşitlikleri ve diğer ayrıntılar harici bir pencerede kullanıcıya sunulabilmektedir. Böylece bu alt hesaplama adımlarından elde edilen sonuçlar kullanılarak, veri hakkında ayrıntı bilgilere erişilebilir.

Nested ANOVA for Biological Variation | 2022

Kullanici | Giriş | Ortalamalar | ANOVA Tablosu | LOG | Varyans Bileşenleri

Source	Sum of Squares	DoF	Mean Square	F ₀
A	$SSA = JK \sum (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2$	I - 1	MSA = SSA/(I - 1)	MSA/MSB
B within A	$SSB = K \sum \sum (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..})^2$	I(J - 1)	MSB = SSB/(I(J - 1))	MSB/MSE
Residuals	$SSE = \sum \sum \sum (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2$	IJ(K - 1)	MSE = SSE/(IJ(K - 1))	
Corr. Total	$SST = \sum \sum \sum (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2$	IJK - 1		

Source	Sum Of Squares	DoF	Mean Square	F0
A	663,081927219	2	331,540963609	1,711148256
B(A)	1743,7815	9	193,7535	125,677945946
Error	18,5	12	1,541666667	
Total	2425,3662	25		

Şekil 11. Geliştirilen uygulamada İç-içe varyans analizi tablosu

Analiz sonuçlarının yer aldığı sonuç çalışma sayfasında, hesaplanan tüm değerler ayrıntılı şekilde sunulmaktadır. Alınan her bir tekrarlı numuneye ilişkin maksimum, minimum, aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, “Tablo 1” başlığı ile Şekil 12’deki gibi görüntülenebilir.

Tablo 1: Tekrar / Betimsel				
Kaynak	Min	Art. Ort.	Max	Stn. Sap
Birey 1 Gozlem 1	58,5	59	59,5	0,707107
Birey 1 Gozlem 2	77,8	79,35	80,9	2,192031
Birey 1 Gozlem 3	83,6	83,8	84	0,282843
Birey 1 Gozlem 4	68,3	69,2	70,1	1,272792
Birey 2 Gozlem 1	69,8	69,8	69,8	0
Birey 2 Gozlem 2	54,5	55,25	56	1,06066
Birey 2 Gozlem 3	49,3	50	50,7	0,989949
Birey 2 Gozlem 4	63,8	64,8	65,8	1,414214
Birey 3 Gozlem 1	56,6	57,05	57,5	0,636396
Birey 3 Gozlem 2	77,8	78,5	79,2	0,989949
Birey 3 Gozlem 3	69,2	69,55	69,9	0,494975
Birey 3 Gozlem 4	62,1	63,3	64,5	1,697056
Birey 3 Gozlem 5	62,1	63,3	64,5	1,697056

Şekil 12. Tekrarlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Şekilde 13’te görüldüğü üzere uygulama, sonuçları kontrol edebilmek amacıyla; kendi ara yüzünde elde ettiği analiz sonuçları ile birlikte, İç-içe deney tasarımına ait eşitliklerin yer aldığı Varyans analizi tablosunu yeni bir sekmeye yönlendirmekte ve böylece tüm parametreleri eşitlikleri ile birlikte ayrıntılı inceleyebilme imkânı

sunmaktadır. Ayrıca kareler toplamları ve kareler ortalamalarına yönelik ayrıntılı bilgiler elde edilmesi amacıyla “Ortalamalar” sekmesine geçiş yapılabilir. Bu aşamada test sonuçlarının önemliliğine (anlamlılığına) ilişkin herhangi bir bilgi verilmemektedir. Elde edilen bulgular, Excel çalışma sayfasına aktarılarak, test sonuçlarının önemliliğine (anlamlılığına) ilişkin sonuçları elde edilmektedir.

“Ortalamalar” sekmesinde yer alan ara yüz, Şekil 13’te sunulmuştur. Şekil 13’te görüldüğü üzere tüm $y_{...}$, $y_{i..}$ ve $y_{ij.}$ değerlerine ilişkin ortalamalar, ayrıntılı şekilde raporlanmaktadır. Benzer şekilde hesaplamalarda kullanılan eşitlikler de kullanıcıya sunulmaktadır.

The screenshot displays the 'Ortalamalar' (Means) tab of the 'Nested ANOVA for Biological Variation | 2022' software. The interface includes a navigation bar with tabs for 'Kullanici', 'Giris', 'Ortalamalar', 'ANOVA Tablosu', 'LOG', and 'Varyans Bilesenleri'. The main content area is divided into three sections, each showing a mathematical formula and its corresponding numerical results.

Section 1: Overall Mean

$$\bar{y}_{i..} = \frac{1}{JK} \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K y_{ijk}$$

Results:

- 1.Kisi genel ort: 72,8375=582,7/8 (y1)
- 2.Kisi genel ort: 59,9625=479,7/8 (y2)
- 3.Kisi genel ort: 66,34=663,4/10 (y3)

Section 2: Individual Mean

$$\bar{y}_{ij.} = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K y_{ijk}$$

Results:

- 1. kisi 1. grup ort:59 (y1,1)
- 1. kisi 2. grup ort:79,35 (y1,2)
- 1. kisi 3. grup ort:83,8 (y1,3)
- 1. kisi 4. grup ort:69,2 (y1,4)
- 2. kisi 1. grup ort:69,8 (y2,1)
- 2. kisi 2. grup ort:55,25 (y2,2)

Section 3: Overall Mean

$$\bar{y}_{...} = \frac{1}{IJK} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K y_{ijk}$$

Result:

- y_ort=66,376923077=1725,8/26

Şekil 13. Ortalama hesaplamalarının yapıldığı ara yüz.

Bu çalışmanın temelini oluşturan varyans bileşenlerine yönelik ayrıntılı bilgiler “Varyans Bileşenleri” sekmesinde yer almaktadır. Sekmeye ilişkin ekran görüntüsü Şekil 14’te verilmiştir.

Nested ANOVA for Biological Variation | 2022

Kullanici | Giriş | Ortalamalar | ANOVA Tablosu | LOG | Varyans Bileşenleri

Varyans Bileşenleri

Alt Gruplar İçi (Sa2): Analitik Varıans:	1,541666667 %1,413637266	CVA:	%1,870587916
Alt Gruplar Arası (SI2): Biyolojik Varyans (Birey içi):	96,105916667 %88,124695333	CVI:	%14,769233137
Gruplar Arası (SG2): Bireyler arası varyans:	11,409153038 %10,461667401	CVG:	%5,088732081
Toplam (ST2):	109,056736371 %100	CVT:	%15,732912661
Bireysellik İndeksi:		RCV:	%41,265271062
S(IA)/SG:	2,925526571	OK / Close	
SG/S(IA):	0,341818806		

Şekil 14. Varyans bileşenleri ara yüzü.

Şekil 14'te görüldüğü üzere, uygulama ile biyolojik varyasyon parametrelerinin hesaplanmasında kullanılan eşitlikler ve elde edilen sonuçlar, varyasyon katsayıları ile birlikte raporlanabilmektedir.

Nested ANOVA for Biological Variation | 2022

Kullanici | Giriş | Ortalamalar | ANOVA Tablosu | LOG | Varyans Bileşenleri

```

y(3, 3) için 69,55-66,34^2
y(4, 3) için 63,3-66,34^2
y(5, 3) için 63,3-66,34^2
SSba_total1743,7815
SD-SSba_total9

y(1) için =72,8375-66,376923077^2
y(2) için =59,9625-66,376923077^2
y(3) için =66,34-66,376923077^2
SSa_total663,081927219
SD-SSa_total2

MSS_A: 331,540963609
MSS_B(A): 193,7535
MSS_Hata: 1,541666667

F(A): 1,711148256
F(B(A)): 125,677945946

```

Şekil 15. Tüm işlemlerin dökümünün görülebileceği Log ekranı.

