

Adınızı soyadınızı giriniz



Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**İZLEME AMAÇLI KLİNİK ARAŞTIRMALARDA
ÖNGÖRÜLEN ÖLÇÜTLERE GÖRE ÖRNEKLEM
BÜYÜKLÜĞÜNÜN BELİRLENMESİ**

NURGÜL BULUT

**DANIŞMAN
PROF.DR. MUSTAFA ŞÜKRÜ ŞENOCAK**

**BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ PROGRAMI**

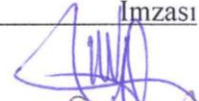


İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü BİYOİSTATİSTİK Anabilim Dalı BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ Programında tarafından hazırlanan İZLEME AMAÇLI KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ÖNGÖRÜLEN ÖLÇÜTLERE GÖRE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜNÜN BELİRLENMESİ başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

03 / 04 / 2015

Tez Sınav Jürisi

- Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) _____ İmzası
1. Prof. Dr. Mustafa ŞENOCAK İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyoistatistik ABD 
 2. Prof. Dr. Abdülbari BENER İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyoistatistik ABD 
 3. Yrd. Doç. Dr. Fatma N. TURAN Trakya Üniv. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD 
 - 4.
 - 5.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

NURGÜL BULUT



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Öğrenim süresi boyunca yanında çalışmaktan gurur duyduğum, hoşgörüsünü, sabrını, iyi niyetini ve anlayışını her zaman örnek aldığım, bilimsel desteğini hiç bir zaman esirgemediğim yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım saygı değer hocam Prof.Dr. Mustafa Şükrü ŞENOCAK' a teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini hep hissettiren anabilim dalı hocalarımızdan Prof.Dr. Abdülbari Bener, Doç.Dr. Suphi VEHİD, Dr. Hayriye VEHİD ve Dr.Özden CALAY'a, arkadaşım Dr.Gökalp ERAL'a, anabilim dalı çalışanlarından Nursel ÖZTURAN'a ve arkadaşım İbrahim YILDIZ'a ve bölümde tanıdığım tüm lisansüstü arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez dönemimde çalıştığım kurumda anlayışı ve desteklerinden dolayı Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim görevlilerinden başta Sayın Dekanımız Prof.Dr. Demir Budak, Dekan Yardımcımız Prof.Dr. Asiye Nurten, Anabilim Dalı Başkanımız Yrd.Doç.Dr. Nurten Dayıoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, meslektaşlarıma ve çok sevdiğim arkadaşlarıma Yrd.Doç.Dr. Aslı Zengin Türkmen, Yrd.Doç.Dr. Defne Gümüş, oda arkadaşlarıma Dolay Damla Çelik, Fatma Kalaycı, Gökhan Gün, Yasin Çelikkok, Zeynep Sezgin, Gül İpek Gündoğan ve Zekiye Karaca'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her döneminde çoğu kez fikrine ve bilgisine danıştığım, hep yanımda olduğunu hissettiren, sabırla, anlayışla, hayata yaklaşımıyla her zaman yol gösteren ağabeyim olmasından da öte çok sevdiğim bir arkadaşım ve dostum olarak sevgili Volkan Bulut'a teşekkürlerimi sunarım.

Yine hayatlarının tüm zorluklarıyla beni büyüten, sevgilerini, sabırlarını, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Elmas Bulut ve babam Rıza Bulut'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Örnekleme	3
2.2. Klinik Araştırmalar	6
2.2.1. Sonlanım Özelliği (Endpoint)	8
2.2.2. Klinik Araştırmalarda Genel Tasarım	10
2.2.2.1. Süreç Açısından	10
2.2.2.2. Yöntem Bilim Açısından	11
2.2.2.3. Sonlanım Özelliği Tipleri.....	12
2.2.2.4. Biasların Engellenmesi.....	12
2.2.2.5. Fazlar Açısından	13
2.3. Sağkalım Çözümlemesi.....	17
2.3.1. Giriş	17
2.3.1.1. Yaşam Tablosu Yöntemi	21
2.3.1.2. Kaplan-Meier Yöntemi.....	22
2.3.2. Sağkalım Analizinde Risk Fonksiyonu (Hazard Function).....	22
2.3.3. Sağkalımların Karşılaştırılması	23
2.3.4. Cox Regresyon (Cox Proportional Hazards Model)	24
2.4. Sağkalım Çözümlemelerinde Örneklem Büyüklüğü Hesaplama Yaklaşımları.....	25
2.4.1. Neyman-Pearson.....	27

2.4.2. Freedman-Schoenfeld	28
2.4.3. Medyan Sağkalım Süresi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	32
4.1. Hazard Ratio Düzeyleri.....	32
4.2. Sağkalım	34
4.3. Medyan.....	44
4.4. Kaba Olay Oranları.....	54
5. TARTIŞMA.....	64
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ	70

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Güç indeksi değerleri	30
Tablo 3.2: Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında kullanılan yöntem ve formüller	31
Tablo 4.1: Öngörülen sağkalım oranlarında HR düzeyleri	33
Tablo 4.2: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	35
Tablo 4.3: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	36
Tablo 4.4: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	37
Tablo 4.5: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	38
Tablo 4.6: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	39
Tablo 4.7: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	40
Tablo 4.8: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	41
Tablo 4.9: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	42
Tablo 4.10: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	43
Tablo 4.11: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	45
Tablo 4.12: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	46

Tablo 4.13: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	47
Tablo 4.14: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	48
Tablo 4.15: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	49
Tablo 4.16: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	50
Tablo 4.17: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	51
Tablo 4.18: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	52
Tablo 4.19: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	53
Tablo 4.20: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	55
Tablo 4.21: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	56
Tablo 4.22: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	57
Tablo 4.23: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	58
Tablo 4.24: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	59
Tablo 4.25: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	60
Tablo 4.26: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	61

Tablo 4.27: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	62
Tablo 4.28: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: α ve β hata düzeyi karar sonuçları	4
Şekil 2.2: Klinik araştırma fazları	16
Şekil 2.3: Sağkalım araştırmalarının izlem süreci	19

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

H_0 : Sıfır Hipotezi

α : Alfa

β : Beta

EB: Etki Büyüklüğü

T: Sağkalım Zamanı

h(t): Hazard Fonksiyonu

H(t): Birikimli Hazard Fonksiyonu

HR: Hazard Ratio

Δ : Delta

p: Olasılık

n: Örneklem Büyüklüğü

\geq : Eşit ya da Daha Büyük

ln: “e” Tabanında Logaritma

e: Olay Sayısı

ϕ : Değişik Phi

ψ : Psi

M: Medyan

$(z_\alpha + z_\beta)^2$: Güç İndeks

ÖZET

BULUT N. İzleme Amaçlı Klinik Araştırmalarda Öngörülen Ölçütlere Göre Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2015.

İzleme amaçlı klinik araştırmalar belli bir özgün başlangıç noktasından sonra olguların belli bir olay tipini (event) göstermeleri düzenini sorgulayan araştırmalardır. Bunlar içinde de sonuç olayın ölüm olduğu sağkalım araştırmaları tüm klinik araştırmalar içinde en yoğun kullanım özelliğine sahip araştırma tipi olup ilgilenilen sonuç olayın pek çok biçimi de karşımıza çıkabilmektedir. Bu tip değerlendirmelerin yapılabilmesi ve güvenilir sonuç elde edilmesi için örneklem büyüklüğü ve bazı öngörü değerler büyük önem taşır. Öngörü değerlerden kıyassal özelliklerin en önemlileri HR (Hazard Ratio), ortanca olay/olaysızlık süresi ve genel olay/olaysızlık oranlarıdır. Araştırmada HR' yi ya da olayın ortancasının ortaya çıkma düzeyini öngörerek örneklem hesabının yapılması sağlanır.

Çalışmamızda farklı HR düzeyleri için 3 farklı I.tip hata düzeyinde ve 3 farklı II.tip hata düzeyinde örneklem büyüklüklerinin tablolarını hazırladık. Ayrıca farklı medyan aralıkları ve kaba olay oranları için yine aynı çerçevedeki değerlendirmeler simülasyonlar-benzetimler hazırlayarak ürettik.

Çalışmanın sonunda elde edilen bulgular bu yönde araştırma yapacak araştırmacılara hazır çizelgeler sunmanın yanı sıra sonuçları belirlenmiş araştırmalarda elde edilmiş düzeylerin tersten değerlendirmeye hata düzeylerini belirleme açısından da yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Örneklem Büyüklüğü, Klinik Araştırmalar, Sağkalım Çözümlemesi, Hazard Ratio, I. Tip Hata.

ABSTRACT

BULUT N. Determination of Sample Size by Criterias Proposed on Monitoring in Clinical Research. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Biostatistics and Medical Informatics. Msc Thesis. Istanbul. 2015.

Monitoring in clinical research are the investigations that examine the orders showed a type of events of the cases after a specific unique beginning point. Those included death cases of survival analysis are the most extensive research type and interested result cases can be faced on different variations. Sample size and some prediction values to make such type evaluation and to obtain reliable results are significant. The most important syllogistic fatures of prediction values are HR (Hazard ratio), median event/eventless time and general event/eventless ratios. In the reseach sample size calculation are done with the prediction of the level of HR or median reveal occurence.

In our study we prepeared for tables of sample size on three different HR levels which include type 1 error and three different levels of type 2 error levels. Moreover different median intervals and crude event ratios are produced which are in same frame evaluation by simulation- analogy.

At the end of the research, findings will be guide for those whom researchers and they will have ready charts and beside that finished researches' findings can be investigate and by using reverse examine could help determine to level of error.

Key Words: Sample Size, Clinical Researches, Survival Analysis, Hazard Ratio, I. Type Error.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik araştırmalar belli denetimli koşullar altında tanımlanmış sonuçların ortaya çıkma düzenlerini sorgulamak ve/veya kanıtlamak için gerçekleştirilirler. Genellikle öngörülen varsayımlar "Farklılaşmaların" varlığının kanıtlanmasıyla doğrulanmış sayılır. Bu bağlamda belli niteliklerin ortaya çıkışının kıyaslanması veya belli niceliklerin düzey farklarının kıyaslanması vs gibi öngörülerle yola çıkılır. Burada belirtilen nitel (süreksiz, kesikli) değişkenler belli bir özelliği tanımlanarak belirlenen ve sonlu ya da sayılabilir sayılarla saptanan özelliktedir. Örneğin; cinsiyet, sağkalım düzeyleri. Nicel (sürekli, kesiksiz) değişkenler ise özel ölçü teknikleri ve birimleri ile düzeyleri belirlenen ondalık değerler taşıyan özelliktedir. Örneğin; kilo, yaş, SAB' nin 40 mmHg den daha fazla düşmesi. Ancak araştırmalar her zaman farklılaşmaların varlığını ortaya koymayı amaçlamaz. Son dönemlerde giderek yoğunlaşan kıyasal ögeler arasında fark olmama (equivalence, non-inferior) beklentisi de sorgulanmaya başlanmıştır. Araştırmaların bu iki temel tip ayrımının dışında ilgilenilen sonucun tipi de göz önünde bulundurulsa oldukça çok seçenekli bir kurguyla araştırma tasarımına başlanır.

İzleme amaçlı klinik araştırmalar belli bir özgün başlangıç noktasından sonra olguların belli bir olay tipini (event) göstermeleri düzenini sorgulayan araştırmalardır. Tüm klinik araştırmalar içinde en yoğun kullanım özelliğine sahip araştırma tipi olup ilgilenilen sonuç olayın pek çok biçimi de karşımıza çıkabilmektedir. İlgilenilen sonuç olay sağkalım, hastalısız sağkalım, remisyon, alevlenme, belli düzeyin altına veya üstüne çıkmak olabilir. Bu tip değerlendirmelerin yapılabilmesi ve güvenilir sonuç elde edilmesi için örneklem büyüklüğü ve bazı öngörü değerler büyük önem taşır. Gerekli örneklem büyüklüğü hesaplanmadan gerçekleştirilmemeleri gerekir. Öngörü değerlerden kıyasal özelliklerin en önemlileri HR (Hazard Ratio), ortanca olay/olaysızlık süresi ve genel olay/olaysızlık oranlarıdır. Araştırmada HR' yi ya da olayın ortancasının ortaya çıkma düzeyini öngörerek örneklem hesabının yapılması sağlanır.

İzleme amaçlı klinik araştırmalar genellikle insanlar üzerinden yapıldığından kullanılacak örneklem sayısının ne kadar olması gerektiği büyük önem taşımaktadır. Örneklem büyüklüğünün hesaplanması kullanılan teste ve sonlanım özelliği (endpoint) tipine göre değişir (9). Araştırmalarda örneklem büyüklüğü gereğinden fazla olduğunda araştırma sonlanmadan amaca ulaşılmış, emek ve kaynak israfına neden olunmuş olacaktır. Örneklem büyüklüğü gereğinden az olduğunda ise araştırmanın amacına ulaşma şansı düşük olacaktır (10). Bu doğrultuda bizim çalışmamızda örneklem büyüklüğünün öneminden, klinik araştırma tasarımlarından, sağkalım çözümlemesinden ve örneklem büyüklüğü hesaplama yaklaşımlarından bahsedilerek temel kavramların tanımlamaları yapıldı.

Bu çalışmada sağkalım çözümlemelerinde kullanılan temel ölçütler dikkate alınarak her bir kümede bulunması gereken en az örneklem büyüklükleri hesaplandı. Ayrıca medyan sağkalım süresi ve kaba olay oranları için de benzer şekilde örneklem büyüklükleri hesaplandı. Burada HR, medyan ve kaba olay oranları açısından birbirine denk olacak örneklem büyüklüklerinin gerçekleştirilmesi amaçlandı.

Farklı HR düzeyleri için 3 farklı I.tip hata düzeyinde ve 3 farklı II.tip hata düzeyinde örneklem büyüklüklerinin tabloları hazırlandı. Ayrıca farklı medyan aralıkları ve kaba olay oranları için yine aynı ölçütler çerçevesinde örneklem büyüklüğü tabloları hazırlandı.

Çalışmanın sonunda elde edilen bulgular bu yönde araştırma yapacak araştırmacılara hazır çizelgeler sunmayı amaçlamaktadır. Ayrıca sonuçları belirlenmiş araştırmalarda elde edilmiş düzeylerin tersten değerlendirmeye I. ve II. tip hata düzeylerini belirleme açısından da yararlı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Örnekleme

Bir araştırmanın planlanma aşamasında kanıtlanması amaçlanan sonucu saptayabilmek için yeterli büyüklükteki örneklem büyüklüğünü hesaplamak güvenilir sonuçların alınabilmesi için gereklidir. Araştırma sonuçlarının geçerli ve kullanılabilir olması için verilerin toplandığı kaynağın özelliği önemlidir. En doğru sonuç, aranan bilginin kaynağının tümünden elde edilmesidir. Kaynak çok büyük ve yaygın olduğunda kaynağın tümünü incelemek yerine belirli bir örnek üzerinde çalışmak gerekir. Kaynak çok kısıtlı olsa bile burada da beraberinde erişim zorluğu getirdiği için tam olgulara erişmek yine de kısıtlıdır.

Belirli bir konuda aynı özelliğe sahip birimlerin tümünü içeren topluluğa Evren (Toplum; Popülasyon; Kitle) denir. Bir araştırmada toplum çok büyük olduğunda, tüm olgulara ulaşmak maliyet, zaman, güncelliğini yitirme gibi sorunlar nedeniyle zorlaşır. Bu nedenle büyük içerikli bir toplumdaki, o toplumu simgeleyebilecek nitelikte bir miktar olgunun seçilmesi ve değerlendirilmesi gerekir ve bu yöntem "örnekleme" denir (27).

Örneklerin toplumu temsil etmesi gerekir. Bir örneğin toplumu temsil etmesi için olgu sayısının yeterli olması ve toplumdaki değişkenliğin örneğe yansımış olması gerekir. Araştırmaya dahil edilen birey, örnek, denek hayvanı gibi olguların sayısına bağlı olarak, istatistiksel olarak anlamsız bulunan bir sonuç, örnek genişliğinin az olmasına yani toplumun yansıtılmamasına bağlı olabilir. Bundan dolayı da sonuçlar yanlış olarak istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş olabilir. Küçük örnekler doğru karar vermede büyük risk taşımaktadır. Ancak örneklem genişliğinin yeterli büyüklükten sonraki artışı gereksiz maliyet ve zaman harcaması olacaktır ve klinik değeri olmayan dolayısıyla kafa karıştırıcılarına neden olabilecek sonuçlara yol açacaktır. Bundan dolayı araştırmanın planlama aşamasındayken hipotezi ve hedefi çerçevesinde uygun örneklem genişliğinin saptanması gerekir.

Bir araştırmanın örneklemeden yararlanarak yapılan tahminlerin iyi olabilmeleri için, örneklem tutarlı, yansız, duyarlı ve en uygun örnekleme hatası ile seçilmelidir.

Araştırmanın planlama aşamasında hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunabilmesi için en az kaç olgu ile çalışılacağı belirlenmelidir. Örneklem genişliğinin belirlenmesinde sonuç değişkeni, deneme planı, I. tip hata düzeyi, II. tip hata düzeyi ve etki düzeyi özellikleri dikkate alınmalıdır.

Sonuç değişkeni, sürekli veya kategorik değişkenlerdir. Sonuç değişkeninin tipine göre uygulanacak istatistiksel analizler farklı olacağı için örneklem büyüklüğünün belirlenmesi de farklı olacaktır.

Uygun örneklem büyüklüğünün hesabı, gerekli güven ve güç analizi sonucunda her kıyasal grup için gerekli olan minimum olgu sayısıdır. Bazı durumlarda aynı kişilerden belirli bir uygulamadan önce ve sonra ölçümler alınması da planlanabilir. Böylece araştırma tasarımına dolayısı ile de örnek kıyas kümeleri sayısına göre örneklem arttırılacaktır.

Araştırma hipotezi, "evrensel gerçek" diye adlandırabileceğimiz ve aslında hiç bir zaman tam bilinemeyecek olan bir duruma göre gerçekten geçersiz/geçerli bulunuyorsa ve araştırmanın koşullarına göre erişilmiş olan sonuç ta aynı yönde geçersiz/geçerli ise herhangi bir sorun bulunmamaktadır. Ancak araştırma hipotezinin evrensel gerçeği ile araştırma sonucu birbirinden farklı yönde ise "hata" yapılmış olacaktır. Belli bir hipotez yargılamasında, gerçek sonucun varlığında 2 tip hata yapılabilmektedir. Araştırma hipotezini yargılama hataları Şekil 2-1 de özet olarak gösterilmiştir.

	Gerçek Durum	
Karar	H_0 Kabul	H_0 Red
H_0 Kabul	Doğru karar	II. Tip Hata (β)
H_0 Red	I. Tip Hata (α)	Doğru Karar

Şekil 2-1: α ve β hata düzeyi karar sonuçları

I. tip hata düzeyi, α olarak gösterilir. Sıfır hipotezinin gerçekte doğru iken reddedilme olasılığıdır. Örneklem büyüklüğü belirlenirken genellikle 0.05 veya 0.01 olarak kabul edilir. Tek yönlü veya çift yönlü sorgulanabilir.

II. tip hata düzeyi, β olarak gösterilir. Sıfır hipotezinin gerçekte yanlış iken hipotez testi sonucunda kabul edilme olasılığıdır. β düzeyi 0.05, 0.10 ve ya 0.20 olarak öngörülebilir. Genellikle β düzeyi 0.20 olarak kabul edilir.

Gerçekte hiç bir özellik taşımayan ama örneklem sayısı sayesinde anlamlı çıkabilmiş farklarla karşılaşmamak için klinisyenler tarafından klinik açıdan bir işe yarayabilecek en düşük farkın tanınması ortaya konabilir. Buna genel olarak "klinik fark" bazen de "etkin büyüklük" denir.

Etkin büyüklük (EB), ilgilenilen sonuç değişkenine göre iki ortalama veya iki oran arasındaki beklenen farktır. İki toplum parametresi ya da bir toplum parametresinin belirli bir sabitten ayrılışı olarak ta belirtilmektedir. Araştırmacı etkin büyüklüğünü kaynak tarayarak, geçmiş deneyimleriyle veya herhangi bir şekilde örneği olmayan bir araştırma için pilot bir çalışma yaparak belirleyebilir (18).

Güç düzeyi, sıfır hipotezinin gerçekte yanlış iken reddedilmeme olasılığıdır. Bir diğer deyişle bir testin gerçekte var olan farkı örneklemenin yapıldığı toplumda gerçekten olduğunu bulabilme olasılığıdır. II. tip hata düzeyi ile ilişkilidir. Var olan farkın bulunamama olasılığı (II. tip hata düzeyi) " β " 'dır. Farkın bulunma olasılığı güç ise " $1-\beta$ " olacaktır. Araştırmaların amaçları doğrultusunda yeterli güce sahip olması için uygun örneklem büyüklüğü belirlenmelidir. Bu da araştırma sonuçlarının daha güvenilir değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Örneklem büyüklüğü, α ve β tipi hata düzeyleri ve etkin büyüklük ile aralarında ilişki vardır. Örneklem büyüklüğü arttıkça α ve β tip hata düzeyleri küçülür. α ve β hata düzeyleri arasında ters yönde ilişki vardır. Biri azalırken diğeri artar. Ancak α sabit tutulurken örneklem sayısının artması β tip hata düzeyini azaltır. Böylece örneklem büyüklüğü araştırmanın başında belirlenerek çalışılacak güç kontrol altına alınabilir.

2.2. Klinik Araştırmalar

Klinik araştırmalarla ilgili çok kısa tanım ve tarihsel gelişmelerle ilgili bilgiler sunduk. Yeni ilaçları ya da tedavi yöntemlerini insanlar üzerinde uygulayarak bunların etkisini ve değerini araştırmak amacıyla yapılan prospektif (ileri yönelik) alışmalara klinik araştırma denir. İzleme ise bir başlangıç noktasından itibaren o klinik araştırma için uygun olacak konunun yeterince uygun birikimli yine uygun süresince ileriye yönelik araştırılmasıdır. İlgili ilaç veya tedavi yöntemlerinin uygulanan kişide farmakokinetik (vücudun ilaca etkisi), farmakodinamik (ilacın vücuda etkisi) etkilerini, ilacın/tedavinin etkinliğini ve güvenliğini ve aynı amaçla kullanılan diğer yöntemlere (ilaç, tedavi) göre üstün olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmaktadır.

Hayvan deneyleriyle elde edilen sonuçlar insanlara tam olarak uymamakta ve doğrudan uygulanamamaktadır. Tıp biliminin gelişebilmesi, tedavi yöntemlerinin araştırılması ve geliştirilmesi, hastalıklara karşı tedbirler alınabilmesi için deneylerin bir noktadan sonra insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi kaçınılmazdır (21). Bu sebepten klinik araştırmalar insan sağlığını iyileştirmek için yeni ilaç ve tedavilerin geliştirilmesinde geçerli bir yoldur. Helsinki Bildirgesinde klinik araştırmaların amacı şu şekilde açıklanmıştır; “İnsanlar üzerinde yapılan tıbbi araştırmaların başlıca amacı; hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak; önlemeye, tanıya ve tedaviye yönelik girişimleri (yöntemleri, işlemleri ve uygulamaları) geliştirmektir. Geçerliliği en fazla kanıtlanmış girişimlerin bile güvenirlik, etkililik, etkinlik, erişebilirlik ve niteliklilik açısından sürekli olarak değerlendirilmesi gerekir. Klinik araştırmaların birincil amacı yeni bilgi üretmek iken, bu amaç hiçbir zaman araştırmaya katılan bireylerin haklarından ve yararlarından üstün tutulamaz.” (12).

Araştırmaların amacı önceden tasarlanmış ve belirlenmiş bir plan ve program çerçevesinde, alanında ve konusunda yetkin araştırmacılar tarafından seçilmiş hastalarda veya sağlıklı gönüllülerde ilaç adayı ürünün etkililiği ve güvenliliği ile ilgili her türlü bilginin yetkin ve sorumlu araştırmacılar denetiminde en ince ayrıntısına kadar elde edilmesidir.

Bilinen hastalıkların dışında yeni hastalıklar veya alt grupların ortaya çıkması yeni ilaçlara gereksinim doğurur. Yeni ilaçlar klinik öncesi araştırmalar (nonclinical research) dönemini kapsar. Bu dönemde ilaçların in vitro (laboratuvar ortamında) toksikoloji, farmakolojik, mutagenisite, karsinogenisite araştırmaları yapılır. Bu değerlendirmelerden sonra yarar-zarar, güvenlilik-toksisite, en yüksek tolere edilebilen doz-toksik olmayan etkili doz (etkinlik, toksisite, farmakokinetik) ile ilgili sorular ve sorunlar in vivo (hayvan) çalışmalarında araştırılır (1). Bu süre 2-3 yıl kadar sürebilir. Klinik araştırmaların çoğu bir ilacın etkinliğini ya da bir tedavinin başarısını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

İnsanlar üzerinde ilaç ve tedavi yöntemlerinin araştırılması tarihte ilk belgelenen klinik deneme benzeri deneyler Babil Kralı Nebuchadnezzar tarafından olduğu bilinmektedir. Yönetimi sırasında bir dönemde halkın sadece et yemelerini ve şarap içmelerini emretmiş, bu diyetin onları sürekli iyi durumda tutacağına inanıyormuş. Bu diyet ile kişilerin bir süre sonra daha kötü ve hasta durumda olduğunu görünce, 10 gün süre ile baklagiller ve sudan oluşan bir diyeti yemelerine izin vermiştir. Bu süre sonunda hastaların düzeldiğini ve daha sağlıklı olduğunu görünce fikrini değiştirerek et ve şarap yeme ısrarından vazgeçmiştir. Yine Roma döneminde, yöneticileri zehirlemek için kullanılacağı varsayılan zehirlere karşı geliştirilen panzehirlerin köleler üzerinde denendiği bilinir. Yeni bir tedavinin ilk klinik denemesi Rönesans dönemi cerrahı olan Ambroise Pare tarafından 1537 yılında yapılmıştır. Savaş yaralarının enfekte olmasını engellemek için, terebentin, gül yağı ve yumurta sarısından oluşan bir karışımı kullanmış ve geleneksel formüllere göre çok daha etkili olduğuna dikkat çekmiştir. Tarihte James Lind ilk kez kontrol grubuna yer vermiş 1747 yılında İngiliz denizciler üzerinde skorbüt hastalığına yakalandığını belirlemiş ve fiziksel yapıları benzeyen 12 İngiliz denizciye 6 farklı tedavi uygulamış, limon ve portakal alanların iyileştiğini gözlemlemiştir (2). Austin Flint tarafından 1863 yılında 13 romatizmalı hastada o dönemde etkinliği kanıtlanmış tedavi ile kendi hazırladığı plasebo ilacı karşılaştırarak klinik araştırmalarda ilk kez plasebo kullanılmaya başlanmıştır. Ronald Aylmer Fisher ile 1923'te klinik araştırmalarda randomizasyon yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. 1944 yılında

çok merkezli klinik denemeler yapılmaya başlanmıştır. Klinik araştırmalar komitesi (Medical Research Council) tarafından 1946-1947 yılları arasında Sir Austin Bradford Hill ile yürütölen akciğer tüberkülozunda Streptomisin ilacının etkinliğini test etmek amacıyla çift-kör ve plasebo kontrollü deneme ile tarihte ilk modern klinik araştırma olarak yerini almıştır (11) . Yine Sir Austin Bradford Hill ve Richard Doll sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi test etmek için 1950 yılında başlayıp 30 000'in üzerinde akciğer kanseri hastası ve doktoru eşleme yöntemi kullanarak uzun süreli prospektif vaka-kontrol çalışması yürütmeye başlamışlardır.

2.2.1. Sonlanım Özelliği (Endpoint)

Araştırıcı olguların başına bir nitelik gelip gelmeyeceği gibi nitel bir özellikte olduğu kadar, araştırmanın konu değişkeni çerçevesinde bir niceliğin, düzeyiyle de ilgilenebilir. Biz burada bir nitel özellik olarak bir özel durumun ortaya çıkıp/çıkmasını (çift seçenekli sonuç, binary) konu edineceğiz.

İzlemeli klinik araştırmaya başlarken, belli bir hipotez belirlendikten sonra çalışmanın amacı ve hedeflenen “sonlanım özelliği” ’nin (endpoint) baştan belirlenmesi gerekir. Sonlanım özelliği bir klinik araştırmada çalışılan müdahalenin yararlı olup olmadığını belirlemek için objektif ölçülebilir bir medikal olay veya klinik sonuçtur. Araştırmanın temel ilgi alanlarından biri olan değişken olarak ta tanımlanabilir. Bu değişken etkililik ve güvenlikle ilgili olabilir. Sıklıkla kullanılan klinik yanıtlar arasında ölüm, yaşam süresi, tümör yanıtı, nüksetme oranı vardır. Örneğin; yeni bir kanser ilacının çalışıldığı bir klinik araştırmada ilacı alan kişilerin almayanlara göre daha uzun yaşayıp yaşamadığını değerlendirmede “ölüm” değerlendirme kriteri olarak kullanılır.

Çoğu zaman ilgilenilen araştırmada birden fazla sonlanım özelliği vardır. Sonlanım özellikleri genellikle birincil sonlanım özelliği (primer endpoint) ve ikincil sonlanım özelliği (sekonder endpoint) olarak belirlenir. Bu noktalar dikkatlice seçilmeli, açıkça tanımlanmalı ve önceden belirlenmelidir (15). Tedavilerin karşılaştırılmasında ana kriterin belirlenmesi çok önemlidir. Araştırmalarda çok yönlü testlerle ortaya çıkacak sorunları önlemek için

çalışmanın örneklem büyüklüğünün hesaplanması ve ana sonucunun belirlenmesi birincil sonlanım özelliğine dayandırılmalıdır (9).

Çalışmanın asıl amacı ile ilişkili olan birincil sonlanım özelliği, ilacın veya tedavinin etkinliği ile ilgili olup diğer hipotezlerden önce test edilir. Birincil sonlanım özelliği araştırmaların ana sonucudur. Klinik araştırmalarda genellikle “etkinlik” tir. Etkinlik bir sürekli değişken olabileceği gibi belli bir düzeyi aşmakla tanımlanan - örneğin tümör boyutunun başlangıca göre % 50 küçülmesi- bir nitelik de olabilir, sıklıkla görüldüğü gibi ölüm de olabilir. İdeal olarak bir araştırmacının sadece bir sonuç ölçümüne dayalı bir sonlanım özelliği olmalıdır. Büyük araştırmaların da birden çok sonuç ölçümlerinden oluşan bir ana sonlanım noktası vardır.

İkincil sonlanım özelliği ise, test edilen ilaç veya tedavi hakkında destekleyici bilgiye sahiptir (29). İkincil sonlanım özelliği araştırmadaki birincil sonlanım özelliklerinden daha az önemli olan mümkünse de birden çok sonlanım noktasıdır. İkincil sonlanım “güvenilirlik” tir. Daha fazla araştırmacılara ve gelecekteki çalışmalarda test edilebilecek yeni hipotezlere yol açabilir (9). İkincil sonlanımlar genelde ilaç prospektüsünde kullanılır. İkincil sonlanım birinci sonlanım ile anlam taşırken, tek başına bir iddia da bulunmak için yeterli değildir. Örneğin: D’Agostino’ya göre, belirli bir hastalık nedeniyle biyokimya parametrelerindeki değişim birincil sonlanım özelliği iken, hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan semptom gelişimi ikincil sonlanım veya birincil sonlanımı yorumlamaya yardımcı yaşam kalitesi gibi sonlanım noktaları olabilir (29). Araştırma sonucunu belirleyecek uygun sonlanım özelliklerinin saptanamaması nedeniyle araştırma başarısızlığa uğrayabilir (25).

İdeal olarak, birincil sonlanım özellikleri bir hastalıkla ilişkili klinik sonlanımı, ya hastaların yaşama oranlarında artmayı ya da ağrının hafiflemesi ve yaşam kalitesi gibi semptomatik sonlanımı ölçmektedir. Prospektif (ileri yönelik) olarak seçilen tek bir sonlanım özelliğinin incelenmesi çalışmadan geçerli sonucun elde edilmesini sağlayacaktır. Birkaç (sekonder) sonlanım özelliği daha önceden belirlenebilir; incelenen sonlanım özelliklerinin sayısı arttıkça bunlardan birinin şans eseri belirgin farklılıklar koymasının olasılığı artar.

Çalışma sonuçlarının özensiz değerlendirilmesi sonlanım özelliklerinin veriler görüldükten sonra retrospektif (geriye yönelik) olarak seçilmesinden çıkar. Bu durum seçmeye bağlı önyargıları ortaya koyduğu ve şans eseri ortaya çıkan bir sonucun olasılığını arttırdığı için retrospektif (geriye yönelik) seçme sadece daha sonra prospektif (ileri yönelik) olarak denenecek bir hipotezin temellerini oluşturmak için kullanılmalıdır (6).

Sonlanım özellikleri belirlenirken şu özellikler dikkate alınmalıdır:

- 1- Değerlendirme hatalarına açık olmamalıdır.
- 2- Tanı konması ya da gözlemlenmesi kolay olmalıdır.
- 3- Değerlendirmesi çalışma kollarında uygulanan değişik tedavilerden bağımsız olmalıdır.
- 4- İç ve dış kalite kontrolü yapılabilmesi ve geçerliliği sınanabilmelidir.
- 5- Klinik olarak geçerli olmalıdır (2).

2.2.2. Klinik Araştırmalarda Genel Tasarım

Klinik araştırma tasarımlarında bakış açısı ve uygulama biçimi açısından birbirinden farklı yöntemlerden yararlanılabilir.

2.2.2.1. Süreç Açısından

Klinik araştırmalar gerçekleştirilme süreci içindeki durumuna bağlı olarak kabaca 3 ayrı araştırma tasarımı tipinde incelenebilir.

İleri yönelik (prospektif) araştırmalar genelde klinik araştırmaları oluşturur. Başlangıç zamanı tanımlanmış, nedensel bağı etkileyebilecek ikincil etkenleri dengelemek amacı ile araştırma sonucunun nedenden sonuca, şimdiden geleceğe doğru yönlendirilmiş olduğu araştırma tasarımıdır.