Uygulamanın tüm hesaplama süreçlerinin ayrıntılı incelenebileceği ve LOG kayıtlarının görüntülenebileceği pencere Şekil 15' de sunulmuştur. Elde edilen tüm hesaplama değerleri bu bölümde "text" formatında işlenmektedir. Diğer yandan, yardımcı

ara yüz haricinde; hesaplanan tüm tablolar ve çizilen grafikler, Excel çalışma sayfası olarak kaydedilebilmektedir. Ayrıca, yapılan her analiz için bir önceki analizden ayırt edilmesi amacıyla, saat etiketleri ile yeni sayfalar açılarak kayıtlar yapılabilmektedir.

Tablo 2: Birey / Betimsel					Tablo 3: Gün / Betimsel			
Kaynak	Min	Art. Ort.	Max	Stn. Sap	Ort.	Birey1	Birey2	Birey3
Birey 1	58,5	72,8375	84	10,29285	1.Gün	59	69,8	57,05
Birey 2	49,3	59,9625	69,8	8,344192	2.Gün	79,35	55,25	78,5
Birey 3	56,6	66,34	79,2	7,697792	3.Gün	83,8	50	69,55
					4.Gün	69,2	64,8	63,3
					5.Gün			63,3
Tablo 4: Tüm Veri/ Betimsel								
Kaynak	Min	Art. Ort.	Max	Stn. Sap				
Total	49,3	66,37692	84	1,629441				

Şekil 16. Diğer tanımlayıcı istatistikler.

Şekil 12’deki tanımlayıcı istatistiklere ek olarak, Şekil 16’deki gibi birey ve günler için tanımlayıcı istatistikler de raporlanabilmektedir.

Tablo 5: NESTED ANOVA Tablosu							
Kaynak	Kar. Top	Sd	Kar. Ort.	FHesap	FTablo	p	
A (Bireyler Arası)	663,0819	2	331,541	1,711148	4,256495	0,234522	
B(A) (Bireyler İçi)	1743,782	9	193,7535	125,6779	2,796375	Anlamlı	
Error(Tekrarlar Arası)	18,5	12	1,541667				
Total	2425,366	25					

Şekil 17. Nested Anova sonuçlarının sunulduğu rapor ekranı.

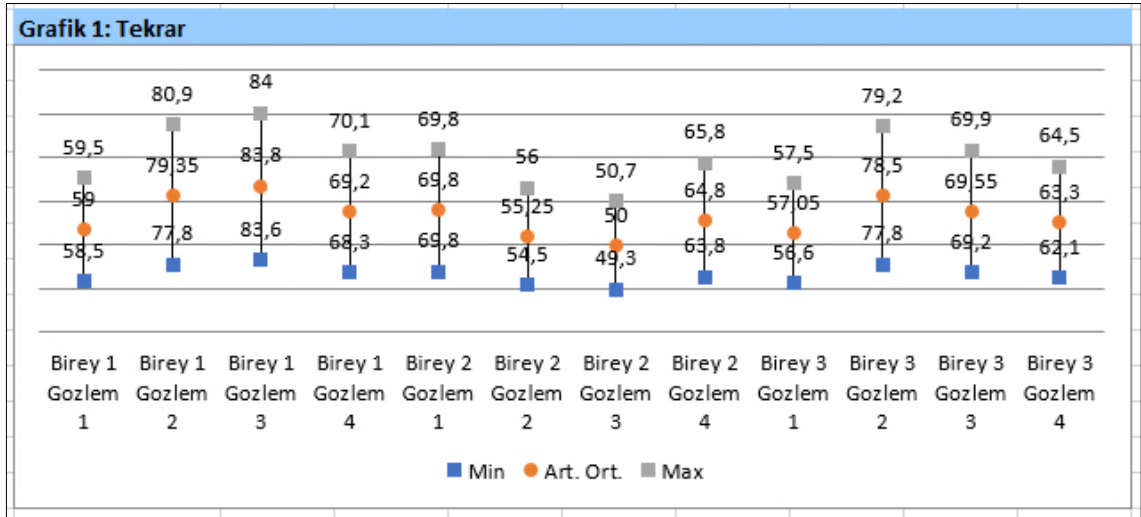
Şekil 9’deki veriler için İç-içe deney tasarımı varyans analizi tablosu Şekil 17’de verilmiştir. Şekil 17’deki varyans analizi tablosuna dayalı olarak, varyans bileşenleri ile diğer biyolojik varyasyon parametreleri hesaplanabilmektedir. Biyolojik varyasyona ilişkin sonuçlar, Şekil 18’deki gibi raporlanmaktadır.

Tablo 6: Biyolojik Varyasyon Parametreleri				Tablo 7: Parametreler	
Varyans Bileşenleri	Deger	Yüzde %	Bio-Var	ifade	Deger
Alt Gruplar İçi	1,541667	1,413637	(Analitik Varyans)	CVA	1,870588
Alt Gruplar Arası	96,10592	88,1247	(Biyolojik Varyans)	CVI	14,76923
Gruplar Arası	11,40915	10,46167	(Bireyler Arası)	CVG	5,088732
Toplam	109,0567	100		CVT	15,73291
				RCV	41,26527
				II	0,341819

Şekil 18. Biyolojik varyasyon parametrelerinin sunulduğu rapor ekranı.

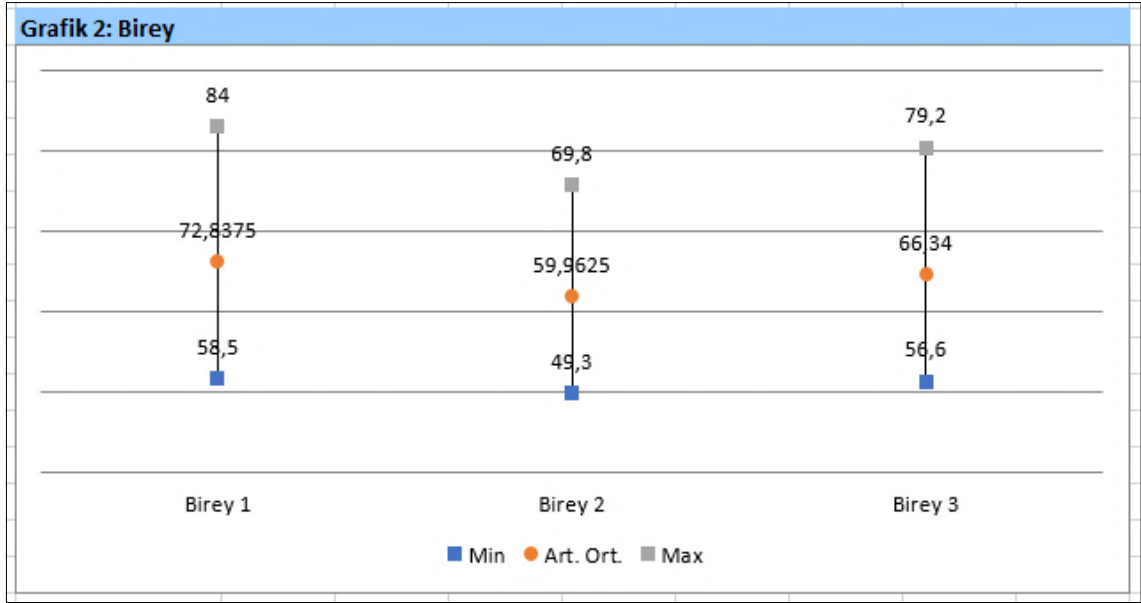
Şekil 18’ de görüldüğü üzere raporda; varyans bileşenleri, değerleri ve bu bileşenlerin biyolojik varyasyondaki karşılıkları yer almaktadır. Ayrıca biyolojik varyasyonda kullanılan varyasyon katsayıları, referans değişim değeri ve bireysellik indeksine yönelik değerler de raporlanmaktadır.