Geriye yönelik (retrospektif) araştırmalar olgu-denetim araştırmalarını oluşturur. Araştırmanın gerçekleşme sürecinin başında ilgilenilen kümeler bellidir. Bunların şüphelenilen nedensel özellikte olan bağları geçmişlerine yönelik soruşturularak sorgulama yapılan bir araştırmadır. Sonuçtan nedene

doğru olan araştırma tasarımıdır. Her iki araştırmada da zaman içinde ileri ve geriye doğru uzunlamasına değerlendirme yapılır (3).

Kesitsel (cross sectional) araştırmalar bir hastalığın ve ya bir sağlık sorununun görülme sıklığını belirlemek amaçlı yapılır. Bu nedenle tanımlayıcı araştırmalar kapsamında ele alınabilir. Kısa bir zaman dilimi içinde saptanmış bir toplumun içine girerek ya da kliniğe başvuran hastaları değerlendirerek yapılır. Neden ve sonuçları birlikte ele alan araştırma tasarımıdır (3).

2.2.2.2. Yöntem Bilim Açısından

Sonucu yargılama açısından klinik araştırma beklentileri 3 ayrı tipte incelenebilir.

stnlk (superiority): Klinik araştırmalarda bir nedensel kümenin düzeyi konu edinilen bir değerksen açısından diğer bir nedensel kmenininkinden daha yüksek olduğu ya da farklı olduğu varsayımı yapılan çalışmalardır (27). Diğer bir deyişle karşılaştırılan iki tedavinden birinin diğerine göre daha büyük ya da aralarında gözlenen farkın klinik uygunluğunun diğerine göre üstün olmasıdır.

Eşdeğerlik (equivalence): Bazı durumlarda yeni bir tedavi mevcut tedaviler üzerine daha az yan etki, daha düşük maliyet, daha kolay yönetim gibi bazı avantajlar getirebilir. Bu amaçla yeni bir tedavinin etkinliğinin, bilinen ve kullanılan bir tedavinin uygun değerlendirme lt çerçevesinde eşdeğer olduğunu kanıtlamak amaçıyla yapılan çalışmalardır (2, 27).

Daha düşük olmama (non-inferiority): Bu alışmalar eşdeğerlik çalışmalarından istatistiksel değerlendirme açısından farklıdır. Referans alınan lte göre değerlendirilen yaklaşımın daha üstün, verimli, etkili olması ile değil tek yönde daha az etkili olmaması yönünde yargılama varsayılarak yapılan çalışmalardır (27).

Farklı sonuçlar için klinik araştırma tasarımlarında kendine has örnekleme büyüklüğü hesaplama yöntemi bulunmakta olup genellikle eşdeğerlilik veya "daha düşük olmama" araştırmalarında üstünlük için hesaplanacak sayıdan daha da yüksek olacaktır.

2.2.2.3. Sonlanım Özelliği Tipleri

Sonlanım özelliği; bir nicel ölçüm olan kolesterol düzeyi veya yaşam kalitesi olduğu gibi, bir biyokimyasal veya sosyoekonomik parametreler de olabilir (13, 32). Bunlar gibi sonlanım özellikleri farklı tipte olabilir:

- 1- Bir nicel ölçüm belirli bir spesifik ölçüyü veya sayıyı temsil edebilir. Örneğin; yaşam kalitesi skoru, kan basıncı ya da kalp hızı. Bu sonlanımlar ortalama veya medyan ile özetlenebilir.
- 2- Bir olayın meydana gelip gelmediğini belirten ikili (binary) klinik sonuç olabilir. Örneğin; herhangi bir nedene bağlı ölüm, hastalık belirtisi veya semptomların ortaya çıkması, semptomların iyileşmesi. Sonlanım özelliklerini karşılaştırmak için oranlar, odds ratio veya risk ratio kullanılabilir.
- 3- İlgilenilen bir zamanın veya hayatta kalma süresinin oluşması için geçen zaman olabilir. Örneğin; hastanın ölümüne kadar geçen süre. Genellikle yaşam sürelerini karşılaştırmak için Kaplan-Meier grafiği ve tedavi etkisini tahmin etmek için Cox model kullanılır.
- 4- Sağlık hizmetleri kaynaklarının kullanımı olabilir. Örneğin; hastane yatış sayısı.

2.2.2.4. Biasların Engellenmesi

Bilincinde olmadan sistemli yaklaşım hataları nedeni ile araştırmanın tüm sonuçları bozulacak şekilde etkilenebilir. Bu tür hatalara bias denir. Araştırmalarda ilgilenilen konunun hangi tip dış etken ürettikleri veya hangi koşulu özellikle bozdukları listenemeyeceğinden biasların engellenmesi için araştırma yöntemleri ile önlemler alınarak azaltılmaları gidilmelidir (27).

Klinik çalışmalarda hastaların ya da gönüllülerin kontrol grubuna ya da deneysel tedaviyi alan gruba rasgele (random) atanması ile grupların benzer olması sağlanır. Çalışma tasarımında rasgelemenin sonucu katılımcı ve araştırmacılardan gizlenmelidir. Katılımcıların kontrol mü yoksa tedavi grubunda mı olduğunun gizlenmesine körleme (blinding) ya da maskeleyme (masking) denir. Tedavide sadece katılımcıların körlendiği ancak araştırmacıların aktif ajanın verilip verilmediğini bildiği çalışmalar tek-kör çalışma olarak adlandırılır. Çift-kör

çalışmalarda ise ne çalışmanın katılımcıları ne de araştırmacıların aktif ajanın verilip verilmediğini bilir. Araştırmacıların körlenmesi, yorumlanmasını ve hasta ile ilgili kararların alınmasındaki biası engeller. Rasgelelenmiş, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar, katılımcının ve gözlemcinin önyargılarını engelleyerek, ilacın etkileri ile ilgili gerçeklerin ortaya konmasında en yüksek olasılığı sağlamaktadır (6, 15, 16).

Etkililiği göstermek için yeterli ve iyi-kontrollü araştırmalar yapılmalıdır. Bu genellikle iki kez tekrarlanan, rasgele atanmış, çift-kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmalar olarak yorumlanır. Güvenlilik, ilaç uygulanan hastalardan oluşan yeterli büyüklükteki bir veri tabanı ile gösterilir. Bu gereksinimlerin sonucu olarak, ilacı kullanan hasta sayısı, çalışma sayısı, gelişme maliyeti ve gerekli süre yeni ilaç başvurusunu tamamlamaya yönelik klinik çalışmalar için artmıştır (6).

2.2.2.5. Fazlar Açısından

Klinik araştırmalarda; deneysel bir ilaç, tedavi, müdahale genelde dört evre (faz, safha, dönem) sürecinde devam edebilir. Her bir evre bir öncekinden elde edilen bilgilerin doğrulanması ve olası eksikliklerin giderilmesi amacıyla taşır (13).

Faz I: Yeni bir biyomedikal müdahalenin hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden sonra insanlarda ilk uygulanacağı dönemdir. Bu süreç ortalama 1-1,5 yılda tamamlanır. Tedavi / ilaç örneklem büyüklüğü 20-100 arasında olan gönüllü hasta ya da sağlıklılarda güvenli doz aralığını (farmakojivalans), tedavinin/ilacın yan etkilerini, farmakokinetik ve farmakodinamik (ilacın vücuttaki süreci) ve hedef hastalığa etkisini belirlemek amacıyla denir. Bu fazın temel amacı güvenilirliktir. Genelde hastalarda toksisite oluşturmayacağı düşünülen en düşük dozlardan başlanır (2, 7). Kanser ve AIDS tedavilerinde olduğu gibi ilacın ciddi toksisitesi olması bekleniyorsa Faz 1 sağlıklı gönüllüler yerine hasta gönüllülerle gerçekleştirilir. Bu denemeler kör olmayan “açık” ya da “kör” ve plasebo kontrollü olarak yapılabilir. Faz 1 çalışmaları genellikle özel eğitimli klinik farmakologlar tarafından araştırma merkezlerinde yürütülür (16).

Faz II: Tespit edilen doz aralığının hedef hastalardaki etkinliğinin ve güvenliliğinin araştırılması amaçlanır. Bu fazda daha geniş çaplı toksisite belirlenmesi mümkün olur. Tedavi / ilaç örneklem büyüklüğü 30-300 arasında hastalarda gerçekleştirilir. Bazen Faz IIa ve Faz IIb olarak ayrılır. Bu fazdaki çalışmalar ortalama 2 yılda tamamlanır. Faz IIa: toksik olmayan doz aralığını ve sıklığını belirlemek amacıyla yapılır. Faz IIb: ilacın etkinliğini araştırmak amacıyla yapılır. Denenen ilaç etkili ise faz III araştırma evresine geçilebilir. Bu denemelerde bilinen bir aktif ilacın (pozitif kontrol) ve plasebo tedavinin uygulandığı tek-kör bir kurgu kullanılabilir. Faz II denemeler genellikle özelleşmiş klinik merkezlerde (örneğin; üniversite hastanelerinde) yürütülür (16).

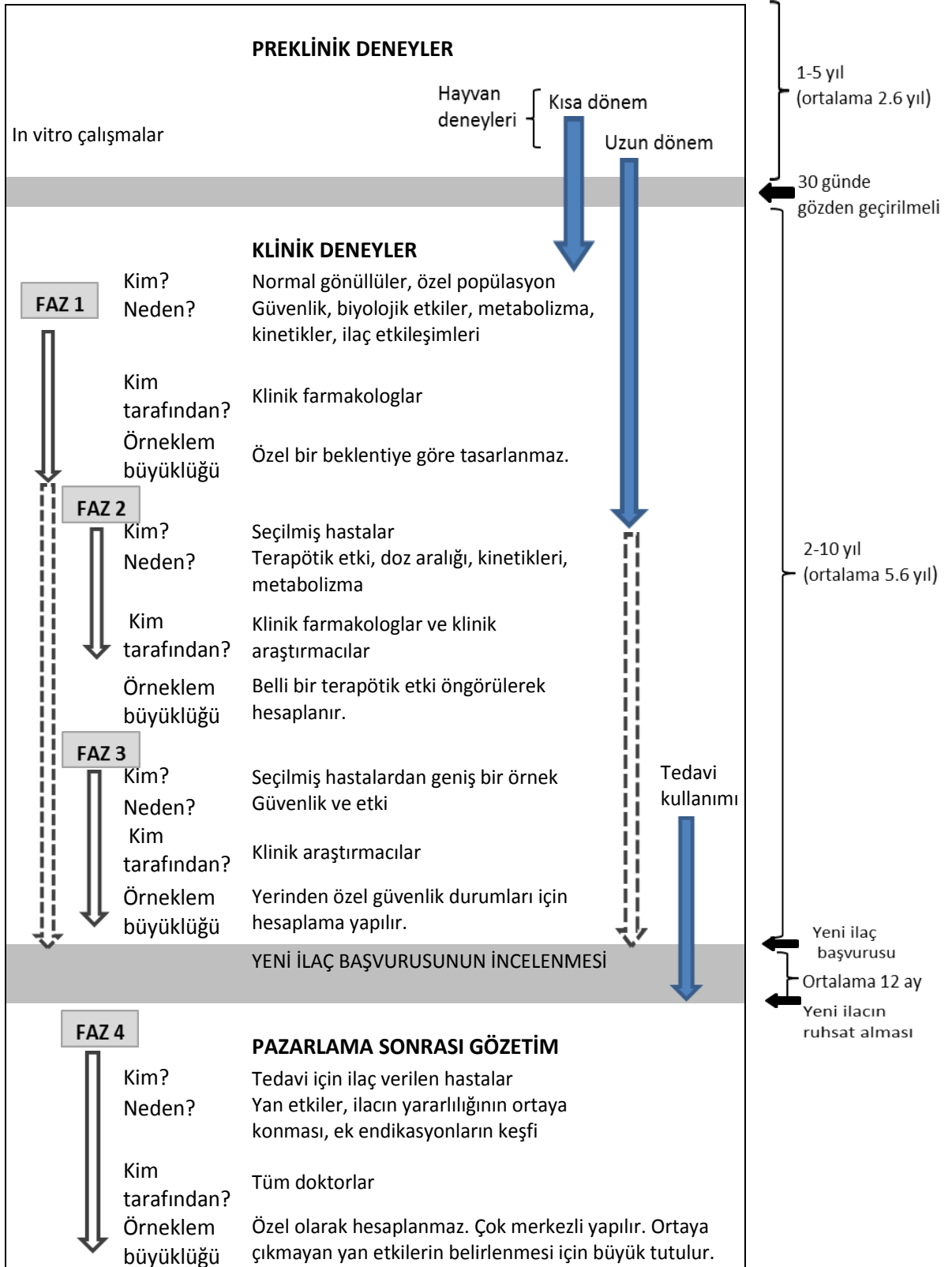
Faz III: İlacın daha geniş bir hasta grubunda klinik etkinliğinin ve yan etkilerin standart tedavi ya da deneysel müdahalelerle karşılaştırarak değerlendirilmesidir. Bu karşılaştırmada yaşam süresi ve yaşam kalitesi değerlendirilir. Tedavi / ilaç örneklem büyüklüğü 1000-3000 arasında gönüllü hastalarda gerçekleştirilir. Bu evredeki deneylerde örneklem büyüklüğü çeşitli etkinlik ölçütlerine veya düşük sıklıklı yan etki tiplerine göre hesaplanabilir (6). Çok merkezli, bazen çok uluslu, randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışmalar olarak planlanır. Faz III çalışmalar yürütüldükleri döneme göre ikiye ayrılır. Faz IIIa: ilacın etkililiği gösterildikten sonra ve ruhsat başvurusundan önce yapılan çalışmalardır. İlacın etkililiği ve güvenliliği ile ilgili detayların elde edilmesi evresidir. Bu çalışma sırasında genelde ilaç prospektüsünde yer alacak bilgiler ortaya çıkar (2). Faz IIIb: ilacın ruhsatlandırma onayının alınmasından önce yapılan çalışmalardır. Bu evrede, Faz IIIa çalışmalarını destekleyen, tamamlayan veya yaşam kalitesi ölçümleri yapılabilir.

Faz IV: Ruhsatı alınmış ve pazara çıkmış ilaçların kullanılmaya başladıktan sonra yapılan çalışmalardır. Postmarketing-surveillance (PMS) - pazarlama sonrası izleme olarak ta adlandırılır. Veri toplama ve ilacın güvenliliğinin değerlendirildiği Faz IV giderek önemli hale gelmektedir (16). Deneyler sırasında kısa süre ve kısıtlı örneklemlerde ortaya çıkmayan yan etkilerin belirlenmesi, ilacın etkinliğinin geniş bir hasta kitlesinde gösterilmesi, bilinen yan etkilerinin ortaya çıkma sıklığının saptanması amaçlanır (2). Bu dönemde tespit edilenler ilacın prospektüsünde değişiklik yapılmasını,

piyasadan toplatılmasını gerektirebilir. Örneklem büyüklüğünün genellikle 1000'den büyük olması önerilir (2, 7).

Tıbben önemli fakat gecikmiş veya 1000 uygulamada 1'den daha seyrek olan riskler pazarlama öncesi saptanamayabilir. İlacın sayısız beklenmeyen advers ve yararlı etkileri ilaç yaygın olarak kullanıldıktan sonra ortaya çıkar (6).

Klinik araştırma fazlarının bir özeti Şekil 2-2'deki (6) gibi sunulabilir:



Şekil 2-2: Klinik araştırma fazları

2.3. Sağkalım Çözümlemesi

2.3.1. Giriş

Sağkalım çözümlemesi (yaşam analizi) tıpta çeşitli hastalıklara ilişkin, risk etkilerini, prognostik öğeleri, tedavi başarılarını ortaya koyabilmesi açısından önem taşımaktadır (27). Sonuç değişkeninin ilgilenilen bir olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre olduğu durumda kullanılan analiz yöntemlerinin tamamı sağkalım çözümlemesidir (19).

Tıbbi araştırmalarda bazen klasik çözümleme yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Çoğu kez araştırmancının değerlendirilmesi tüm hastalar ölmeden veya incelenen sonuç ortaya çıkmadan yapılması gerekmektedir. Aksi durumda hangi tedavi yönteminin daha iyi olduğu ve hastalığı etkileyen faktörlerin saptanması yıllar sürebilir. Ayrıca, hastalara uygulanan tedaviler aynı zamanda başlamamaktadır. Bu sebeplerden dolayı bu tip çalışmalarda sağkalım çözümleme yöntemleri daha uygun sonuçlar vermektedir (8, 24).

Sağkalım terimi, çözümlenecek araştırmada belirli bir özelliğin, konunun süreç içinde gözlemlendiğini, saptandığını vurgulamaktadır. Bu araştırmaların genel amacı, belli bir özelliğin ortaya çıkışını zamanın da fonksiyonu olarak ortaya koyup değerlendirebilmektir (27). Bu analizlerde süre, belli bir başlangıç noktasından (bir ameliyat, bir tedavinin başlangıcı, bir hastalığın başlangıcı kabul edilen an vs.) bireyin ya da bir nesnenin takibine başlanılmasından, ilgilenilen olayın (ölüm) gerçekleşmesine kadar geçen yıllar, aylar, haftalar ya da günler olabileceği gibi bireyin olayın gerçekleştiği andaki yaşı da olabilir (17, 27). İlgilenilen olay ölüm olabileceği gibi, tedaviye yanıt vermek, remisyona girmek, hastalık insidansı, tümörsüz geçen süre gibi özellikler olabilir.