Geliştirilen uygulama, tabloların yanı sıra, bireyler arası değişimlerin daha anlaşılır hale getirilebilmesi ve sonuçların görselleştirilebilmesi için grafikler de sunmaktadır. Şekil 19’ da görüldüğü üzere, grafiklerde, ortalama ile birlikte minimum ve maksimum değerler yer almaktadır. Şekil 20’de her bireyin tekrarlı ölçümlerindeki değişimler yer almaktadır.



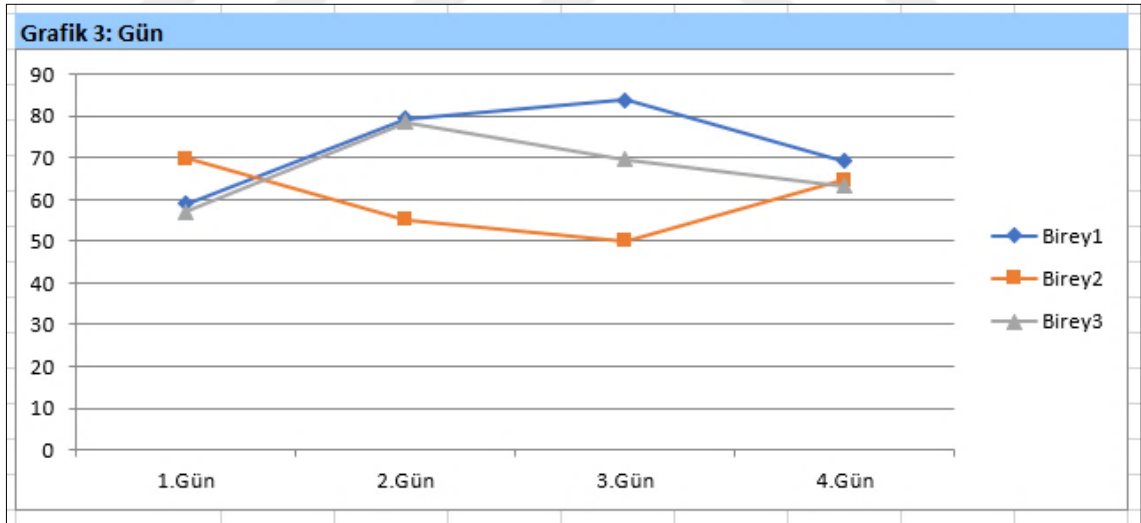
Şekil 19. Tekrarlara yönelik değişim grafiği.

Tekrarlı ölçüm sayısı, 2 olduğunda minimum ve maksimum değerler ölçümlerin kendi değerleri olacaktır.



Şekil 20. Bireylere yönelik değişim grafiği.

Araştırmaya katılan her bir bireye ait ölçüm değerlerine ilişkin ortalama ile birlikte minimum ve maksimum değerlerin yer aldığı grafik Şekil 20’ de, bireylerin günlere göre hesaplanan aritmetik ortalamaları ise Şekil 21’ de sunulmuştur.



Şekil 21. Günlere göre değişim grafiği.

Biyolojik varyasyonun hesaplanmasına yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde; araştırmacıların genel olarak Microsoft Excel programı üzerinden XLSTAT, Analyse-it gibi çeşitli ücretli eklenti araçları ile çalıştıkları gözlenmiştir (Ercan ve ark., 2020; Bal ve ark., 2021). Ayrıca, MINITAB, SPSS, SAS ve R gibi çeşitli istatistik

paket programlarda da İç-içe deney tasarımı ile varyans analizi yapılabilmektedir. Diğer yandan RealStatistics, gibi İç-içe deney tasarımına yönelik analiz imkânı sunan çeşitli internet sayfaları da bulunmaktadır. Benzer bir çalışma Korkmaz ve ark., (2020) tarafından gerçekleştirilmiş ve online olarak kullanıma sunulmuştur. Ancak biyolojik varyasyon parametrelerinin elde edilebilmesi amacıyla ek hesaplamalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, biyolojik varyasyonun genel sürecine uygun veri girişinden başlamak üzere, İç-içe deney tasarımı için varyans analizi yapabilen ve bu analiz sonuçlarından biyolojik varyasyon parametrelerinin elde edilmesine yönelik uygulamaların geliştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, çalışmada biyolojik varyasyonun hesaplanması amacıyla toplanan veriler ile gerçekleştirilen İç-içe deney tasarımına yönelik, analiz yapabilen ve bu analizin bulgularından yararlanarak çeşitli işlemler ile biyolojik varyasyon parametrelerinin hesaplanmasını kapsayan bu sürece yönelik kolaylaştırıcı bir uygulama (yazılım) sunulmuştur. Ayrıca geliştirilen uygulama (yazılım), mevcut veriler ile test edilerek etkililiği incelenmiş ve yeterince etkin olduğu gözlenmiştir.

Geliştirilen bu uygulama (yazılım), sabit etkili ve dengeli modeller için geçerlidir. Dengeli bir tasarımda, diğer bir ifade ile her alt grupta eşit deney ünitesi olduğunda; grup ve alt grup ortalamalarını karşılaştırmada; tek yönlü varyans analizi ile İç-içe deney tasarımı eşdeğer sonuçlar verir. Dengesiz deneme desenlerinde, diğer bir ifade ile alt grup gözlem sayılarının farklı olması durumunda ise Satterthwaite yaklaşımı olarak bilinen bir düzeltme kullanılabilir, ancak bu düzeltme, yanlış pozitifliğe yol açabileceği endişesi ile önerilmemektedir (McDonald, 2014). Bu nedenle McDonald (2014), İç-içe deney tasarımında, gözlem sayılarının dengesiz olması durumunda, F istatistiklerine karşılık gelen p değerlerinin, gerçek olasılıkların iyi bir tahmini olmayacağını vurgulayarak, mümkün olduğunca deneylerin her alt grupta eşit örneklem olacak şekilde (dengeli) planlanmasının önemine dikkat çekmiştir. Bu bağlamda, literatürde de İç-içe deney tasarımlarının birçoğunun, dengeli yapıda olduğu görülmektedir. Bu nedenle geliştirilen bu uygulamanın (yazılımın); İç-içe deney tasarımı analiz sonuçlarını ayrıntılı olarak sunabilmesi, biyolojik varyasyona ilişkin gerekli parametreleri hesaplayabilmesi ve kısıtlı da olsa grafiksel sonuçlar verebilmesi açısından, büyük ölçüde araştırmacıların ihtiyacını karşılayabilecek nitelikte olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ageel, M.I. ve Sahai, H. The Analysis of Variance: Fixed, Random and Mixed Models, Birchauser, Boston; 1996.
- Akbay, H. İ. Klinik biyokimyada varyasyon: Biyolojik varyasyon. Tıpta Uzmanlık Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı; 2018.
- Bal, C., Erdogan, S., Gök, G., Nural, C., Özbek, B., Ercan, M., Serdar, M. ve Erel, Ö. Biological variation and reference change value data for serum copper, zinc and selenium in Turkish adult population. Turkish Journal of Biochemistry. 2021;46(5), 587-92.
- Wikipedia, Biyolojik Ritimler [Internet]. 2012 [Erişim Tarihi: 25.03.2021]. Erişim adresi: https://tr.wikipedia.org/wiki/Biyolojik_saat
- Broman, K. Nested ANOVA: Example [Erişim Tarihi 10 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://www.biostat.wisc.edu/~kbroman/teaching/labstat/fourth/notes11.pdf>
- Büyüköztürk, Ş. Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı. Ankara: Pegem Akademi Yayınları; 2017.
- Büyüköztürk, Ş., Çakmak, E. K., Akgün, Ö. E., Karadeniz, Ş. ve Demirel, F. Bilimsel Araştırma Yöntemleri. Ankara: Pegem Akademi Yayınları; 2018.
- Calinski, T. ve Kageyama, S. Block designs: Their combinatorial and statistical properties. Handbook of Statistics; 1996; 13,809-73.
- Çokluk E. Klinik Biyokimyada Biyolojik Varyasyon: Referans Değişim Değeri ve Bireysellik İndeksi. Turk J Clin Lab. 2019; 10,526-32.
- David, H.A. Order Statistics. New York: John Willey; 1981.
- Efe, E., Bek Y. ve Şahin, M. SPSS’te çözümleri ile istatistik yöntemleri. Kahramanmaraş: K.S.Ü. Yayınları; 2000.
- Ercan, M., Akbulut, E. D. ve Kirit, A. Determination of biological variation components and quality specifications for serum thyrotropin. Pamukkale Tıp Dergisi, 2020;13(2),284-89.
- Federer, W.T. Construction of classes of experimental designs using transversa in Latin squares and Hedayat’s sum composition method. Statistical Papers in Honor of George W. Snedecor, Iowa State Univ. Pres:1972,19, 91-114.
- Fraser CG. Changes in serial results. In: Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press; 2001:67-90.
- Fraser, G. G., ve Harris, E. K. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. Critical reviews in clinical laboratory sciences;1989,27(5), 409-37.
- Gedik, İ. İç-İçe Tasarımlarda Dayanımlı Analiz ve Uygulamaları [Yüksek Lisans Tezi], Ankara: Ankara Üniversitesi; 2010.
- Harvey, R. A. ve Ferrier, D. R. Biochemistry. Lippincott: Williams & Wilkins; 2011
- İSO [İnternet] International Organization for Standardization [Erişim Tarihi 03.05.2022] Erişim Adresi: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5725:-4:ed-2:v1:en>