Sağkalım çözümlemesi T zaman süresinde n sayıda izlenen olgudan elde edilen izlem sürelerinin (yaşam süreleri) dağılımını açıklayarak, izlem sürelerini etkileyen ve etkilemesi olası değişkenleri içeren modeller kurarak bu modellere göre parametre tahminleri yapmayı amaçlamaktadır.

Sağkalım çözümlenmelerinde bireyin belirli bir başlangıç zamanı ile ölümü arasında geçen zamana hayatta kalma süresi (survival time) , incelenen olayın

bireyde görülmesi ise başarısızlık (failure) olarak adlandırılır. Başarısızlık belirli bir zaman aralığından sonra oluşur ve buna başarısızlık zamanı (failure time) denir. Bireylerde başarısızlık genelde ölüm veya hastalık anlamına gelir. Genellikle klinik verilerde ilgilenilen olay, ölüm, hastalığın görülmesi ya da tekrarlanması gibi negatif olaylardır. Fakat bireylerin ciddi bir operasyondan sonra işe başlamalarına kadar geçen zaman ya da kanser hastalarında remisyon izlem süresi olarak kabul edilebilir ve böyle bir durumda ilgilenilen olay pozitif bir durumun gerçekleşmesidir (19).

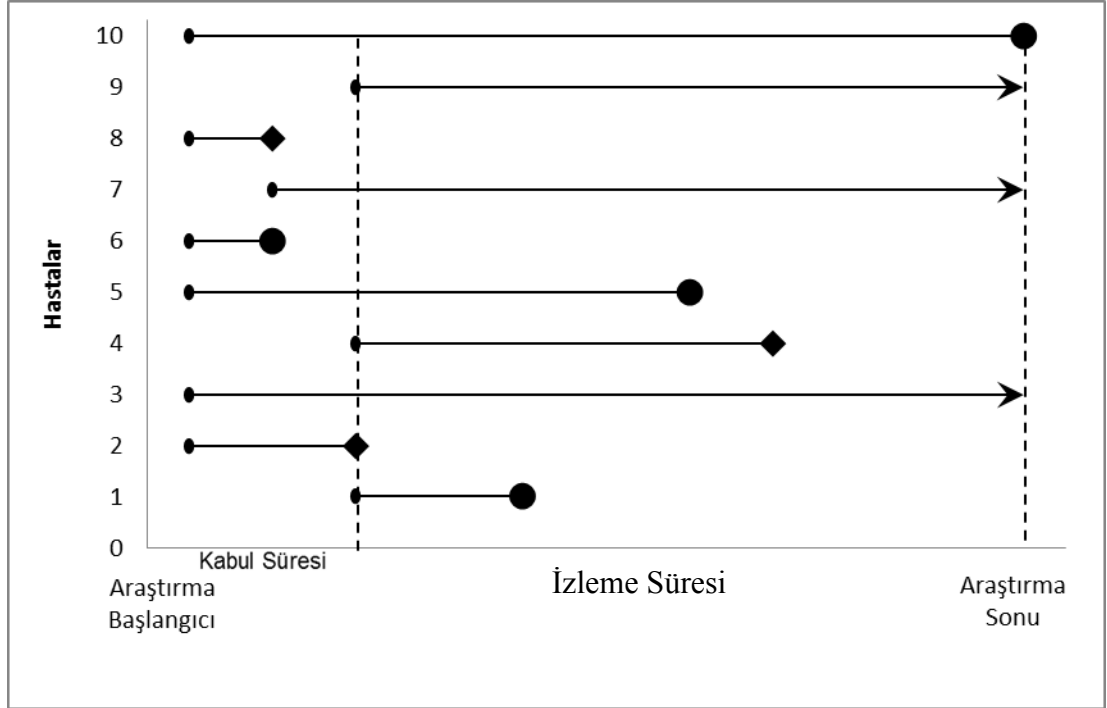
Sağkalım çözümlerinde temel olarak gözlenen, başarısızlık süresinin incelenmesi olduğundan, bu değişkenin iyi tanımlanması gerekmektedir. İlgilenilen olaya göre farklı şekillerde ortaya çıkabilen bu değişkenin duyarlı olarak ölçülmesi için, başlangıç zamanı her bir birim ya da birey için şüpheye yer vermeyecek şekilde tanımlanmalı, geçen süreyi ölçmek için bir zaman ölçeği kabul edilmeli, her bir birim ya da birey için ömrün sona erdiği ya da başarısızlığın meydana geldiği an net olmalıdır (24).

Bir sağkalım araştırmasının temel özelliği; ilgilenilen koşulu taşıyan olgular içermesi gerektiği, olguların araştırmanın olay konusu olan özelliği çalışmaya dahil edildikleri anda taşımamaları gerektiği ve izleme süresince (follow-up time) ilgilenilen olay açısından gözlemlendikleridir (27).

Çalışmaya alınan her olgunun kendine özgü bir giriş zamanı, izlenme süresi ve sonlanım biçimi bulunur. Çalışmalarda her olgu için yaşam süresine ulaşılması mümkün değildir. İzleme sürecinde izlenen gözlemlerden bazılarının izlemeden çıkmaları (kaybolması, tedaviden memnuniyetsizlik, alternatif başka bir tedavinin varlığı), ilgilenilen olay dışındaki nedenler yüzünden ölmesi, araştırmayı yapan kişi tarafından izlenmekten vazgeçilmesi durumları olabilir. Bu durumda izleme süresince bazı olguların sağkalım sürelerini tam olarak bilmek mümkün değildir. Bu tür yaşam süresi bilinmeyen olgular “tamamlanmamış” (sansürlü-censored observations) olarak adlandırılır (27).

Olağan dışı bir durum olmadıkça sonuç değişkenin gözlenememesi olamaz (34). Sağkalım çözümlerinin güçlü yanlarından biri de tamamlanmamış veriler olsa da uygulanabilir olmasıdır.

Tamamlanmamış olgular çalışmanın temel öğeleridir ve konu olayın sıklığı ancak bunların varlığı çerçevesinde değerlendirilebilir. Değerlendirilmelerindeki özellik araştırmanın konusu doğrultusunda özellik taşıdıkları süre çerçevesinde irdelenmeleridir (27).



Şekil 2-3: Sağkalım araştırmalarının izlem süreci

Kabul süresinin uzunluğu örneklem büyüklüğünün elde edilebilme olanağına göre değişir. İzleme süresi ise kabul süresi bitiminden hemen sonra başlayıp araştırma sonuna kadar geçen süreyi kapsar. İlgilenilen olayın özelliklerine bağlıdır. İzleme süresi beklenen medyan süresinin en az 2 katı olmalıdır. İzleme süresinde yeni olgular araştırmaya dahil edilmez (27).

Sansürleme farklı şekillerde görülebilmektedir. Şekil 2-3 'te 10 birey için izlem süresi boyunca ilgilenilen olayın (ölüm) sağkalım çözümlerinde görülebilen veri tipleri şematik olarak gösterilmiştir. "◆" ile ölmüş olan veriler , "●" ile tamamlanmamış veriler ve "→" ile hayatta olan veriler gösterilmiştir. 2, 4 ve 8 numaralı bireyler araştırmaya farklı zamanlarda girmişlerdir ve izlem süresince ilgilenilen olaydan dolayı ölmüşlerdir. Ölüm zamanları bilindiği için bu veriler tamamlanmış olgulardır. Araştırma bitene kadar 3, 7 ve 9 numaralı

bireyler hayatta kalmışlardır. 1, 5, 6 ve 10 numaralı bireyler araştırmaya başlangıç noktalarında girmişlerdir. Ancak öldüklerine dair bir bilgi olmadığı için bu veriler tamamlanmamış (sansürlü) olgulardır.

Araştırmada ilgilenilen olay araştırmanın bitim noktasından daha sonraki bir zamanda gerçekleşiyorsa yani olay henüz gerçekleşmemişse bu tür verilere sağdan sansürlü veriler (right censored) denir. Yukarıdaki şekilde 1, 5, 6 ve 10 numaralı bireyler sağdan sansürlü olgulardır. Çünkü olguların izleme ile ilgili başlangıçları net olarak bilinmektedir. İlgilenilen olayın başlangıç zamanı tam olarak bilinmeyen ancak belirli bir zamandan önce gerçekleştiği bilinen verilere soldan sansürlü veriler (left censored) denir. İlgilenilen olayın belli bir zaman aralığında gerçekleştiğinin bilindiği veriler de aralıklı sansürlü veriler (interval censored) olarak adlandırılır.

Sağkalım çözümlerinde tamamlanmamış verilerin dışında bir de ucu kopuk veri (truncation) tipinde olgular bulunabilir. Sağa kopuk uç (right truncation) sadece olay olgularının izlem verilerinin olmasıdır. Sola kopuk uç (left truncation) ise gerçek başlangıç zamanı bilinmeyen ama belirli bir kritik süreden büyük olgular izlemeye alınmaktadır (27).

Üzerinde değerlendirme yapılacak tüm olguların araştırmaya aynı anda, hepsi için geçerli bir başlangıç noktası ile katılmaları olanaksızdır. Araştırma için belirlenmiş kabul süresinin çeşitli anlarında izlenmeye katılan yeni olgular olacağı gibi, belli bir özelliğe erişmesi (ölmesi) nedeni ile izlemeden çıkan örnekler de bulunacaktır. Daha kabul süresi içinde bile başlarına olay gelen veya izlemede yitirilen (tamamlanmamış) olgular bulunabilir (27). Tamamlanmamış olgular kabul süresi içinde ya da izleme sürecinde rasgele bir zamanda görülebilir. Bundan dolayı sağkalım çözümleri, istatistikte yaygın olarak kullanılan yöntemlerin varsayımlarını sağlayamamaktadır. Dolayısıyla klasik istatistiksel yöntemlerin kullanılması uygun olmayacaktır.

Sağkalım değerlendirme yaklaşımlarında temel olarak 2 biçim söz konusudur.

1-Yaşam Tablosu yöntemi

2-Kaplan-Meier yöntemi

Uzun sürecek ve çok geniş örneklemler için biz bu tür daha kısıtlı örneklerle gerçekleştirilen ve olguların başına gelen olayların ortaya çıkma anlamlarıyla birleştirildiği değerlendirmeleri ele alacağız.

2.3.1.1. Yaşam Tablosu Yöntemi

Yaşam tablosu yöntemi mortaliteyi ölçmek ve bir nüfusun yaşam deneyimini açıklamak için kullanılan eski tekniklerden biridir. Aktüerler, demografiler, devlet kurumları ve tıbbi araştırmacılar tarafından sağkalım, nüfus artışı, doğurganlık, göç, evlilik hayatının uzunluğu gibi çalışmalar için kullanılmıştır (20).

Yaşam tablosu yönteminde olgular oldukça büyük sayılardan oluşmaktadır. Böylece sağkalım süreleri belli aralıklarla ($k > 3$) gruplara ayrılabilir. İlk aralıktan sonuncuya kadar aralıklar belirlenir ve birbiriyle karışmayacak şekilde tanımlanırlar (27). Yaşam tablosu yönteminde her bir olgunun yaşam ve ölüm olasılıkları, ortalama yaşam süreleri hesaplanır. Belirli bir zaman içinde belirli bir nüfusun ölüm deneyimini özetleyen yaşam tablolarına nüfus yaşam tablosu denir (20).

Yaşam tablosu yöntemi çalışmanın sona ermesine kadar olan tüm sağkalım bilgilerini içermektedir. Örneğin, meme kanseri hastalarının bir beş-yıllık sağkalım oranı hesaplanırken, biri sadece beş ya da daha fazla yıl için çalışmaya girmiş olan hastalara kendini kısıtlamak zorunda değildir. Dört, üç, iki, hatta bir yıl için çalışmaya giren hastalar da beş yıllık sağkalım değerlendirilmesi için yararlı bilgilerle katkıda bulunur. Bu şekilde, takip edilenler belirli bir anda kaybolabilir, hayatta olup çalışmadan çekilebilir, bunların yanı sıra komple ölüm verisi olarak kullanılabilir (20, 27). Yaşam tablosu yöntemi gelecekte yaşaması muhtemel birey sayısını değil mevcut bireylerin kaç yıl daha yaşayabileceklerini tahmin eder.

2.3.1.2. Kaplan-Meier Yöntemi

Kaplan-Meier yönteminde yaşam sürelerinin belirli zaman aralıklarına bölünmeden her bir olay (ölüm) olgusunun zamanı kadar kestirim noktaları oluşturularak yaşam olasılıkları hesaplanır (27). Ayrıca ortalama yaşam süresi, medyan yaşam süresi ve grafiksel olarak yaşam süresinin ortaya konması amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Kaplan-Meier yönteminde az sayıda olguyla çalışılabilir. Bu yöntemde ilgilenilen olay (ölüm) üzerinden yaşam olasılığı hesaplanır. Kayıplar, eksik olgular dikkate alınmaz, sadece ölümler üzerinden yaşam olasılığı hesaplanır.

Kaplan-Meier yönteminde sağkalım süreleri aralık gruplara ayrılmadığı için yaklaşık değil tam yaşam olasılıkları bulunur.

2.3.2. Sağkalım Analizinde Risk Fonksiyonu (Hazard Function)

Hazard fonksiyonu, belirli bir zamana kadar (t) hayatta olan olgularda bir sonraki zaman aralığında (t + Δt) ilgilenilen olayın (ölüm) gerçekleşme olasılığıdır. Diğer bir deyişle belli bir zaman aralığında ilgilenilen olay sayısının çalışmanın başında olan olay sayısına oranıdır. Risk fonksiyonu, hazard fonksiyonu ya da risk (hazard) hızı olarak ta ifade edilmektedir. Sağkalım analizinde önemli bir rol oynar.

Hazard fonksiyonu olasılık fonksiyonu değil, koşullu başarısızlık oranını verir. Zamana göre artabilir, azalabilir ve ya sabit kalabilir. Anlık başarısızlık oranı, ölüm gücü, koşullu ölüm oranı ve ya yaşa göre başarısızlık oranı olarak bilinir. h(t) ile gösterilir:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t]}{\Delta t}$$

Hazard kavramı bir görelî değer olarak da kullanılmaktadır. Birden fazla küme sağkalım açısından incelendiğinde hazard kavramı, bir kümenin diğerine göre ölme olasılığını katsayı olarak yansıtan hazard ratio (HR) kullanılmaktadır (27). HR, kıyasal koşullarda olay oranlarının oranı olarak düşünülebilen kötü

şans oranıdır. Hazard ratio ilgilenilen bir anda gerçekleşen ölüm olasılığının bir önceki ana göre kaç kat değiştiğini yansıtır.

Sağkalım olasılıklarında olduğu gibi hazard değerlendirmesinde de birikimli değer incelenir. Yorumlamada birikimli hazard fonksiyonu ($H(t)$) daha işe yarar olacaktır (27). Birikimli hazard fonksiyonu 0'dan büyük herhangi bir değer alabilir.

$$H(t) = \int_0^1 h(t) dt$$

2.3.3. Sağkalımların Karşılaştırılması

İki sağkalım dağılımını karşılaştırmak için sansürlü olgular olmadığında genellikle parametrik olmayan yöntemler kullanılabilir. İzlem süreleri sansürlü olabileceği için sağkalım dağılımlarının karşılaştırılması için parametrik olmayan testlerin kullanılması uygun olmayacaktır. Sansürlü olguların karşılaştırılması için yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden en sık kullanılan 5 test;

- 1- Log-Rank Testi (Mantel-Cox)
- 2- Gehan (Genelleştirilmiş Wilcoxon) Testi
- 3- Tarone-Ware Testi
- 4- Peto-Peto Testi
- 5- Fleming Harrington Testi

olarak sıralanabilir.

Bu farklı değerlendirme yöntemleri izleme deseni içinde farklı ağırlıklandırılmalarından dolayı birbirlerinden ayrılır. En sık kullanılan Log-Rank Testinde tüm süreç içinde gruplara eş ağırlıklandırma yapılır. Gehan Testinde izlem süresince araştırma başlangıcına sonlarına göre daha fazla ağırlık verilir. Tarone-Ware Testi, Gehan Testinin karekök değeri ile ağırlıklandırılmasıdır. Peto-Peto Testinde araştırma başlangıcına biraz daha fazla ağırlıklandırma yapılır. Fleming Harrington Testinde ise araştırmanın sonlarına daha fazla ağırlık verilir (35).

2.3.4. Cox Regresyon (Cox Proportional Hazards Model)

Cox Regresyon değerlendirme yöntemlerinde en önemli ölçütlerden birini oluşturur. Bütün izlem süresi boyunca kıyas konuları açısından bir riskle karşılaşma açısından benzeş bir oran meydana gelmektedir. Sürekli oransal gitme karşılanamıyorsa burada Cox yapmak yanlış olacaktır. Dolayısıyla bir veri setinde Cox oransal hazard modeli yapmak için gerçekte HR'nin bütün süreç boyunca benzeş kalıp kalmayacağını irdelemek durumundayız.

Bir oransal hazard modelinde açıklayıcı değişkendeki birim artışın etkisi, HR ile çarpımsaldır. Cox modelinin temel varsayımı oransal hazard varsayımıdır. Oransal hazardın anlamı, bir bireyin hazard fonksiyonunun diğer bireylerin hazard fonksiyonlarına oransal olmasıdır. HR'ler orantısaldır yani iki kümenin sağkalım fonksiyonlarına ait kestirim eğrileri kesişmez, paralel bir yapı gösterir. Bu durum HR'nin sabit olmasını gerektirir.