- Kageyama, S. ve Miao, Y. Nested designs with block size five and subblock size two. *Journal of statistical planning and inference*; 1997,64(1), 125-39.
- Korkmaz, S., Zarasız, G., Göksülük, D., Senes, M., Sönmez, C. ve Yucel, D. BioVar: an online biological variation analysis tool. *Turkish Journal of Biochemistry*; 2020, 45(5), 479-89.
- Matyar, S., Goruroglu Öztürk, O., Ziyanoğlu Karacor, E., Yuzbasioglu Ariyurek, S., Şahin, G., Kibar, F., Yaman, A. ve İnal, T. Biological variation and reference change value data for serum neuron specific enolase in a Turkish population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*; 2016, 30(6), 1081-85.
- McDonald, JH. *Handbook of Biological Statistics* (3. baskı). Sparky House Yayıncılık, Baltimore, Maryland; 2014, 165 -72.
- Mercan, H.. Sağlıklı bireylerde kreatinin ölçümünün referans değişim değeri (RCV) ve biyolojik varyasyonunun hesaplanması. [Tıpta Uzmanlık Tezi] İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2020.
- Montgomery, D.C. *Design and Analysis of Experiments*. 6th Edition, New York, John Wiley & Sons; 2005.
- Morgan, D. L *Focus groups as qualitative research* (Vol. 16). London:Sage publications; 1996.
- Öztürk, F. İstatistik Deney Tasarımı [İnternet]. 2007 [Erişim Tarihi: 26.05.2022] Erişim Adresi: <http://80.251.40.59/science.ankara.edu.tr/ozturk/ist306.html>
- Pedlar, C. R., Newell, J. ve Lewis, N. A. Blood biomarker profiling and monitoring for high-performance physiology and nutrition: current perspectives, limitations and recommendations. *Sports Medicine*; 2019, 49(2),185-98.
- Preece, D. A. Nested balanced incomplete block designs. *Biometrika*; 1967, 54(3-4) 479-86.
- Reinberg A. ve Ashkenazi I. Concepts in human biological rhythms, *Dialogues in Clinical Neuroscience*; 2003, 5:4,327-42.
- Richey, R. C. ve Klein, J. D. *Design and development research: Methods, strategies, and issues*: Routledge; 2014.
- Richey, R. C. ve Klein, J. D. *Research on design and development*. *Handbook of research for educational communications and technology*; 2008,748-57.
- Searle, S. R. A biometrics invited paper. *Topics in variance component estimation*. *Biometrics*; 1971, 27(1), 1-76.
- Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı Test Rehberi Doküman No: BL.RH.03 [İnternet]. 2018 [Erişim Tarihi: 09.11.2022] Erişim Adresi: <https://sultanabdulhamidhaneah.saglik.gov.tr/TR-322722/tibbi-biyokimya-laboratuvari-test-rehberi.html>

EKLER

Ek-1. Geliştirilen Algoritmalar.

```
Sub nested_bio()

Range("A1:010000").Sort Key:=Range("B1"), Order:=xlAscending, Header:=xlYes
Range("A1:010000").Sort Key:=Range("A1"), Order:=xlAscending, Header:=xlYes

Dim ondalik As Integer
ondalik = CInt(UserForm1.ond.Text)

Dim ws As Worksheet
Dim check As Boolean
Dim veri As String
veri = ActiveSheet.Name

For Each ws In Worksheets
If ws.Name Like "Results" Then check = True: Exit For
Next
If check = True Then

ws.Name = "Results" & Format(DateTime.Now, "-hh/mm/ss")
Else
'yoksa buraya oluşturabilirsin
End If

Worksheets.Add.Name = "Results"
Sheets(veri).Activate
Dim fln As Long 'toplam satir sayisi fln
fln = Application.WorksheetFunction.CountA(Range("A:A")) - 1
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "Toplam girdi satiri: " & Trim(CStr(fln)) & vbNewLine
Dim fl(1 To 10000) As String ' birinci satirdaki tüm elemanlar / tekarli Fl asagi dogru tum degerler
For i = 1 To fln
fl(i) = ""
Next i

For i = 1 To fln ' fl i kullanirken 2 den baslat
fl(i) = ActiveSheet.Cells(i, 1)
Next i

'her elemanin kaç kez tekrarlanacagini bulmak için yeni bir dizi
Dim flk(1 To 10000) As
flk(1) = fl(2)
For j = 2 To fln
If fl(j) <> fl(j + 1) Then
```

```

    flk(j) = fl(j + 1)
    End If
Next j
Dim flgen(1 To 10000) As Double 'her grubun eleman sayisini tespit etme
Dim dolu As Integer
Dim bas As Integer
dolu = 0
bas = 0
For i = 1 To fln
If flk(i) <> "" Then
dolu = dolu + 1
End If
Next i

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "Toplam Birey Adedi: " & Trim(CStr(dolu)) & vbNewLine
Dim indis As Integer
For i = 2 To fln
If flk(i) = "" Then
bas = bas + 1
Else
indis = indis + 1
flgen(indis) = bas + 1
bas = 0
End If
If i = fln Then
indis = indis + 1
flgen(indis) = bas + 1
bas = 0
End If
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

Dim fltek(1 To 10000) As Double
Dim yatay_sabit_n As Integer

Dim gecici_tek As Integer
For j = 1 To fln
For i = 3 To 200
If Cells(j + 1, i) <> "" Then
gecici_tek = gecici_tek + 1
End If
Next i
fltek(j) = gecici_tek
gecici_tek = 0
Next j
fltek(fln) = fltek(fln)
For i = 2 To fln + 1

```

```

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".girdi için tekrar adedi: " &
Trim(CStr(fltek(i - 1))) & vbNewLine
Next i

Dim flf2gen(1 To 10000) As Double
Dim indis_sira As Integer
Dim indis_yan As Integer
Dim grup_indis As Integer
Dim gectop As Double
gectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0
grup_indis = 0

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
    grup_indis = grup_indis + fltek(j - 1)
  Next j
flf2gen(i) = grup_indis
grup_indis = 0
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
For i = 1 To dolu
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi için ölçülen gün adedi: " &
Trim(CStr(flgen(i))) & " ölçüm adedi: " & Trim(CStr(flf2gen(i))) & vbNewLine
Next i

yatay_sabit_n = fltek(2)
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & "Tekrarli ölçüm sayısı: " & yatay_sabit_n & vbNewLine

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

gectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
indis_yan = fltek(j - 1) + 3
For k = 3 To indis_yan - 1
gectop = gectop + Cells(j, k).Value ' kontrol ettim ' tüm satıların toplamı
Next k
'Cells(j, 15).Value = gectop
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(j)) & ".satir top: " & gectop & vbNewLine
gectop = 0

```

```

Next j
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
Dim flf2alttop(1 To 10000) As Double

agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0
grup_indis = 0

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

    grup_indis = grup_indis + fltek(j - 1)
    indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    For k = 3 To indis_yan - 1

      agectop = agectop + Cells(j, k).Value

    Next k
  Next j
  flf2alttop(i) = agectop
  agectop = 0
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
For i = 1 To dolu
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi tüm toplamlari: " &
Trim(CStr(flf2alttop(i))) & vbNewLine
Next i
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
Dim fl_ort(1 To 2000) As Double

agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

    indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    For k = 3 To indis_yan -

      agectop = agectop + Cells(j, k).Value

    Next k
  Next j
Next i

```

```

    Next j
    fl_ort(i) = agectop / flf2gen(i)
    agectop = 0
    Next i
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
    For i = 1 To dolu
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi ort: " &
    Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fl_ort(i), ondalik))) & "=" & flf2alttop(i) & "/" & flf2gen(i) & vbNewLine
    Next i

    For i = 1 To dolu
    UserForm1.TextBox9.Text = UserForm1.TextBox9.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi genel ort: " &
    Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fl_ort(i), ondalik))) & "=" & flf2alttop(i) & "/" & flf2gen(i) & " (y" &
    Trim(CStr(i)) & ") " & vbNewLine
    Next i
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
    Dim fl_stn(1 To 2000) As Double

    agectop = 0
    indis_sira = 2
    indis_yan = 0

    For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
        For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

            indis_yan = fltek(j - 1) +
            For k = 3 To indis_yan - 1

                agectop = agectop + (Cells(j, k).Value - fl_ort(i)) ^ 2
            Next k
        Next j
    fl_stn(i) = Sqr(agectop / (flf2gen(i) - 1))
    agectop = 0
    Next i
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
    For i = 1 To dolu
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi stn: " &
    Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fl_stn(i), ondalik))) & vbNewLine
    Next i

    Dim top As Double
    Dim bykn As Double
    Dim CF As Double
    Dim y_ort As Double
    top = 0
    bykn = 0

```

```

y_ort = 0

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

For i = 1 To dolu
top = top + flf2alttop(i)
bykn = bykn + flf2gen(i)
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi top: " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(flf2alttop(i), andalik))) & vbNewLine
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi n: " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(flf2gen(i), andalik))) & vbNewLine
Next i

y_ort = (top) / bykn

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "top: " & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(top,
andalik)))
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "N: " & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(bykn,
andalik)))
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "y_ort: " & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(y_ort,
andalik)))

UserForm1.TextBox1.Text = "y_ort=" & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(y_ort, andalik))) & "=" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(top, andalik))) & "/" & bykn & vbNewLine

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
Dim f2_ort(1 To 200, 1 To 200) As Double
agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0
Dim yi_ort(1 To 200) As Double

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

indis_yan = fltek(j - 1) + 3
For k = 3 To indis_yan - 1

agectop = agectop + Cells(j, k).Value 'kontrol ettim ' tüm satirlarin toplami

Next k
f2_ort(i, j) = agectop / fltek(j - 1) ' kendi genisligine bol
agectop = 0
Next j

```

```

Next i

indis_sira = 2
indis_yan = 0
Dim gec_j As Integer
gec_j = 0
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
    gec_j = gec_j + 1
    UserForm1.TextBox10.Text = UserForm1.TextBox10.Text + CStr(i) & ". kisi " & CStr(gec_j) & ". grup ort:" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(f2_ort(i, j), ondalik))) & " (y" & Trim(CStr(i)) & ", " & CStr(gec_j) & ")" &
vbNewLine
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + CStr(i) & ". kisi " & CStr(gec_j) & ". grup ort:" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(f2_ort(i, j), ondalik))) & vbNewLine
  Next j
  gec_j = 0
Next i

'UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
For i = 1 To dolu
'UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + Trim(CStr(i)) & ".Kisi ort: " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(f1_ort(i), 4))) & "=" & flf2alttop(i) & "/" & flf2gen(i) & vbNewLine
Next i

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0

Dim sstotal As Double
sstotal = 0
Dim sd_sstotal As Double
sd_sstotal = bykn - 1
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

    indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    For k = 3 To indis_yan - 1

      sstotal = sstotal + (Cells(j, k).Value - y_ort) ^ 2 'kontrol ettim ' tüm satıların toplamı

    Next k
  Next j
Next i

```

```

    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SS_total" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(sstotal, ondalik))) & vbNewLine
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SD-SS_total" & Trim(CStr(sd_sstotal)) &
vbNewLine
    UserForm1.TextBox15.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(sstotal, 4)))
    UserForm1.TextBox21.Text = Trim(CStr(sd_sstotal))

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0

Dim ssetotal As Double
ssetotal = 0
Dim sd_ssetotal As Double
sd_ssetotal = (fltek(2) - 1) * dolu * flgen(2)
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

        indis_yan = fltek(j - 1) + 3
        For k = 3 To indis_yan - 1

            ssetotal = ssetotal + (Cells(j, k).Value - f2_ort(i, j)) ^ 2
            UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & CStr(Cells(j, k).Value) & " - " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(f2_ort(i, j), ondalik))) & "^2=" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((Cells(j, k).Value - f2_ort(i, j)) ^ 2, ondalik))) & vbNewLine

        Next k
    Next j
Next i

    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SSe_total" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(ssetotal, ondalik))) & vbNewLine
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SD-SSe_total" & Trim(CStr(sd_ssetotal)) &
vbNewLine
    UserForm1.TextBox14.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(ssetotal, ondalik)))
    UserForm1.TextBox20.Text = Trim(CStr(sd_ssetotal))

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

agectop = 0
indis_sira = 2

```

```

indis_yan = 0
Dim ssbatotal As Double
Dim ssbatotal_gec As Double

gec_j = 0
ssbatotal = 0
ssbatotal_gec = 0

Dim sd_ssbatotal As Double
sd_ssbatotal = dolu * (flgen(2) - 1) 'herhangi biri olabilir hepsi aynı
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
    gec_j = gec_j + 1
    ssbatotal_gec = ssbatotal_gec + ((f2_ort(i, j) - fl_ort(i)) ^ 2)
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & "y(" & CStr(gec_j) & ", " & CStr(i) & ") için " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((f2_ort(i, j), ondalik))) & "-" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((fl_ort(i)), ondalik))) & "^2" & vbNewLine
  Next j
  gec_j = 0
Next i
ssbatotal = ssbatotal_gec * fltek(2) ' herhangi biri olabilir
  UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SSba_total" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(ssbatotal, ondalik))) & vbNewLine
  UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SD-SSba_total" & Trim(CStr(sd_ssbatotal)) &
vbNewLine
  UserForm1.TextBox13.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(ssbatotal, ondalik)))
  UserForm1.TextBox22.Text = Trim(CStr(sd_ssbatotal))

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0
Dim ssatotal As Double
Dim ssatotal_gec As Double

gec_j = 0
ssatotal = 0
ssatotal_gec = 0

Dim sd_ssatotal As Double
sd_ssatotal = dolu - 1 'herhangi biri olabilir hepsi aynı
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  ssatotal_gec = ssatotal_gec + (fl_ort(i) - y_ort) ^ 2