Sağkalım süresi üzerinde etkisi olabileceği düşünülen değişkenlerin neden-sonuç ilişkilerini araştırmak için Cox regresyon modeli kullanılmaktadır. Sağkalım süresi normal dağılmamaktadır. Değişkenler arasında oransal ilişkiler olduğundan bağımsız değildirler (34). Sansürlü değişkenlerin varlığından da diğer regresyon analiz yöntemleri uygulanamamaktadır. Genel olarak Cox modeli yarı parametrik bir model olduğu için bu konuda çok verimli kullanılabilir.

Cox regresyon analizinde amaç, sağkalım verilerinin genel durumunu yansıtacak bir model oluşturmaktır. Araştırmanın belirlenen bir başlangıç anından itibaren zamanın bir fonksiyonu (zamana bağlı değişken) olarak ilgilenilen olayın (dikotom) olasılıklarının nasıl farklılaştığı değerlendirilmektedir. Başlangıçta herkes sağ iken zamanla birikimli olarak bu oran düşer ve araştırma sonunda herkes ölmüş olabilir. Zaman-sağkalım açısından bakıldığında sürecin kendine özgü bir düzeni, eğimi olduğu gözlenir. Sonucu etkileyen diğer etkenler dikkate alındığında temel düzenin dışına çıkabilen farklılaşmalar oluşturabildiği fark edilir.

Sonucu etkileyen tek bir etken varsa bunun çözümlenmesi log-rank testi ile yapılabilir. Birçok etkenin birlikte değerlendirilmesinde Cox regresyon kullanılır. Etkenler sürekli ve ya kesikli değişkenler olabilir. Cox regresyon bir etkene bağlı farklılaşmaların sağkalım izleme süreci boyunca belli bir oranda sürdüğü ön kabulü ile tasarlanmıştır. Bunların yorumlanmasında ise odds ratio olarak yapılan görelî değer hazard ratio (kötüşans oranı) kullanılmaktadır (27). Sonuç olarak birden çok bağımsız değişkenin varlığında sonucun oluşma riskini belirlemek oransal hazard modeli (proportional hazards model) olarak Cox regresyon analizi ile mümkündür (3).

2.4. Sağkalım Çözümlerinde Örneklem Büyüklüğü Hesaplama Yaklaşımları

İzlemeli klinik araştırmalar genellikle insanlar üzerinden yapıldığından kullanılacak örneklem sayısının ne kadar olması gerektiği önem taşımaktadır. Örneklem büyüklüğünün hesaplanması, kullanılan teste ve sonlanım özelliklerinin tipine göre değişir (9). Bakılacak sonlanım özelliği ile de ölüm olmayacağı için (remisyondan çıkma, vertebra kırıkları gibi) sağkalım çözümlenmesi gibi düşünmek zorunda değiliz.

Sağkalım çözümlerinde tamamlanmamış verilerin varlığından dolayı, yeterli güç ve güven düzeyi dikkate alınarak, uygun örneklem sayısının belirlenmesi gerekmektedir. Sağkalım çözümlenmesinde örneklem sayısı, hasta sayısından daha çok ilgilenilen olay (ölüm) sayısına göre ölçülür. Çünkü araştırılan olay gerçekleşmemiş olabilir. Diğer bir deyişle tamamlanmamış veri olabilir (31).

Örneklem büyüklüğü hesaplanmasında en basit yaklaşım biçimi, belli bir izlem zamanında kıyasal kümelerdeki olay sıklığı açısından, ön kabul değerlerle belirlenmiş I. ve II. tip hata düzeyleri ile kıyas kümeleri arasında öngörülecek oransal farkın saptanması için gerekli en az örneklem hesaplanmasıdır. Ancak bu tip yaklaşımlar sağkalım araştırmalarında süreç ve yargı özellikleri çerçevesinde artık nerede ise hiç kullanılmamaktadır. Daha özgün ve sık kullanılan yaklaşım, kıyas kümelerin öngörülen hazard oranını

(HR) veya beklenen ortanca olaysızlık (sağkalım süresi) oranını örneklem hesaplaması için ana öge olarak kullanmaktır (28).

İzlemeli klinik araştırmaların ikiden fazla deneysel kol içermesi veya yarışan risklerin varlığı örneklem büyüklüğü hesaplamalarında farklılıklar oluşturur. Tasarlanan araştırmanın özelliğine ve konunun içeriğine göre uygun hesaplama yönteminin seçilmesi sağlıklı sonuçlar için zorunludur (28).

Sağkalım çözümlemesinde örneklem büyüklüğü hesaplariken ilk başta belirli bir etki tespit etmek için gerekli olan olayların sayısı belirlenir. İkinci aşamada ise çalışma sırasında bir olayın olasılığına bağlı olarak gerekli örneklem büyüklüğü hesaplanır. Bu, olguların beklenen sayısına dayanarak gerekli yıllarda belirlenen olaylar veya doğrudan olay olasılık tahmini kullanılarak yapılır (5).

Sağkalım çözümlemesinde örneklem büyüklüğü hesaplanması için çeşitli yaklaşımlarda bulunulmuştur. George ve Desu (1974) tarafından logrank testi için örneklem büyüklüğü hesaplama teorisi, formülü ve uygun tablolarının en basit temelleri sunuldu, Freedman (1982) tarafından bunlar geliştirildi. Bernstein ve Lagakos (1978) tabakalı klinik araştırmalar için örneklem büyüklüğü formülü sundular. Lakatos (1988), orantısız hazard fonksiyonları için kullanılabilir yöntemleri türetti. Ahn ve Anderson (1995) ikiden fazla grup karşılaştırıldığında örneklem büyüklüğünün hesaplanmasını geliştirdiler. Collet (2003) örneklem büyüklüğü hesaplama yöntemlerini gözden geçirdi. Bu incelenen yöntemlerde temel olarak basit iki örneklem problemi ve HR üzerinde durulmuştur (5,33).

Bir önceki bölümde incelediğimiz HR, iki ayrı kümede zaman içinde ortaya çıkan ilgilenilen olayın belli bir izlem sonunda belirlenmiş oranların (sağkalım, olaysızlık oranı) logaritmalarının bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

$$h = \frac{\ln(p_1)}{\ln(p_2)}$$

Belirli bir izlem sonunda belirlenmiş HR ile istenen güç (1-β) ve güven (α) düzeyinde her çalışma kümesi için olgu sayısı dikkate alındığında ise;

$$n \geq \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 (h + 1)^2}{(2 - p_1 - p_2)(h - 1)^2}$$

formülü ile örneklem büyüklüğü hesaplanmaktadır.

Bu yöntemlerin dışında Neyman-Pearson, Freedman-Schoenfeld ve Medyan yaşam süresi çalışmamızda ilgilenecek yaklaşımlardır.

2.4.1. Neyman-Pearson

Belirli izleme süresi sonundaki birikimli sağkalım sıklıklarının kaba oranlar olarak kıyaslanması ile hesaplanır.

İki ayrı kümede incelenen aynı özelliğin farklı oranlarını kıyaslamak için istenen güç (1-β) ve güven (α) düzeyinde her çalışma kümesi için;

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

oranların ortalaması bulunarak,

$$n \geq \frac{[z_{\alpha}\sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + z_{\beta}\sqrt{p_1q_1 + p_2q_2}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

formülü yardımıyla örneklem büyüklüğü hesaplanır.

İki küme olgu sayıları farklı tasarlanacak ise; iki kümenin örneklem sayılarından ikinci kümenin birinci kümeninkine oranı olan \emptyset dikkate alınarak;

$$\bar{p} = \frac{p_1 + \emptyset p_2}{\emptyset + 1}$$

olay oranlarının ortalaması bulunur ve

$$n \geq \frac{[z_{\alpha}\sqrt{(\emptyset + 1)\bar{p}\bar{q}} + z_{\beta}\sqrt{\emptyset p_1q_1 + p_2q_2}]^2}{\emptyset(p_1 - p_2)^2}$$

formülü ile örneklem büyüklüğü hesaplanabilir.

2.4.2. Freedman-Schoenfeld

Freedman ve Schoenfeld'in örneklem büyüklüğü hesaplama yaklaşımlarında hazard ratio (HR), güç ve anlamlılık düzeyinin süreç boyunca sabit olduğu varsayılır (4).

Schoenfeld, iki sağkalım dağılımlarını karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldığında gerekli örneklem büyüklüğünü belirlemek için bir formül türetmiştir. Schoenfeld bu formülün heterojen bir hasta nüfusu ile klinik araştırmalar için kullanılmasının faydalı olacağını belirtmiştir (22). Bu yaklaşım beraberinde eşlik eden bilginin ve oransal hazard modelinin bulunduğu her bir olgu için kullanılabilir (22).

Freedman da benzer bir formül ve örneklem büyüklüğü tabloları sunmuştur. Freedman, olguların T=0 zamanında izlenmeye başlandığını ve tüm olgular için eş zaman artışı eşit izlem süresini varsaymaktadır (5).

Freedman yaklaşımına göre her bir küme için toplam olgu sayısından değil de olay sayısı üzerinden her çalışma kümesi için olay sayısı;

$$e \geq \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 (h + 1)^2}{2(h - 1)^2}$$

ve

$$n \geq \frac{2e}{(2 - p_1 - p_2)}$$

formülüyle örneklem büyüklüğü hesaplanır.

Freedman'a göre her bir kümenin eşit olmaması durumunda; iki kümenin örneklem sayılarından ikinci kümenin birinci kümeninkine oranı olan ϕ dikkate alınarak olay sayısı;

$$e \geq \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 (\phi h + 1)^2}{\phi (h - 1)^2}$$

ile hesaplanır ve örneklem büyüklüğü;

$$n \geq \frac{(1 + \phi)e}{\phi(1 - p_1) + (1 - p_2)}$$

formülüyle hesaplanır (14).

Schoenfeld yaklaşımına göre ise yine olay sayısı üzerinden, her bir küme eşit olmadığına toplam örnekleme deney kümesinin oranı (P_D) ile kontrol kümesinin oranı (P_K) dikkate alınarak toplam olay sayısı;

$$e \geq \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{P_D P_K (\ln h)^2}$$

ile hesaplanır. Toplam örnekleme beklenen olay oranı (ψ) da dahil edilerek örneklem büyüklüğü;

$$n \geq \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{\psi P_D P_K (\ln h)^2}$$

formülü ile hesaplanır.

2.4.3. Medyan Sağkalım Süresi

Sağkalım çözümlerinde medyan sağkalım süresi de ölçüt alınabilmektedir. Belli izleme süresi içindeki medyan sağkalım süresinin temel alınarak kıyaslandığı ve log-rank testi ile yargılandığı araştırmalardır. Kümelerin kıyaslanması medyanlarının orantısını temel almaktadır. Bu yaklaşımda medyan sağkalım sürelerini kıyaslamak için istenen güç ($1-\beta$) ve güven (α) düzeyinde her çalışma kümesi için;

$$n \geq \frac{2(z_\alpha + z_\beta)^2}{[(\ln(M_1/M_2))]^2}$$

formülü ile örneklem hesaplanır (27).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda kötü şans oranı (HR), medyan ve kaba olay oranları açısından birbirine denk olacak örneklem küme büyüklükleri gerçekleştirildi.

Sağkalım çözümlerinde kullanılan temel ölçütler dikkate alınarak her bir kümede bulunması gereken en az örneklem büyüklükleri hesaplandı. Ayrıca medyan sağkalım süresi ve kaba olay oranları için de benzer şekilde örneklem büyüklükleri hesaplandı.

Farklı ölçütlerimiz için 3 farklı I. tip hata düzeyi ve 3 farklı II. tip hata düzeyinde örneklem büyüklükleri hesaplandı. I. tip hatanın 0.10, 0.05 ve 0.01 düzeyleri ve II. tip hatanın 0.05, 0.10 ve 0.20 ve düzeyleri ile hesaplanan güç indeksi ($(z_{\alpha} + z_{\beta})^2$) değerleri aşağıdaki Tablo 3-1' deki gibi bulundu.

Tablo 3-1: Güç indeksi değerleri

	$\beta=0.05$	$\beta=0.10$	$\beta=0.20$
α	Güç=0.95	Güç=0.90	Güç=0.80
0.10	10.9	8.6	6.2
0.05	13.0	10.5	7.8
0.01	17.9	14.9	11.6

Belli bir süre içinde iki farklı küme için öngörülen 18 farklı sağkalım oranları (p_1 ve p_2) belirlendi. İki farklı kümenin medyan oranları için öngörülen farklı medyan yaşam süreleri (M_1 için 19 ve M_2 için 20) belirlendi.

Sağkalım çözümlerinde örneklem hesaplaması için, belli bir süre içinde iki farklı küme için öngörülen sağkalım oranları (p_1 ve p_2) karşılaştırılarak farklı HR düzeyleri üretildi. Hesaplanan her bir güç indeksi değeri ile Tablo 3-2'deki sağkalım formülüne göre başlangıçta her bir kümede bulunması gereken en az örneklem büyüklüğü hesaplanarak tablolar hazırlandı.

Medyan sağkalım süresi dikkate alındığında, hesaplanan güç indeksi değerleri ile farklı medyan aralıkları için Tablo 3-2' deki medyan formülüyle örneklem büyüklüğü tabloları hazırlandı.

Ayrıca eş büyüklükteki kümeler için öngörülen sağkalım oranlarının farkı (d) ile hesaplanan güç indeksi değerleri Tablo 3-2'deki kaba olay oranları formülü kullanılarak başlangıçta her bir küme için gereken en az örneklem büyüklüğü tabloları hazırlandı.

Tablo 3-2: Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında kullanılan yöntem ve formüller

Yöntem	Formül
Sağkalım	$n \geq \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 (h + 1)^2}{(2 - p_1 - p_2)(h - 1)^2}$
Medyan	$n \geq \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{[(\ln(M_1 / M_2))]^2}$
Kaba Olay Oranları	$n \geq \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 * 2pq}{d^2}$

4. BULGULAR

4.1. Hazard Ratio Düzeyleri

Öngörülen sağkalım oranları (p_1 ve p_2) için bilinen formüle göre HR düzeyleri Tablo 4-1 'deki gibi üretilmiştir. Tabloda p_1 için 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90 oranları, p_2 için 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95 oranları öngörülmüştür.

Tablo 4-1: Öngörülen sağkalım oranlarında HR düzeyleri

p2	p1																		
	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	1,30	1,00																	
0,15	1,58	1,21	1,00																
0,20	1,86	1,43	1,18	1,00															
0,25	2,16	1,66	1,37	1,16	1,00														
0,30	2,49	1,91	1,58	1,34	1,15	1,00													
0,35	2,85	2,19	1,81	1,53	1,32	1,15	1,00												
0,40	3,27	2,51	2,07	1,76	1,51	1,31	1,15	1,00											
0,45	3,75	2,88	2,38	2,02	1,74	1,51	1,31	1,15	1,00										
0,50	4,32	3,32	2,74	2,32	2,00	1,74	1,51	1,32	1,15	1,00									
0,55	5,01	3,85	3,17	2,69	2,32	2,01	1,76	1,53	1,34	1,16	1,00								
0,60	5,86	4,51	3,71	3,15	2,71	2,36	2,06	1,79	1,56	1,36	1,17	1,00							
0,65	6,95	5,35	4,40	3,74	3,22	2,79	2,44	2,13	1,85	1,61	1,39	1,19	1,00						
0,70	8,40	6,46	5,32	4,51	3,89	3,38	2,94	2,57	2,24	1,94	1,68	1,43	1,21	1,00					
0,75	10,41	8,00	6,59	5,59	4,82	4,19	3,65	3,19	2,78	2,41	2,08	1,78	1,50	1,24	1,00				
0,80	13,43	10,32	8,50	7,21	6,21	5,40	4,70	4,11	3,58	3,11	2,68	2,29	1,93	1,60	1,29	1,00			
0,85	18,43	14,17	11,67	9,90	8,53	7,41	6,46	5,64	4,91	4,27	3,68	3,14	2,65	2,19	1,77	1,37	1,00		
0,90	28,43	21,85	18,01	15,28	13,16	11,43	9,96	8,70	7,58	6,58	5,67	4,85	4,09	3,39	2,73	2,12	1,54	1,00	
0,95	58,40	44,89	36,99	31,38	27,03	23,47	20,47	17,86	15,57	13,51	11,66	9,96	8,40	6,95	5,61	4,35	3,17	2,05	

4.2. Sağkalım

Öngörülen sağkalım oranları (p_1 ve p_2) için üretilmiş olan HR düzeyleri (Tablo 4-1) ve öngörülen α ve β düzeylerinde hesaplanan her bir güç indeksi değerleri bilinen sağkalım formülüne göre başlangıçta her bir kümede bulunması gereken en az örneklem büyüklükleri aşağıdaki tablolardaki gibi üretildi. HR düzeyleri için üretilen Tablo 4-1' deki gibi p_1 ve p_2 sağkalım oranları aşağıdaki tabloların her birinde de öngörülmüştür.

Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-2'de, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-3'te, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-4'te üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir. $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-5'te, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-6' da, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-7'de üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir. $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-8'de, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-9'da, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-10'da üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir.