```

```

    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & "(" & CStr(i) & ") için " & "=" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(((fl_ort(i)),          ondalik))) & "-" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(y_ort, ondalik))) & "^2" & vbNewLine
Next i
ssatotal = ssatotal_gec * fltek(2) * flgen(2) ' herhangi biri olabilir
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " Ssa_total" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(ssatotal, ondalik))) & vbNewLine
    UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + " SD-SSa_total" & Trim(CStr(sd_ssatotal)) &
vbNewLine
    UserForm1.TextBox2.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(ssatotal, ondalik)))
    UserForm1.TextBox23.Text = Trim(CStr(sd_ssatotal))

Dim mssetotal As Double
Dim mssbatotal As Double
Dim mssatotal As Double

mssetotal = ssetotal / sd_ssetotal
mssbatotal = ssbatotal / sd_ssbatotal
mssatotal = ssatotal / sd_ssatotal

UserForm1.TextBox31.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(mssatotal, ondalik)))
UserForm1.TextBox30.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(mssbatotal, ondalik)))
UserForm1.TextBox29.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(mssetotal, ondalik)))

Dim fa As Double
Dim fba As Double

fa = mssatotal / mssbatotal
fba = mssbatotal / mssetotal

UserForm1.TextBox27.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fa, ondalik)))
UserForm1.TextBox26.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fba, ondalik)))

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "MSS_A: " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(mssatotal, ondalik))) & vbNewLine
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "MSS_B(A): " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(mssbatotal, ondalik))) & vbNewLine
UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "MSS_Hata: " &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(mssetotal, ondalik))) & vbNewLine

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "F(A): " & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fa,
ondalik))) & vbNewLine

```

```

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text + "F(B(A): " & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(fba,
ondalik))) & vbNewLine

Dim alt_ici As Double
Dim alt_arasi As Double
Dim grup_arasi As Double
Dim tv As Double
Dim bireysellik As Double
Dim bireysellik2 As Double
Dim cvi, cva, cvg, cvt, vg, bkat, bkatn, rcv As Double

alt_ici = mssetotal
alt_arasi = Abs((mssbatotal - mssetotal) / fltek(2))
For b = 1 To dolu
    bkatn = bkatn + (flgen(b) * (fltek(b) ^ 2))
Next b

bkat = (1 / (dolu - 1)) * (bykn - ((1 / bykn) * bkatn))
grup_arasi = Abs(mssatotal - mssbatotal) / (flgen(1) * fltek(1))

tv = alt_ici + alt_arasi + grup_arasi

bireysellik = Sqr(alt_ici + alt_arasi) / Sqr(grup_arasi)
bireysellik2 = Sqr(grup_arasi) / Sqr(alt_ici + alt_arasi)

UserForm1.TextBox37.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(alt_ici, ondalik))) & "      %" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((alt_ici / tv) * 100, ondalik)))
UserForm1.TextBox38.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(alt_arasi, ondalik))) & "      %" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((alt_arasi / tv) * 100, ondalik)))
UserForm1.TextBox39.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(grup_arasi, ondalik))) & "      %" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((grup_arasi / tv) * 100, ondalik)))
UserForm1.TextBox42.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(tv, ondalik))) & "      %" &
Trim(CStr(WorksheetFunction.Round((tv / tv) * 100, ondalik)))

UserForm1.TextBox40.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(bireysellik, ondalik)))
UserForm1.TextBox41.Text = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(bireysellik2, ondalik)))

Dim gort2 As Double
Dim ggec2 As Double
indis_sira = 2
indis_yan = 0
ggec2 = 0

For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
        indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    
```

```

For k = 3 To indis_yan - 1
    ggec2 = ggec2 + Cells(j, k).Value

Next k
Next j
Next i

gort2 = ggec2 / bykn

cva = 100 * (Sqr(alt_ici) / gort2)
cvi = 100 * (Sqr(alt_arasi) / gort2)
cvj = 100 * (Sqr(grup_arasi) / gort2)
cvt = 100 * (Sqr(tv) / gort2)
Dim z_deg As Double
z_deg = 1.96
rcv = Sqr(2) * z_deg * Sqr(cva ^ 2 + cvi ^ 2)

UserForm1.TextBox46.Text = "%" & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(cva, ondalik)))
UserForm1.TextBox45.Text = "%" & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(cvi, ondalik)))
UserForm1.TextBox44.Text = "%" & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(cvj, ondalik)))
UserForm1.TextBox43.Text = "%" & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(cvt, ondalik)))
UserForm1.TextBox47.Text = "%" & Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(rcv, ondalik)))

Dim ag_max(1 To 10000, 1 To 200) As Double
Dim ag_min(1 To 10000, 1 To 200) As Double
Dim ag_ort(1 To 10000, 1 To 200) As Double

indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
        ag_min(i, j) = 10000000000
        ag_max(i, j) = -10000000000

    Next j
Next i

indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

        indis_yan = fltek(j - 1) +

```

```

For k = 3 To indis_yan - 1

    If ag_min(i, j) > Cells(j, k).Value Then
        ag_min(i, j) = Cells(j, k).Value ' MINIMUM
    End If

    If ag_max(i, j) < Cells(j, k).Value Then
        ag_max(i, j) = Cells(j, k).Value ' MAKSIMUM
    End If

Next k
ag_ort(i, j) = f2_ort(i, j)
Next j
Next i

indis_sira = 2
indis_yan = 0

UserForm1.TextBox1.Text = UserForm1.TextBox1.Text & vbNewLine
Dim f2_stn(1 To 200, 1 To 200) As Double
agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
    indis_sira = indis_sira + flgen(i)
    For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

        indis_yan = fltek(j - 1) + 3
        For k = 3 To indis_yan - 1

            agectop = agectop + (Cells(j, k).Value - f2_ort(i, j)) ^ 2

        Next k
        f2_stn(i, j) = Sqr(agectop / (fltek(j - 1) - 1)) ' STANDART SAPMA

        agectop = 0
    Next j
Next i

Dim gstn As Double
Dim gort As Double
Dim gmin As Double
Dim gmax As Double
Dim ggec As Double
gmax = -10000000000

```

```

gmin = 10000000000
ggec = 0

indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

    indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    For k = 3 To indis_yan - 1

      If gmin > Cells(j, k).Value Then
        gmin = Cells(j, k).Value ' MINIMUM
      End If

      If gmax < Cells(j, k).Value Then
        gmax = Cells(j, k).Value ' MAKSIMUM
      End If
      ggec = ggec + Cells(j, k).Value

    Next k
  Next j
Next i

gort = ggec / bykn

indis_sira = 2
indis_yan = 0

ggec = 0
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

    indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    For k = 3 To indis_yan - 1

      ggec = ggec + (Cells(j, k).Value - gort) ^ 2

    Next k
  Next j
Next i

gstn = Sqr(gort / (bykn - 1))

```

```
Dim satir As Integer
Dim sutun As Integer
```

```
satir = 1
sutun = 1
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 5).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Value = "Kaynak"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Value = "Min"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Value = "Art. Ort."
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Value = "Max"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 5).Value = "Stn. Sap"
Dim gs As Integer
gs = 0
```

```
indis_sira = 2
indis_yan = 0
For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
    gs = gs + 1
    Worksheets("Results").Cells(j + satir, sutun + 1).Value = "Birey " & i & " Gozlem " & gs
    Worksheets("Results").Cells(j + satir, sutun + 2).Value = ag_min(i, j)
    Worksheets("Results").Cells(j + satir, sutun + 3).Value = ag_ort(i, j)
    Worksheets("Results").Cells(j + satir, sutun + 4).Value = ag_max(i, j)
    Worksheets("Results").Cells(j + satir, sutun + 5).Value = f2_stn(i, j)
  Next j
  gs = 0
Next i
```

```
Dim fl_max(1 To 2000) As Double
Dim fl_min(1 To 2000) As Double
```

```
For i = 1 To dolu
fl_max(i) = -1000000000
fl_min(i) = 1000000000
Next i
```

```

agectop = 0
indis_sira = 2
indis_yan = 0

For i = 1 To dolu
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
  For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1

    indis_yan = fltek(j - 1) + 3
    For k = 3 To indis_yan - 1
      If fl_max(i) < Cells(j, k).Value Then
        fl_max(i) = Cells(j, k).Value
      End If
      If fl_min(i) > Cells(j, k).Value Then
        fl_min(i) = Cells(j, k).Value
      End If
    Next k
  Next j
Next i

satir = 1
sutun = 7

For i = 1 To 5
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + i).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + i).Interior.ColorIndex = 37
Next i

Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Value = "Kaynak"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Value = "Min"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Value = "Art. Ort."
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Value = "Max"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 5).Value = "Stn. Sap"

For j = 1 To dolu
Worksheets("Results").Cells(j + satir + 1, sutun + 1).Value = "Birey " & j
Worksheets("Results").Cells(j + satir + 1, sutun + 2).Value = fl_min(j)
Worksheets("Results").Cells(j + satir + 1, sutun + 3).Value = fl_ort(j)
Worksheets("Results").Cells(j + satir + 1, sutun + 4).Value = fl_max(j)
Worksheets("Results").Cells(j + satir + 1, sutun + 5).Value = fl_stn(j)
Next j

satir = 2 + dolu + 2
sutun = 7