Tablo 4-2: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.10$									$\beta = 0.05$								
		$p1$																	
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	344		668	204	107	69	50	39	32	27	23	21	19	17	16	15	14	13	
0,15	120	668		981	281	141	88	62	47	37	31	26	23	20	18	17	15	14	
0,20	69	204	981		1267	350	170	103	71	53	42	34	28	24	21	19	17	16	
0,25	48	107	281	1267		1517	408	194	116	78	58	45	36	30	25	22	19	17	
0,30	36	69	141	350	1517		1726	455	213	125	84	61	46	37	30	26	22	19	
0,35	29	50	88	170	408	1726		1890	491	226	132	87	62	47	37	30	25	22	
0,40	25	39	62	103	194	455	1890		2009	515	235	135	88	63	47	37	30	25	
0,45	22	32	47	71	116	213	491	2009		2081	528	238	135	88	62	46	36	29	
0,50	19	27	37	53	78	125	226	515	2081		2105	528	235	133	85	59	44	34	
0,55	17	23	31	42	58	84	132	235	528	2105		2082	517	228	127	81	55	40	
0,60	16	21	26	34	45	61	87	135	238	528	2082		2011	493	215	118	74	50	
0,65	15	19	23	28	36	46	62	88	135	235	517	2011		1893	458	197	107	66	
0,70	14	17	20	24	30	37	47	63	88	133	228	493	1893		1729	411	173	92	
0,75	13	16	18	21	25	30	37	47	62	85	127	215	458	1729		1517	353	145	
0,80	13	15	17	19	22	26	30	37	46	59	81	118	197	411	1517		1260	283	
0,85	12	14	15	17	19	22	25	30	36	44	55	74	107	173	353	1260		958	
0,90	12	13	14	16	17	19	22	25	29	34	40	50	66	92	145	283	958		
0,95	12	13	13	15	16	17	19	21	23	27	31	36	44	56	75	111	201	610	

Tablo 4-3: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.05$									$\beta = 0.05$								
		p1																	
p2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	411		797	244	128	83	60	47	38	32	28	25	22	20	19	17	16	16	
0,15	143	797		1171	336	168	105	74	56	45	37	31	27	24	22	20	18	17	
0,20	82	244	1171		1512	417	202	123	85	63	50	40	34	29	26	23	21	19	
0,25	57	128	336	1512		1810	487	231	138	94	69	53	43	35	30	26	23	21	
0,30	43	83	168	417	1810		2058	543	254	149	100	72	55	44	36	31	26	23	
0,35	35	60	105	202	487	2058		2255	586	270	157	104	74	56	44	36	30	26	
0,40	30	47	74	123	231	543	2255		2396	615	280	161	105	75	56	44	36	29	
0,45	26	38	56	85	138	254	586	2396		2482	629	283	161	105	73	55	42	34	
0,50	23	32	45	63	94	149	270	615	2482		2511	630	281	158	101	71	52	40	
0,55	21	28	37	50	69	100	157	280	629	2511		2483	616	272	151	96	66	48	
0,60	19	25	31	40	53	72	104	161	283	630	2483		2399	588	256	141	88	60	
0,65	18	22	27	34	43	55	74	105	161	281	616	2399		2258	546	234	127	78	
0,70	17	20	24	29	35	44	56	75	105	158	272	588	2258		2062	490	207	110	
0,75	16	19	22	26	30	36	44	56	73	101	151	256	546	2062		1810	420	173	
0,80	15	17	20	23	26	31	36	44	55	71	96	141	234	490	1810		1503	337	
0,85	15	16	18	21	23	26	30	36	42	52	66	88	127	207	420	1503		1142	
0,90	14	16	17	19	21	23	26	29	34	40	48	60	78	110	173	337	1142		
0,95	14	15	16	17	19	21	23	25	28	32	37	43	52	66	89	133	240	728	

Tablo 4-4: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.01$										$\beta = 0.05$								
$p1$																		
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	565		1097	335	176	114	83	64	52	44	38	34	31	28	26	24	23	21
0,15	197	1097		1612	462	231	144	102	77	61	51	43	38	33	30	27	25	24
0,20	113	335	1612		2081	575	279	170	117	87	68	56	47	40	35	31	28	26
0,25	78	176	462	2081		2492	670	318	190	129	94	73	59	49	42	36	32	29
0,30	60	114	231	575	2492		2834	748	349	206	138	100	76	61	50	42	36	32
0,35	48	83	144	279	670	2834		3105	807	372	216	143	102	78	61	50	42	36
0,40	41	64	102	170	318	748	3105		3299	847	385	222	145	103	77	60	49	41
0,45	36	52	77	117	190	349	807	3299		3417	867	390	222	144	101	75	58	47
0,50	32	44	61	87	129	206	372	847	3417		3457	867	386	218	140	97	72	55
0,55	29	38	51	68	94	138	216	385	867	3457		3419	848	374	208	132	91	66
0,60	26	34	43	56	73	100	143	222	390	867	3419		3303	810	353	194	122	83
0,65	25	31	38	47	59	76	102	145	222	386	848	3303		3109	752	323	175	108
0,70	23	28	33	40	49	61	78	103	144	218	374	810	3109		2839	675	284	151
0,75	22	26	30	35	42	50	61	77	101	140	208	353	752	2839		2492	579	238
0,80	21	24	27	31	36	42	50	60	75	97	132	194	323	675	2492		2070	464
0,85	20	23	25	28	32	36	42	49	58	72	91	122	175	284	579	2070		1573
0,90	20	21	24	26	29	32	36	41	47	55	66	83	108	151	238	464	1573	
0,95	19	21	22	24	26	28	31	34	39	44	51	60	72	91	123	183	331	1002

Tablo 4-5: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.10$										$\beta = 0.10$								
p_1																		
p_2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	272		527	161	84	55	40	31	25	21	18	16	15	13	12	12	11	10
0,15	95	527		774	222	111	69	49	37	29	24	21	18	16	14	13	12	11
0,20	54	161	774		1000	276	134	82	56	42	33	27	22	19	17	15	14	12
0,25	38	84	222	1000		1197	322	153	91	62	45	35	28	23	20	17	15	14
0,30	29	55	111	276	1197		1362	359	168	99	66	48	37	29	24	20	17	15
0,35	23	40	69	134	322	1362		1492	388	179	104	69	49	37	29	24	20	17
0,40	20	31	49	82	153	359	1492		1585	407	185	107	70	49	37	29	23	20
0,45	17	25	37	56	91	168	388	1585		1642	416	188	107	69	49	36	28	22
0,50	15	21	29	42	62	99	179	407	1642		1661	417	186	105	67	47	34	26
0,55	14	18	24	33	45	66	104	185	416	1661		1643	408	180	100	64	44	32
0,60	13	16	21	27	35	48	69	107	188	417	1643		1587	389	169	93	58	40
0,65	12	15	18	22	28	37	49	70	107	186	408	1587		1494	361	155	84	52
0,70	11	13	16	19	23	29	37	49	69	105	180	389	1494		1364	324	137	73
0,75	11	12	14	17	20	24	29	37	49	67	100	169	361	1364		1197	278	114
0,80	10	12	13	15	17	20	24	29	36	47	64	93	155	324	1197		994	223
0,85	10	11	12	14	15	17	20	23	28	34	44	58	84	137	278	994		756
0,90	9	10	11	12	14	15	17	20	22	26	32	40	52	73	114	223	756	
0,95	9	10	11	11	12	14	15	17	19	21	24	29	35	44	59	88	159	481

Tablo 4-6: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.05$										$\beta = 0.10$								
p_1																		
p_2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	332		644	197	103	67	49	38	31	26	23	20	18	16	15	14	13	13
0,15	116	644		945	271	136	85	60	45	36	30	25	22	20	18	16	15	14
0,20	66	197	945		1221	337	164	100	69	51	40	33	27	24	21	18	17	15
0,25	46	103	271	1221		1462	393	187	112	76	55	43	35	29	24	21	19	17
0,30	35	67	136	337	1462		1663	439	205	121	81	58	45	36	29	25	21	19
0,35	28	49	85	164	393	1663		1821	473	218	127	84	60	46	36	29	25	21
0,40	24	38	60	100	187	439	1821		1935	497	226	130	85	60	45	35	29	24
0,45	21	31	45	69	112	205	473	1935		2004	508	229	130	84	59	44	34	27
0,50	19	26	36	51	76	121	218	497	2004		2028	509	227	128	82	57	42	32
0,55	17	23	30	40	55	81	127	226	508	2028		2005	498	219	122	78	53	39
0,60	15	20	25	33	43	58	84	130	229	509	2005		1937	475	207	114	71	48
0,65	14	18	22	27	35	45	60	85	130	227	498	1937		1824	441	189	103	63
0,70	14	16	20	24	29	36	46	60	84	128	219	475	1824		1665	396	167	89
0,75	13	15	18	21	24	29	36	45	59	82	122	207	441	1665		1462	340	139
0,80	12	14	16	18	21	25	29	35	44	57	78	114	189	396	1462		1214	272
0,85	12	13	15	17	19	21	25	29	34	42	53	71	103	167	340	1214		923
0,90	12	13	14	15	17	19	21	24	27	32	39	48	63	89	139	272	923	
0,95	11	12	13	14	15	17	18	20	23	26	30	35	42	54	72	107	194	588

Tablo 4-7: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.01$										$\beta = 0.10$								
$p1$																		
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	471		913	279	146	95	69	54	44	37	32	28	25	23	21	20	19	18
0,15	164	913		1342	385	192	120	85	64	51	42	36	31	28	25	23	21	20
0,20	94	279	1342		1733	478	232	141	97	72	57	46	39	33	29	26	24	22
0,25	65	146	385	1733		2074	558	265	158	107	79	61	49	41	35	30	27	24
0,30	50	95	192	478	2074		2359	623	291	171	114	83	63	51	42	35	30	26
0,35	40	69	120	232	558	2359		2584	672	309	180	119	85	65	51	42	35	30
0,40	34	54	85	141	265	623	2584		2746	705	321	185	121	86	64	50	41	34
0,45	30	44	64	97	158	291	672	2746		2844	721	325	185	120	84	63	49	39
0,50	26	37	51	72	107	171	309	705	2844		2878	722	322	181	116	81	60	46
0,55	24	32	42	57	79	114	180	321	721	2878		2846	706	311	174	110	76	55
0,60	22	28	36	46	61	83	119	185	325	722	2846		2749	674	294	162	101	69
0,65	20	25	31	39	49	63	85	121	185	322	706	2749		2588	626	269	146	90
0,70	19	23	28	33	41	51	65	86	120	181	311	674	2588		2363	562	237	126
0,75	18	21	25	29	35	42	51	64	84	116	174	294	626	2363		2074	482	198
0,80	17	20	23	26	30	35	42	50	63	81	110	162	269	562	2074		1723	386
0,85	17	19	21	24	27	30	35	41	49	60	76	101	146	237	482	1723		1309
0,90	16	18	20	22	24	26	30	34	39	46	55	69	90	126	198	386	1309	
0,95	16	17	18	20	22	24	26	29	32	36	42	50	60	76	102	152	275	834

Tablo 4-8: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.10$								$\beta = 0.20$								
		p1																
p2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	196		380	116	61	39	29	22	18	15	13	12	11	10	9	8	8	7
0,15	68	380		558	160	80	50	35	27	21	18	15	13	12	10	9	9	8
0,20	39	116	558		721	199	97	59	40	30	24	19	16	14	12	11	10	9
0,25	27	61	160	721		863	232	110	66	45	33	25	20	17	14	12	11	10
0,30	21	39	80	199	863		982	259	121	71	48	34	26	21	17	15	13	11
0,35	17	29	50	97	232	982		1075	279	129	75	50	35	27	21	17	14	12
0,40	14	22	35	59	110	259	1075		1143	293	133	77	50	36	27	21	17	14
0,45	12	18	27	40	66	121	279	1143		1184	300	135	77	50	35	26	20	16
0,50	11	15	21	30	45	71	129	293	1184		1197	300	134	75	48	34	25	19
0,55	10	13	18	24	33	48	75	133	300	1197		1184	294	130	72	46	32	23
0,60	9	12	15	19	25	34	50	77	135	300	1184		1144	281	122	67	42	29
0,65	9	11	13	16	20	26	35	50	77	134	294	1144		1077	260	112	61	37
0,70	8	10	12	14	17	21	27	36	50	75	130	281	1077		983	234	99	52
0,75	8	9	10	12	14	17	21	27	35	48	72	122	260	983		863	201	82
0,80	7	8	9	11	12	15	17	21	26	34	46	67	112	234	863		717	161
0,85	7	8	9	10	11	13	14	17	20	25	32	42	61	99	201	717		545
0,90	7	7	8	9	10	11	12	14	16	19	23	29	37	52	82	161	545	
0,95	7	7	8	8	9	10	11	12	13	15	17	21	25	32	42	63	115	347

Tablo 4-9: Sağkalım oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.05$									$\beta = 0.20$								
		$p1$																	
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	246		478	146	77	50	36	28	23	19	17	15	13	12	11	10	10	9	
0,15	86	478		702	201	101	63	44	34	27	22	19	16	15	13	12	11	10	
0,20	49	146	702		907	250	121	74	51	38	30	24	20	17	15	14	12	11	
0,25	34	77	201	907		1086	292	139	83	56	41	32	26	21	18	16	14	12	
0,30	26	50	101	250	1086		1235	326	152	90	60	43	33	26	22	18	16	14	
0,35	21	36	63	121	292	1235		1353	352	162	94	62	45	34	27	22	18	16	
0,40	18	28	44	74	139	326	1353		1438	369	168	97	63	45	34	26	21	18	
0,45	16	23	34	51	83	152	352	1438		1489	378	170	97	63	44	33	25	20	
0,50	14	19	27	38	56	90	162	369	1489		1506	378	168	95	61	42	31	24	
0,55	13	17	22	30	41	60	94	168	378	1506		1490	370	163	91	58	40	29	
0,60	12	15	19	24	32	43	62	97	170	378	1490		1439	353	154	85	53	36	
0,65	11	13	16	20	26	33	45	63	97	168	370	1439		1355	328	141	76	47	
0,70	10	12	15	17	21	26	34	45	63	95	163	353	1355		1237	294	124	66	
0,75	10	11	13	15	18	22	27	34	44	61	91		328	1237		1086	252	104	
0,80	9	10	12	14	16	18	22	26	33	42	58	85	141	294	1086		902	202	
0,85	9	10	11	12	14	16	18	21	25	31	40	53	76	124	252	902		685	
0,90	9	9	10	11	12	14	16	18	20	24	29	36	47	66	104	202	685		
0,95	8	9	10	10	11	12	14	15	17	19	22	26	31	40	53	80	144	437	

Tablo 4-10: Sağkalım oranları çerçevesinde öngörülen $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.01$									$\beta = 0.20$								
		$p1$																	
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	366		711	217	114	74	54	42	34	29	25	22	20	18	17	16	15	14	
0,15	128	711		1045	300	150	94	66	50	40	33	28	24	22	19	18	16	15	
0,20	73	217	1045		1349	372	181	110	76	56	44	36	30	26	23	20	18	17	
0,25	51	114	300	1349		1615	434	206	123	84	61	47	38	32	27	23	21	19	
0,30	39	74	150	372	1615		1837	485	226	133	89	65	49	39	32	27	23	21	
0,35	31	54	94	181	434	1837		2012	523	241	140	93	66	50	40	32	27	23	
0,40	26	42	66	110	206	485	2012		2138	549	250	144	94	67	50	39	32	26	
0,45	23	34	50	76	123	226	523	2138		2214	562	253	144	93	66	49	38	30	
0,50	21	29	40	56	84	133	241	549	2214		2240	562	250	141	91	63	46	36	
0,55	19	25	33	44	61	89	140	250	562	2240		2216	550	242	135	86	59	43	
0,60	17	22	28	36	47	65	93	144	253	562	2216		2140	525	229	126	79	54	
0,65	16	20	24	30	38	49	66	94	144	250	550	2140		2015	487	209	113	70	
0,70	15	18	22	26	32	39	50	67	93	141	242	525	2015		1840	437	184	98	
0,75	14	17	19	23	27	32	40	50	66	91	135	229	487	1840		1615	375	154	
0,80	14	16	18	20	23	27	32	39	49	63	86	126	209	437	1615		1341	301	
0,85	13	15	16	18	21	23	27	32	38	46	59	79	113	184	375	1341		1019	
0,90	13	14	15	17	19	21	23	26	30	36	43	54	70	98	154	301	1019		
0,95	12	13	14	16	17	18	20	22	25	28	33	39	47	59	80	118	214	649	

4.3. Medyan

İki kıyas kümenin öngörülen farklı medyan yaşam süresi aralıkları (M_1 ve M_2) ve hesaplanan güç indeksi değerleri bilinen medyan formülüyle başlangıçta her bir kümede bulunması gereken en az örneklem büyüklüğü aşağıdaki tablolardaki gibi üretildi. Tablolarda öngörülen medyan yaşam süreleri ay ve hafta olarak değerlendirilebilir. Bu doğrultuda M_1 için 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 80, 88, 96, 120 ve M_2 için 8, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 80, 88, 96, 120 aralıkları öngörülmüştür.

Medyan çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-11'de, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-12'de, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-13'te üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir. $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-14'te, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-15'te, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-16'da üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir. $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-17'de, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-18'de, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-19'da üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir.

Tablo 4-11: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.10$											$\beta = 0.05$									
$m1$																				
$m2$	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	264		438	133	56	34	26	19	13	10	8	7	6	6	5	5	5	4	4	3
10	84	438		656	133	64	46	29	19	14	11	9	8	7	7	6	6	5	5	4
12	46	133	656		438	133	84	46	26	19	14	12	10	9	8	7	7	6	6	5
15	26	56	133	438		656	264	99	46	29	21	17	14	12	10	9	8	7	7	6
18	19	34	64	133	656		1964	264	84	46	31	23	19	16	13	12	10	9	8	7
20	16	26	46	84	264	1964		656	133	64	40	29	23	19	16	14	12	10	9	7
24	12	19	29	46	99	264	656		438	133	70	46	34	26	22	19	16	13	12	9
30	9	13	19	26	46	84	133	438		656	193	99	64	46	36	29	23	19	17	12
36	7	10	14	19	29	46	64	133	656		918	264	133	84	60	46	35	28	23	16
42	6	8	11	14	21	31	40	70	193	918		1223	346	172	107	76	53	40	32	20
48	6	7	9	12	17	23	29	46	99	264	1223		1572	438	215	133	84	60	46	26
54	5	6	8	10	14	19	23	34	64	133	346	1572		1964	542	264	142	92	66	35
60	5	6	7	9	12	16	19	26	46	84	172	438	1964		2400	656	264	149	99	46
66	4	5	7	8	10	13	16	22	36	60	107	215	542	2400		2880	590	264	156	61
72	4	5	6	7	9	12	14	19	29	46	76	133	264	656	2880		1964	542	264	84
80	4	5	6	7	8	10	12	16	23	35	53	84	142	264	590	1964		2400	656	133
88	4	4	5	6	7	9	10	13	19	28	40	60	92	149	264	542	2400		2880	227
96	3	4	5	6	7	8	9	12	17	23	32	46	66	99	156	264	656	2880		438
120	3	3	4	5	6	7	7	9	12	16	20	26	35	46	61	84	133	227	438	

Tablo 4-12: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.05$											$\beta = 0.05$									
m_1																				
m_2	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	315		523	159	66	40	31	22	15	12	10	9	8	7	6	6	5	5	5	4
10	100	523		783	159	76	55	34	22	16	13	11	10	9	8	7	7	6	6	5
12	55	159	783		523	159	100	55	31	22	17	14	12	11	9	9	8	7	7	5
15	31	66	159	523		783	315	118	55	34	25	20	16	14	12	11	10	9	8	7
18	22	40	76	159	783		2343	315	100	55	37	28	22	18	16	14	12	11	10	8
20	18	31	55	100	315	2343		783	159	76	48	34	27	22	19	16	14	12	11	9
24	14	22	34	55	118	315	783		523	159	84	55	40	31	26	22	18	16	14	11
30	11	15	22	31	55	100	159	523		783	230	118	76	55	42	34	28	23	20	14
36	9	12	16	22	34	55	76	159	783		1095	315	159	100	71	55	41	33	28	18
42	7	10	13	17	25	37	48	84	230	1095		1459	412	205	128	90	63	48	39	24
48	7	9	11	14	20	28	34	55	118	315	1459		1875	523	257	159	100	71	55	31
54	6	8	10	12	16	22	27	40	76	159	412	1875		2343	646	315	169	110	79	41
60	5	7	9	11	14	18	22	31	55	100	205	523	2343		2863	783	315	178	118	55
66	5	6	8	9	12	16	19	26	42	71	128	257	646	2863		3435	703	315	186	73
72	5	6	7	9	11	14	16	22	34	55	90	159	315	783	3435		2343	646	315	100
80	4	5	7	8	10	12	14	18	28	41	63	100	169	315	703	2343		2863	783	159
88	4	5	6	7	9	11	12	16	23	33	48	71	110	178	315	646	2863		3435	271
96	4	5	6	7	8	10	11	14	20	28	39	55	79	118	186	315	783	3435		523
120	3	4	5	5	7	8	9	11	14	18	24	31	41	55	73	100	159	271	523	

Tablo 4-13: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.01$											$\beta = 0.05$									
m_1																				
m_2	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	433		719	218	91	55	43	30	21	16	14	12	10	9	9	8	7	7	6	5
10	138	719		1077	218	104	75	47	30	22	18	15	13	12	11	10	9	8	7	6
12	75	218	1077		719	218	138	75	43	30	23	19	16	14	13	12	10	10	9	7
15	43	91	218	719		1077	433	163	75	47	34	27	22	19	17	15	13	12	11	9
18	30	55	104	218	1077		3225	433	138	75	50	38	30	25	22	19	17	15	13	10
20	25	43	75	138	433	3225		1077	218	104	66	47	37	30	26	22	19	17	15	12
24	19	30	47	75	163	433	1077		719	218	115	75	55	43	35	30	25	22	19	14
30	14	21	30	43	75	138	218	719		1077	317	163	104	75	58	47	38	31	27	19
36	12	16	22	30	47	75	104	218	1077		1507	433	218	138	98	75	57	45	38	25
42	10	14	18	23	34	50	66	115	317	1507		2008	567	282	176	124	87	66	53	33
48	9	12	15	19	27	38	47	75	163	433	2008		2581	719	354	218	138	98	75	43
54	8	10	13	16	22	30	37	55	104	218	567	2581		3225	890	433	232	151	109	57
60	7	9	12	14	19	25	30	43	75	138	282	719	3225		3941	1077	433	245	163	75
66	7	9	11	13	17	22	26	35	58	98	176	354	890	3941		4729	968	433	255	101
72	6	8	10	12	15	19	22	30	47	75	124	218	433	1077	4729		3225	890	433	138
80	6	7	9	10	13	17	19	25	38	57	87	138	232	433	968	3225		3941	1077	218
88	5	7	8	10	12	15	17	22	31	45	66	98	151	245	433	890	3941		4729	373
96	5	6	7	9	11	13	15	19	27	38	53	75	109	163	255	433	1077	4729		719
120	4	5	6	7	9	10	12	14	19	25	33	43	57	75	101	138	218	373	719	

Tablo 4-14: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.10$											$\beta = 0.10$									
$m1$																				
$m2$	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	208		346	105	44	27	21	15	10	8	7	6	5	5	4	4	4	3	3	3
10	66	346		518	105	50	36	23	15	11	9	7	7	6	5	5	4	4	4	3
12	36	105	518		346	105	66	36	21	15	11	9	8	7	6	6	5	5	4	4
15	21	44	105	346		518	208	78	36	23	17	13	11	9	8	7	7	6	5	4
18	15	27	50	105	518		1550	208	66	36	24	18	15	12	11	9	8	7	7	5
20	12	21	36	66	208	1550		518	105	50	32	23	18	15	13	11	9	8	7	6
24	9	15	23	36	78	208	518		346	105	55	36	27	21	17	15	12	11	9	7
30	7	10	15	21	36	66	105	346		518	152	78	50	36	28	23	18	15	13	9
36	6	8	11	15	23	36	50	105	518		724	208	105	66	47	36	27	22	18	12
42	5	7	9	11	17	24	32	55	152	724		965	273	136	85	60	42	32	26	16
48	4	6	7	9	13	18	23	36	78	208	965		1240	346	170	105	66	47	36	21
54	4	5	7	8	11	15	18	27	50	105	273	1240		1550	428	208	112	73	52	27
60	4	5	6	7	9	12	15	21	36	66	136	346	1550		1894	518	208	118	78	36
66	3	4	5	6	8	11	13	17	28	47	85	170	428	1894		2272	465	208	123	49
72	3	4	5	6	7	9	11	15	23	36	60	105	208	518	2272		1550	428	208	66
80	3	4	4	5	7	8	9	12	18	27	42	66	112	208	465	1550		1894	518	105
88	3	3	4	5	6	7	8	11	15	22	32	47	73	118	208	428	1894		2272	179
96	3	3	4	4	5	7	7	9	13	18	26	36	52	78	123	208	518	2272		346
120	2	3	3	4	4	5	6	7	9	12	16	21	27	36	49	66	105	179	346	

Tablo 4-15: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.05$												$\beta = 0.10$									
$m1$																					
$m2$	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120	
8	254		422	128	54	32	26	18	13	10	8	7	6	6	5	5	4	4	4	3	
10	81	422		632	128	61	44	28	18	13	11	9	8	7	6	6	5	5	5	4	
12	44	128	632		422	128	81	44	26	18	14	11	10	9	8	7	6	6	5	4	
15	26	54	128	422		632	254	96	44	28	20	16	13	11	10	9	8	7	7	5	
18	18	32	61	128	632		1892	254	81	44	30	22	18	15	13	11	10	9	8	6	
20	15	26	44	81	254	1892		632	128	61	39	28	22	18	15	13	11	10	9	7	
24	11	18	28	44	96	254	632		422	128	68	44	32	26	21	18	15	13	11	9	
30	9	13	18	26	44	81	128	422		632	186	96	61	44	34	28	22	19	16	11	
36	7	10	13	18	28	44	61	128	632		884	254	128	81	58	44	33	27	22	15	
42	6	8	11	14	20	30	39	68	186	884		1178	333	166	103	73	51	39	31	20	
48	5	7	9	11	16	22	28	44	96	254	1178		1514	422	208	128	81	58	44	26	
54	5	6	8	10	13	18	22	32	61	128	333	1514		1892	522	254	136	89	64	33	
60	4	6	7	9	11	15	18	26	44	81	166	422	1892		2312	632	254	144	96	44	
66	4	5	6	8	10	13	15	21	34	58	103	208	522	2312		2774	568	254	150	59	
72	4	5	6	7	9	11	13	18	28	44	73	128	254	632	2774		1892	522	254	81	
80	4	4	5	6	8	10	11	15	22	33	51	81	136	254	568	1892		2312	632	128	
88	3	4	5	6	7	9	10	13	19	27	39	58	89	144	254	522	2312		2774	219	
96	3	4	5	5	7	8	9	11	16	22	31	44	64	96	150	254	632	2774		422	
120	3	3	4	4	5	6	7	9	11	15	20	26	33	44	59	81	128	219	422		

Tablo 4-16: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.01$											$\beta = 0.10$									
m_1																				
m_2	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	361		599	182	76	46	36	25	18	14	11	10	9	8	7	7	6	6	5	5
10	115	599		897	182	87	63	39	25	19	15	13	11	10	9	8	7	7	6	5
12	63	182	897		599	182	115	63	36	25	19	16	14	12	11	10	9	8	7	6
15	36	76	182	599		897	361	135	63	39	29	23	19	16	14	13	11	10	9	7
18	25	46	87	182	897		2685	361	115	63	42	31	25	21	18	16	14	12	11	9
20	21	36	63	115	361	2685		897	182	87	55	39	31	25	21	19	16	14	13	10
24	16	25	39	63	135	361	897		599	182	96	63	46	36	30	25	21	18	16	12
30	12	18	25	36	63	115	182	599		897	264	135	87	63	48	39	31	26	23	16
36	10	14	19	25	39	63	87	182	897		1255	361	182	115	82	63	47	38	31	21
42	8	11	15	19	29	42	55	96	264	1255		1672	472	235	146	103	72	55	44	28
48	7	10	13	16	23	31	39	63	135	361	1672		2149	599	294	182	115	82	63	36
54	7	9	11	14	19	25	31	46	87	182	472	2149		2685	741	361	193	125	91	47
60	6	8	10	12	16	21	25	36	63	115	235	599	2685		3281	897	361	204	135	63
66	6	7	9	11	14	18	21	30	48	82	146	294	741	3281		3937	806	361	213	84
72	5	7	8	10	13	16	19	25	39	63	103	182	361	897	3937		2685	741	361	115
80	5	6	7	9	11	14	16	21	31	47	72	115	193	361	806	2685		3281	897	182
88	5	6	7	8	10	12	14	18	26	38	55	82	125	204	361	741	3281		3937	310
96	4	5	6	7	9	11	13	16	23	31	44	63	91	135	213	361	897	3937		599
120	4	5	5	6	7	9	10	12	16	21	28	36	47	63	84	115	182	310	599	

Tablo 4-17: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.10$										$\beta = 0.20$									
		m1																			
m2	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120	
8	150		250	76	32	19	15	11	8	6	5	4	4	4	3	3	3	3	3	2	
10	48	250		374	76	36	26	17	11	8	7	6	5	4	4	4	3	3	3	3	
12	26	76	374		250	76	48	26	15	11	8	7	6	5	5	4	4	4	3	3	
15	15	32	76	250		374	150	57	26	17	12	10	8	7	6	6	5	4	4	3	
18	11	19	36	76	374		1118	150	48	26	18	13	11	9	8	7	6	5	5	4	
20	9	15	26	48	150	1118		374	76	36	23	17	13	11	9	8	7	6	6	4	
24	7	11	17	26	57	150	374		250	76	40	26	19	15	13	11	9	8	7	5	
30	5	8	11	15	26	48	76	250		374	110	57	36	26	20	17	13	11	10	7	
36	4	6	8	11	17	26	36	76	374		522	150	76	48	34	26	20	16	13	9	
42	4	5	7	8	12	18	23	40	110	522		696	197	98	61	43	30	23	19	12	
48	3	4	6	7	10	13	17	26	57	150	696		894	250	123	76	48	34	26	15	
54	3	4	5	6	8	11	13	19	36	76	197	894		1118	308	150	81	52	38	20	
60	3	4	4	5	7	9	11	15	26	48	98	250	1118		1366	374	150	85	57	26	
66	3	3	4	5	6	8	9	13	20	34	61	123	308	1366		1638	336	150	89	35	
72	3	3	4	4	6	7	8	11	17	26	43	76	150	374	1638		1118	308	150	48	
80	2	3	3	4	5	6	7	9	13	20	30	48	81	150	336	1118		1366	374	76	
88	2	3	3	4	4	5	6	8	11	16	23	34	52	85	150	308	1366		1638	129	
96	2	3	3	3	4	5	6	7	10	13	19	26	38	57	89	150	374	1638		250	
120	2	2	3	3	3	4	4	5	7	9	12	15	20	26	35	48	76	129	250		

Tablo 4-18: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.05$											$\beta = 0.20$									
$m1$																				
$m2$	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	189		314	95	40	24	19	13	9	7	6	5	5	4	4	4	3	3	3	3
10	60	314		470	95	46	33	21	13	10	8	7	6	5	5	5	4	4	4	3
12	33	95	470		314	95	60	33	19	13	10	9	7	7	6	5	5	4	4	3
15	19	40	95	314		470	189	71	33	21	15	12	10	9	8	7	6	5	5	4
18	13	24	46	95	470		1406	189	60	33	22	17	13	11	10	9	8	7	6	5
20	11	19	33	60	189	1406		470	95	46	29	21	16	13	11	10	9	8	7	5
24	9	13	21	33	71	189	470		314	95	50	33	24	19	16	13	11	10	9	7
30	7	9	13	19	33	60	95	314		470	138	71	46	33	26	21	17	14	12	9
36	5	7	10	13	21	33	46	95	470		657	189	95	60	43	33	25	20	17	11
42	5	6	8	10	15	22	29	50	138	657		875	247	123	77	54	38	29	23	15
48	4	5	7	9	12	17	21	33	71	189	875		1125	314	154	95	60	43	33	19
54	4	5	6	7	10	13	16	24	46	95	247	1125		1406	388	189	101	66	48	25
60	3	4	5	7	9	11	13	19	33	60	123	314	1406		1718	470	189	107	71	33
66	3	4	5	6	8	10	11	16	26	43	77	154	388	1718		2061	422	189	112	44
72	3	4	5	5	7	9	10	13	21	33	54	95	189	470	2061		1406	388	189	60
80	3	3	4	5	6	8	9	11	17	25	38	60	101	189	422	1406		1718	470	95
88	3	3	4	4	5	7	8	10	14	20	29	43	66	107	189	388	1718		2061	163
96	3	3	4	4	5	6	7	9	12	17	23	33	48	71	112	189	470	2061		314
120	2	3	3	3	4	5	5	7	9	11	15	19	25	33	44	60	95	163	314	

Tablo 4-19: Medyan aralıkları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.01$											$\beta = 0.20$									
$m1$																				
$m2$	6	8	10	12	15	18	20	24	30	36	42	48	54	60	66	72	80	88	96	120
8	281		466	142	59	36	28	20	14	11	9	8	7	6	6	5	5	5	4	4
10	89	466		698	142	68	49	31	20	15	12	10	9	8	7	6	6	5	5	4
12	49	142	698		466	142	89	49	28	20	15	13	11	9	8	8	7	6	6	5
15	28	59	142	466		698	281	106	49	31	22	18	15	13	11	10	9	8	7	6
18	20	36	68	142	698		2090	281	89	49	33	25	20	17	14	13	11	10	9	7
20	17	28	49	89	281	2090		698	142	68	43	31	24	20	17	15	13	11	10	8
24	13	20	31	49	106	281	698		466	142	75	49	36	28	23	20	17	14	13	9
30	9	14	20	28	49	89	142	466		698	205	106	68	49	38	31	25	21	18	13
36	8	11	15	20	31	49	68	142	698		977	281	142	89	64	49	37	30	25	17
42	7	9	12	15	22	33	43	75	205	977		1302	368	183	114	80	56	43	34	22
48	6	8	10	13	18	25	31	49	106	281	1302		1673	466	229	142	89	64	49	28
54	5	7	9	11	15	20	24	36	68	142	368	1673		2090	577	281	151	98	71	37
60	5	6	8	9	13	17	20	28	49	89	183	466	2090		2554	698	281	159	106	49
66	5	6	7	8	11	14	17	23	38	64	114	229	577	2554		3065	627	281	166	65
72	4	5	6	8	10	13	15	20	31	49	80	142	281	698	3065		2090	577	281	89
80	4	5	6	7	9	11	13	17	25	37	56	89	151	281	627	2090		2554	698	142
88	4	5	5	6	8	10	11	14	21	30	43	64	98	159	281	577	2554		3065	242
96	4	4	5	6	7	9	10	13	18	25	34	49	71	106	166	281	698	3065		466
120	3	4	4	5	6	7	8	9	13	17	22	28	37	49	65	89	142	242	466	

4.4. Kaba Olay Oranları

Eş büyüklükteki kümeler için öngörülen farklı oranların (p_1 ve p_2) farkları (d) ve öngörülen α ve β düzeylerinde hesaplanan her bir güç indeksi değerleri bilinen kaba olay oranları formülüne göre başlangıçta her bir kümede bulunması gereken en az örneklem büyüklükleri aşağıdaki tablolardaki gibi üretildi. Tablolarda daha önce hesaplanan HR düzeylerinde öngörülen sağkalım oranları kaba olay oranları (p_1 ve p_2) içinde öngörülerek örneklem büyüklükleri üretildi.