```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Value = "Kaynak"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Value = "Min"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Value = "Art. Ort."  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Value = "Max"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 5).Value = "Stn. Sap"  
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Value = "Tablo 4: Tüm Veri/ Betimsel"  
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Font.Bold = True
```

```
For i = 1 To 5
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + i).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + i).Interior.ColorIndex = 37
```

```
Next i
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1).Value = "Total "  
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 2).Value = gmin  
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 3).Value = gort  
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 4).Value = gmax  
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 5).Value = gstn  
satir = fln + 4  
sutun = 1
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Value = "Kaynak"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Value = "Kar. Top"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Value = "Sd"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Value = "Kar. Ort."  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 5).Value = "FHesap"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 6).Value = "FTablo"  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 7).Value = "p"
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 5).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 6).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 7).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Value = "Tablo 5: NESTED ANOVA Tablosu"
```

```
For a = 1 To 7
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + a).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + a).Interior.ColorIndex = 37
```

```
Next a
```

```

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1).Value = "A (Bireyler Arasi)"
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1).Value = "B(A) (Bireyler Içi)"
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1).Value = "Error(Tekrarlar Arasi)"
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1).Value = "Total"

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1 + 1).Value = CDb1(UserForm1.TextBox12.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1 + 1).Value = CDb1(UserForm1.TextBox13.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1 + 1).Value = CDb1(UserForm1.TextBox14.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1 + 1).Value = CDb1(UserForm1.TextBox15.Text)

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1 + 2).Value = CDb1(UserForm1.TextBox23.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1 + 2).Value = CDb1(UserForm1.TextBox22.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1 + 2).Value = CDb1(UserForm1.TextBox20.Text) ' numara
verirken bastan yer degismis
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1 + 2).Value = CDb1(UserForm1.TextBox21.Text)

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1 + 3).Value = CDb1(UserForm1.TextBox31.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1 + 3).Value = CDb1(UserForm1.TextBox30.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1 + 3).Value = CDb1(UserForm1.TextBox29.Text) ' numara
verirken bastan yer degismis
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1 + 3).Value = CDb1(UserForm1.TextBox28.Text)

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1 + 4).Value = CDb1(UserForm1.TextBox27.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1 + 4).Value = CDb1(UserForm1.TextBox26.Text)
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1 + 4).Value = CDb1(UserForm1.TextBox25.Text) ' numara
verirken bastan yer degismis
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1 + 4).Value = CDb1(UserForm1.TextBox24.Text)

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 6).Value = Application.WorksheetFunction.F_Inv_RT(0.05,
CStr(UserForm1.TextBox23.Text), CStr(UserForm1.TextBox22.Text))
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 6).Value = Application.WorksheetFunction.F_Inv_RT(0.05,
CStr(UserForm1.TextBox22.Text), CStr(UserForm1.TextBox20.Text))

Dim p1 As Double
Dim p2 As Double

p1 = Application.WorksheetFunction.F_Dist_RT(CDb1(UserForm1.TextBox27.Text),
CStr(UserForm1.TextBox23.Text), CStr(UserForm1.TextBox22.Text))
p2 = Application.WorksheetFunction.F_Dist_RT(CDb1(UserForm1.TextBox26.Text),
CStr(UserForm1.TextBox22.Text), CStr(UserForm1.TextBox20.Text))

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 7).Value = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(p1, 5)))
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 7).Value = Trim(CStr(WorksheetFunction.Round(p2, 5)))

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 7).Value = p1
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 7).Value = p2
If p1 <= 0.05 Then

```

```

Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 7).Value = "Anlamlı"
End If
If p2 <= 0.05 Then
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 7).Value = "Anlamlı"
End If

satir = f1n + 4 + 8
sutun = 1

Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 2).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 3).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir + 6, sutun + 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 2).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 4).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + 1).Font.Bold = True

Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Value = "Varyans Bilesenleri" '(Sa2):
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 3).Value = "Yüzde %" '(S12):"
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 2).Value = "Deger" '(Sa2):
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 4).Value = "Bio-Var" '(Sa2):

Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + 1).Value = "Tablo 6: Biolojik Varyasyon Parametreleri"

For a = 1 To 5
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + a).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + a).Interior.ColorIndex = 37
Next a

Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Value = "Alt Gruplar İçi" '(Sa2):
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1).Value = "Alt Gruplar Arası" '(S12):"

Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1).Value = "Gruplar Arası" ' SG2"
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1).Value = "Toplam" '(ST2):"
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Value = alt_ici
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 2).Value = alt_arasi
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 2).Value = grup_arasi
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 2).Value = tv

Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 3).Value = (alt_ici / tv) * 100
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 3).Value = (alt_arasi / tv) * 100
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 3).Value = (grup_arasi / tv) * 100

```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 3).Value = (tv / tv) * 100
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 4).Value = "(Analitik Varyans)"
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 4).Value = "(Biyoloyik Varyans)"
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 4).Value = "(Bireyler Arasi)"
```

```
satir = fln + 4 + 8
```

```
sutun = 7
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 2).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 1).Value = "ifade" '(Sa2):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + 1).Value = "Tablo 7: Parametreler" '(Sa2):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + 1).Font.Bold = True
```

```
For a = 1 To 2
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + a).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir - 1, sutun + a).Interior.ColorIndex = 37
```

```
Next a
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir, sutun + 2).Value = "Deger" '(S12):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 1).Value = "CVA" '(Sa2):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 1).Value = "CVI" '(S12):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 1).Value = "CVG" '(Sa2):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 1).Value = "CVT" '(S12):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 1).Value = "RCV" '(S12):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 6, sutun + 1).Value = "I" '(S12):
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 1, sutun + 2).Value = cva
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 2, sutun + 2).Value = cvi
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 3, sutun + 2).Value = cvg
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 4, sutun + 2).Value = cvt
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 5, sutun + 2).Value = rcv
```

```
Worksheets("Results").Cells(satir + 6, sutun + 2).Value = bireysellik2
```

```
Dim tli, tlj, t2i, t2j, tlia, tlja, t2ia, t2ja As Integer
```

```
tli = 2
```

```
tlj = 2
```

```
tlia = fln + 1
```

```
tlja = 5
```

```
t2i = 2
```

```
t2j = 8
```

```
t2ia = dolu + 2
```

```
t2ja = 11
```

```
indis_sira = 2
```

```

indis_yan = 0

Dim tsatir, tstun, tyeni As Integer
tsatir = 2
tstun = 14
Sheets("Results").Cells(tsatir, tstun).Value = "Ort."
Sheets("Results").Cells(tsatir, tstun).Font.Bold = True
For i = 1 To dolu
Sheets("Results").Cells(tsatir, tstun + i).Value = "Birey" & i
Sheets("Results").Cells(tsatir, tstun + i).Font.Bold = True
indis_sira = indis_sira + flgen(i)
For j = indis_sira - flgen(i) To indis_sira - 1
    agectop = agectop + 1
    tyeni = tyeni + 1
        Sheets("Results").Cells(tsatir + agectop, tstun + i) = f2_ort(i, j) 'kontrol ettim ' tüm satıların toplamı
    Sheets("Results").Cells(tsatir + agectop, tstun) = agectop & ".Gün"
    Sheets("Results").Cells(tsatir + agectop, tstun).Font.Bold = True
    ' Next k
Next j

agectop = 0
Next i
tyeni = tyeni / dolu

t3i = 2
t3j = 14
t3ia = tyeni + 2
t3ja = dolu + 14

Sheets("Results").Activate

Dim Chart As ChartObject
For Each Chart In ActiveSheet.ChartObjects
Chart.Delete
Next

Dim gli, glj, glai, glaj, g2i, g2j, g2ai, g2aj, g3i, g3j, g3ai, g3aj As Integer

gli = fln + 4 + 8 + 9
glj = 2

glai = fln + 4 + 8 + 21
glaj = 10

g2i = fln + 4 + 8 + 24
g2j = 2

```

```
g2ai = fln + 4 + 8 + 38  
g2aj = 10
```

```
g3i = fln + 4 + 8 + 40  
g3j = 2
```

```
g3ai = fln + 4 + 8 + 52  
g3aj = 10
```

```
Dim RngToCover As Range  
Dim ChtOb As ChartObject
```

```
Sheets("Results").Cells(t3i - 1, t3j).Font.Bold = True  
Sheets("Results").Cells(g3i - 1, g3j).Font.Bold = True  
Sheets("Results").Cells(t3i - 1, t3j).Value = "Tablo 3: Gün / Betimsel"
```

```
For a = 1 To dolu + 1  
Worksheets("Results").Cells(t3i - 1, t3j + a - 1).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(t3i - 1, t3j + a - 1).Interior.ColorIndex = 37  
Next a
```

```
Sheets("Results").Cells(g3i, g3j).Value = "Grafik 3: Gün"
```

```
For a = 1 To 9  
Worksheets("Results").Cells(g3i, g3j + a - 1).Font.Bold = True  
Worksheets("Results").Cells(g3i, g3j + a - 1).Interior.ColorIndex = 37  
Next a
```

```
ActiveSheet.Shapes.AddChart.Select  
ActiveChart.ChartType = xlLineMarkers  
ActiveChart.SetSourceData Source:=Range(Cells(t3i, t3j), Cells(t3ia, t3ja))  
ActiveChart.PlotBy = xlColumns
```

```
Set RngToCover = ActiveSheet.Range(Cells(g3i + 1, g3j), Cells(g3ai + 1, g3aj))  
Set ChtOb = ActiveChart.Parent  
ChtOb.Height = RngToCover.Height ' resize  
ChtOb.Width = RngToCover.Width ' resize  
ChtOb.top = RngToCover.top ' reposition  
ChtOb.Left = RngToCover.Left ' reposition
```

```
Sheets("Results").Cells(tli - 1, tlj).Font.Bold = True  
Sheets("Results").Cells(gli - 1, glj).Font.Bold = True  
Sheets("Results").Cells(tli - 1, tlj).Value = "Tablo 1: Tekrar / Betimsel"  
For a = 1 To 5  
Worksheets("Results").Cells(tli - 1, tlj + a - 1).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(tli - 1, tlj + a - 1).Interior.ColorIndex = 37
Next a
```

```
Sheets("Results").Cells(gli - 1, glj).Value = "Grafik 1: Tekrar "
```

```
For a = 1 To 9
```

```
Worksheets("Results").Cells(gli - 1, glj + a - 1).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(gli - 1, glj + a - 1).Interior.ColorIndex = 37
```

```
Next a
```

```
ActiveSheet.Shapes.AddChart.Select
```

```
ActiveChart.ChartType = xlLineMarkersStacked
```

```
ActiveChart.SetSourceData Source:=Range(Cells(tli, tlj), Cells(tlia, tlja))
```

```
ActiveChart.ApplyLayout (8)
```

```
ActiveChart.SetElement (msoElementLineHiLoLine)
```

```
ActiveChart.SetElement (msoElementDataLabelTop)
```

```
ActiveChart.SetElement (msoElementPrimaryValueGridLinesMajor)
```

```
ActiveChart.SeriesCollection(1).Select
```

```
Selection.Format.Line.Visible = msoFalse
```

```
Selection.MarkerStyle = 9
```

```
Selection.MarkerSize = 6
```

```
ActiveChart.SeriesCollection(2).Select
```

```
Selection.Format.Line.Visible = msoFalse
```

```
Selection.MarkerStyle = 8
```

```
Selection.MarkerSize = 6
```

```
ActiveChart.SeriesCollection(3).Select
```

```
Selection.Format.Line.Visible = msoFalse
```

```
Selection.MarkerStyle = 9
```

```
Selection.MarkerSize = 6
```

```
Set RngToCover = ActiveSheet.Range(Cells(gli, glj), Cells(glai, glaj))
```

```
Set ChtDb = ActiveChart.Parent
```

```
ChtDb.Height = RngToCover.Height ' resize
```

```
ChtDb.Width = RngToCover.Width ' resize
```

```
ChtDb.top = RngToCover.top ' reposition
```

```
ChtDb.Left = RngToCover.Left ' reposition
```

```
ActiveChart.PlotBy = xlColumns
```

```
Sheets("Results").Cells(t2i - 1, t2j).Font.Bold = True
```

```
Sheets("Results").Cells(g2i - 1, g2j).Font.Bold = True
```

```
Sheets("Results").Cells(t2i - 1, t2j).Value = "Tablo 2: Birey / Betimsel"
```

```
For a = 1 To 5
```

```
Worksheets("Results").Cells(t2i - 1, t2j + a - 1).Font.Bold = True
```

```
Worksheets("Results").Cells(t2i - 1, t2j + a - 1).Interior.ColorIndex = 37
```

```
Next a
```

```
Sheets("Results").Cells(g2i - 1, g2j).Value = "Grafik 2: Birey"
```

```

For a = 1 To 9
Worksheets("Results").Cells(g2i - 1, g2j + a - 1).Font.Bold = True
Worksheets("Results").Cells(g2i - 1, g2j + a - 1).Interior.ColorIndex = 37
Next a

ActiveSheet.Shapes.AddChart.Select
ActiveChart.ChartType = xlLineMarkersStacked
ActiveChart.SetSourceData Source:=Range(Cells(t2i, t2j), Cells(t2ia, t2ja))
ActiveChart.ApplyLayout (8)
ActiveChart.SetElement (msoElementLineHiLoLine)
ActiveChart.SetElement (msoElementDataLabelTop)
ActiveChart.SetElement (msoElementPrimaryValueGridLinesMajor)
ActiveChart.SeriesCollection(1).Select
Selection.Format.Line.Visible = msoFalse
Selection.MarkerStyle = 9
Selection.MarkerSize = 6
ActiveChart.SeriesCollection(2).Select
Selection.Format.Line.Visible = msoFalse
Selection.MarkerStyle = 8
Selection.MarkerSize = 6
ActiveChart.SeriesCollection(3).Select
Selection.Format.Line.Visible = msoFalse
Selection.MarkerStyle = 9
Selection.MarkerSize = 6
ActiveChart.PlotBy = xlColumns
Set RngToCover = ActiveSheet.Range(Cells(g2i, g2j), Cells(g2ai, g2aj))
Set ChtDb = ActiveChart.Parent
ChtDb.Height = RngToCover.Height ' resize
ChtDb.Width = RngToCover.Width ' resize
ChtDb.top = RngToCover.top ' reposition
ChtDb.Left = RngToCover.Left ' reposition

Range("A1").Select

```