Doğrudan kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-20'de, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-21'de, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için Tablo 4-22'de üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir. $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-23'te, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-24'te, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için Tablo 4-25'te üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir. $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-26'da, $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-27'de, $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için Tablo 4-28'de üretilen örneklem büyüklükleri verilmiştir.

Tablo 4-20: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.10$									$\beta = 0.05$								
		$p1$																	
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	605		954	278	140	88	61	46	36	29	24	20	17	15	13	12	10	9	
0,15	197	954		1259	349	169	103	70	51	40	31	26	21	18	15	13	12	10	
0,20	106	278	1259		1521	409	194	115	77	56	42	33	27	22	18	16	13	12	
0,25	70	140	349	1521		1739	458	213	124	82	59	44	34	27	22	18	15	13	
0,30	51	88	169	409	1739		1913	496	228	131	86	60	45	35	27	22	18	15	
0,35	39	61	103	194	458	1913		2044	524	237	135	87	61	45	34	27	21	17	
0,40	32	46	70	115	213	496	2044		2131	540	242	137	87	60	44	33	26	20	
0,45	26	36	51	77	124	228	524	2131		2175	545	242	135	86	59	42	31	24	
0,50	22	29	40	56	82	131	237	540	2175		2175	540	237	131	82	56	40	29	
0,55	19	24	31	42	59	86	135	242	545	2175		2131	524	228	124	77	51	36	
0,60	16	20	26	33	44	60	87	137	242	540	2131		2044	496	213	115	70	46	
0,65	14	17	21	27	34	45	61	87	135	237	524	2044		1913	458	194	103	61	
0,70	13	15	18	22	27	35	45	60	86	131	228	496	1913		1739	409	169	88	
0,75	11	13	15	18	22	27	34	44	59	82	124	213	458	1739		1521	349	140	
0,80	10	12	13	16	18	22	27	33	42	56	77	115	194	409	1521		1259	278	
0,85	9	10	12	13	15	18	21	26	31	40	51	70	103	169	349	1259		954	
0,90	8	9	10	12	13	15	17	20	24	29	36	46	61	88	140	278	954		
0,95	7	8	9	10	11	13	14	16	19	22	26	32	39	51	70	106	197	605	

Tablo 4-21: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.05$										$\beta = 0.05$								
p_1																		
p_2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	722		1138	332	167	104	73	55	43	35	29	24	21	18	16	14	12	11
0,15	234	1138		1502	416	202	122	83	61	47	37	31	25	22	18	16	14	12
0,20	127	332	1502		1814	488	231	137	92	66	50	39	32	26	22	19	16	14
0,25	83	167	416	1814		2074	546	254	148	98	70	52	41	33	26	22	18	16
0,30	61	104	202	488	2074		2282	592	271	156	102	72	53	41	33	26	22	18
0,35	47	73	122	231	546	2282		2438	624	283	161	104	73	53	41	32	25	21
0,40	38	55	83	137	254	592	2438		2542	644	289	163	104	72	52	39	31	24
0,45	31	43	61	92	148	271	624	2542		2594	650	289	161	102	70	50	37	29
0,50	26	35	47	66	98	156	283	644	2594		2594	644	283	156	98	66	47	35
0,55	22	29	37	50	70	102	161	289	650	2594		2542	624	271	148	92	61	43
0,60	19	24	31	39	52	72	104	163	289	644	2542		2438	592	254	137	83	55
0,65	17	21	25	32	41	53	73	104	161	283	624	2438		2282	546	231	122	73
0,70	15	18	22	26	33	41	53	72	102	156	271	592	2282		2074	488	202	104
0,75	13	16	18	22	26	33	41	52	70	98	148	254	546	2074		1814	416	167
0,80	12	14	16	19	22	26	32	39	50	66	92	137	231	488	1814		1502	332
0,85	11	12	14	16	18	22	25	31	37	47	61	83	122	202	416	1502		1138
0,90	9	11	12	14	16	18	21	24	29	35	43	55	73	104	167	332	1138	
0,95	9	9	11	12	13	15	17	19	22	26	31	38	47	61	83	127	234	722

Tablo 4-22: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.05$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.01$										$\beta = 0.05$							
		$p1$																	
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	994		1567	457	230	144	100	75	59	47	39	33	28	24	21	19	16	14	
0,15	323	1567		2068	573	278	168	115	84	65	51	42	35	29	25	22	19	16	
0,20	175	457	2068		2498	672	318	188	126	91	69	54	44	36	30	25	22	19	
0,25	115	230	573	2498		2856	752	350	204	135	96	72	56	45	36	30	25	21	
0,30	83	144	278	672	2856		3142	815	373	215	140	99	73	56	45	36	29	24	
0,35	64	100	168	318	752	3142		3357	860	389	222	143	100	73	56	44	35	28	
0,40	51	75	115	188	350	815	3357		3500	887	397	224	143	99	72	54	42	33	
0,45	42	59	84	126	204	373	860	3500		3572	895	397	222	140	96	69	51	39	
0,50	36	47	65	91	135	215	389	887	3572		3572	887	389	215	135	91	65	47	
0,55	31	39	51	69	96	140	222	397	895	3572		3500	860	373	204	126	84	59	
0,60	26	33	42	54	72	99	143	224	397	887	3500		3357	815	350	188	115	75	
0,65	23	28	35	44	56	73	100	143	222	389	860	3357		3142	752	318	168	100	
0,70	20	24	29	36	45	56	73	99	140	215	373	815	3142		2856	672	278	144	
0,75	18	21	25	30	36	45	56	72	96	135	204	350	752	2856		2498	573	230	
0,80	16	19	22	25	30	36	44	54	69	91	126	188	318	672	2498		2068	457	
0,85	14	16	19	22	25	29	35	42	51	65	84	115	168	278	573	2068		1567	
0,90	13	14	16	19	21	24	28	33	39	47	59	75	100	144	230	457	1567		
0,95	12	13	14	16	18	20	23	26	31	36	42	51	64	83	115	175	323	994	

Tablo 4-23: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.10$									$\beta = 0.10$									
$p1$																		
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	478		753	220	111	69	48	36	28	23	19	16	14	12	10	9	8	7
0,15	155	753		994	276	134	81	55	41	31	25	20	17	14	12	11	9	8
0,20	84	220	994		1200	323	153	91	61	44	33	26	21	18	15	12	11	9
0,25	55	111	276	1200		1372	362	168	98	65	46	35	27	22	18	15	12	10
0,30	40	69	134	323	1372		1510	392	180	104	68	48	36	27	22	18	14	12
0,35	31	48	81	153	362	1510		1613	413	187	107	69	48	36	27	21	17	14
0,40	25	36	55	91	168	392	1613		1682	426	191	108	69	48	35	26	20	16
0,45	21	28	41	61	98	180	413	1682		1716	430	191	107	68	46	33	25	19
0,50	17	23	31	44	65	104	187	426	1716		1716	426	187	104	65	44	31	23
0,55	15	19	25	33	46	68	107	191	430	1716		1682	413	180	98	61	41	28
0,60	13	16	20	26	35	48	69	108	191	426	1682		1613	392	168	91	55	36
0,65	11	14	17	21	27	36	48	69	107	187	413	1613		1510	362	153	81	48
0,70	10	12	14	18	22	27	36	48	68	104	180	392	1510		1372	323	134	69
0,75	9	10	12	15	18	22	27	35	46	65	98	168	362	1372		1200	276	111
0,80	8	9	11	12	15	18	21	26	33	44	61	91	153	323	1200		994	220
0,85	7	8	9	11	12	14	17	20	25	31	41	55	81	134	276	994		753
0,90	6	7	8	9	10	12	14	16	19	23	28	36	48	69	111	220	753	
0,95	6	6	7	8	9	10	11	13	15	17	21	25	31	40	55	84	155	478

Tablo 4-24: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.05$										$\beta = 0.10$								
p_1																		
p_2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	583		919	268	135	84	59	44	35	28	23	20	17	14	13	11	10	9
0,15	189	919		1213	336	163	99	67	49	38	30	25	21	17	15	13	11	10
0,20	103	268	1213		1465	394	187	111	74	54	41	32	26	21	18	15	13	11
0,25	67	135	336	1465		1675	441	205	120	79	56	42	33	26	21	18	15	13
0,30	49	84	163	394	1675		1843	478	219	126	83	58	43	33	26	21	17	14
0,35	38	59	99	187	441	1843		1969	504	229	130	84	59	43	33	26	21	17
0,40	30	44	67	111	205	478	1969		2053	520	233	132	84	58	42	32	25	20
0,45	25	35	49	74	120	219	504	2053		2095	525	233	130	83	56	41	30	23
0,50	21	28	38	54	79	126	229	520	2095		2095	520	229	126	79	54	38	28
0,55	18	23	30	41	56	83	130	233	525	2095		2053	504	219	120	74	49	35
0,60	16	20	25	32	42	58	84	132	233	520	2053		1969	478	205	111	67	44
0,65	14	17	21	26	33	43	59	84	130	229	504	1969		1843	441	187	99	59
0,70	12	14	17	21	26	33	43	58	83	126	219	478	1843		1675	394	163	84
0,75	11	13	15	18	21	26	33	42	56	79	120	205	441	1675		1465	336	135
0,80	10	11	13	15	18	21	26	32	41	54	74	111	187	394	1465		1213	268
0,85	9	10	11	13	15	17	21	25	30	38	49	67	99	163	336	1213		919
0,90	8	9	10	11	13	14	17	20	23	28	35	44	59	84	135	268	919	
0,95	7	8	9	10	11	12	14	16	18	21	25	30	38	49	67	103	189	583

Tablo 4-25: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.10$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.01$										$\beta = 0.10$								
p_1																		
p_2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	827		1304	380	192	120	84	63	49	40	33	28	24	20	18	16	14	12
0,15	269	1304		1721	477	231	140	96	70	54	43	35	29	25	21	18	16	14
0,20	145	380	1721		2079	559	265	157	105	76	58	45	36	30	25	21	18	16
0,25	95	192	477	2079		2377	626	291	170	112	80	60	47	37	30	25	21	18
0,30	69	120	231	559	2377		2615	678	311	179	117	82	61	47	37	30	25	20
0,35	53	84	140	265	626	2615		2794	716	324	185	119	83	61	47	36	29	24
0,40	43	63	96	157	291	678	2794		2913	738	331	187	119	82	60	45	35	28
0,45	35	49	70	105	170	311	716	2913		2973	745	331	185	117	80	58	43	33
0,50	30	40	54	76	112	179	324	738	2973		2973	738	324	179	112	76	54	40
0,55	26	33	43	58	80	117	185	331	745	2973		2913	716	311	170	105	70	49
0,60	22	28	35	45	60	82	119	187	331	738	2913		2794	678	291	157	96	63
0,65	19	24	29	36	47	61	83	119	185	324	716	2794		2615	626	265	140	84
0,70	17	20	25	30	37	47	61	82	117	179	311	678	2615		2377	559	231	120
0,75	15	18	21	25	30	37	47	60	80	112	170	291	626	2377		2079	477	192
0,80	13	16	18	21	25	30	36	45	58	76	105	157	265	559	2079		1721	380
0,85	12	14	16	18	21	25	29	35	43	54	70	96	140	231	477	1721		1304
0,90	11	12	14	16	18	20	24	28	33	40	49	63	84	120	192	380	1304	
0,95	10	11	12	13	15	17	19	22	26	30	35	43	53	69	95	145	269	827

Tablo 4-26: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.10$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

$\alpha = 0.10$										$\beta = 0.20$								
$p1$																		
$p2$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	345		543	159	80	50	35	26	21	17	14	12	10	9	8	7	6	5
0,15	112	543		717	199	97	59	40	29	23	18	15	12	11	9	8	7	6
0,20	61	159	717		865	233	110	66	44	32	24	19	15	13	11	9	8	7
0,25	40	80	199	865		989	261	121	71	47	34	25	20	16	13	11	9	8
0,30	29	50	97	233	989		1089	283	130	75	49	35	26	20	16	13	11	9
0,35	23	35	59	110	261	1089		1163	298	135	77	50	35	26	20	15	12	10
0,40	18	26	40	66	121	283	1163		1213	307	138	78	50	35	25	19	15	12
0,45	15	21	29	44	71	130	298	1213		1237	310	138	77	49	34	24	18	14
0,50	13	17	23	32	47	75	135	307	1237		1237	307	135	75	47	32	23	17
0,55	11	14	18	24	34	49	77	138	310	1237		1213	298	130	71	44	29	21
0,60	9	12	15	19	25	35	50	78	138	307	1213		1163	283	121	66	40	26
0,65	8	10	12	15	20	26	35	50	77	135	298	1163		1089	261	110	59	35
0,70	7	9	11	13	16	20	26	35	49	75	130	283	1089		989	233	97	50
0,75	7	8	9	11	13	16	20	25	34	47	71	121	261	989		865	199	80
0,80	6	7	8	9	11	13	15	19	24	32	44	66	110	233	865		717	159
0,85	5	6	7	8	9	11	12	15	18	23	29	40	59	97	199	717		543
0,90	5	5	6	7	8	9	10	12	14	17	21	26	35	50	80	159	543	
0,95	4	5	5	6	7	7	8	9	11	13	15	18	23	29	40	61	112	345

Tablo 4-27: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.05$									$\beta = 0.20$							
		p1																
p2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90
0,10	433		683	199	101	63	44	33	26	21	17	15	13	11	10	8	7	7
0,15	141	683		901	250	121	74	50	37	28	23	19	15	13	11	10	8	7
0,20	76	199	901		1089	293	139	82	55	40	30	24	19	16	13	11	10	8
0,25	50	101	250	1089		1245	328	153	89	59	42	32	25	20	16	13	11	10
0,30	37	63	121	293	1245		1369	355	163	94	61	43	32	25	20	16	13	11
0,35	28	44	74	139	328	1369		1463	375	170	97	63	44	32	25	19	15	13
0,40	23	33	50	82	153	355	1463		1525	387	173	98	63	43	32	24	19	15
0,45	19	26	37	55	89	163	375	1525		1557	390	173	97	61	42	30	23	17
0,50	16	21	28	40	59	94	170	387	1557		1557	387	170	94	59	40	28	21
0,55	14	17	23	30	42	61	97	173	390	1557		1525	375	163	89	55	37	26
0,60	12	15	19	24	32	43	63	98	173	387	1525		1463	355	153	82	50	33
0,65	10	13	15	19	25	32	44	63	97	170	375	1463		1369	328	139	74	44
0,70	9	11	13	16	20	25	32	43	61	94	163	355	1369		1245	293	121	63
0,75	8	10	11	13	16	20	25	32	42	59	89	153	328	1245		1089	250	101
0,80	7	8	10	11	13	16	19	24	30	40	55	82	139	293	1089		901	199
0,85	7	7	8	10	11	13	15	19	23	28	37	50	74	121	250	901		683
0,90	6	7	7	8	10	11	13	15	17	21	26	33	44	63	101	199	683	
0,95	5	6	7	7	8	9	10	12	14	16	19	23	28	37	50	76	141	433

Tablo 4-28: Kaba olay oranları çerçevesinde $\alpha=0.01$ ve $\beta=0.20$ düzeyleri için örneklem büyüklüğü

		$\alpha = 0.01$									$\beta = 0.20$								
		p1																	
p2	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	
0,10	644		1015	296	149	93	65	49	38	31	26	22	18	16	14	12	11	10	
0,15	209	1015		1340	372	180	109	75	55	42	33	27	23	19	16	14	12	11	
0,20	113	296	1340		1619	435	206	122	82	59	45	35	28	23	20	17	14	12	
0,25	74	149	372	1619		1851	488	227	132	87	62	47	36	29	24	20	16	14	
0,30	54	93	180	435	1851		2036	528	242	140	91	64	48	37	29	23	19	16	
0,35	42	65	109	206	488	2036		2175	557	252	144	93	65	48	36	28	23	18	
0,40	34	49	75	122	227	528	2175		2268	575	258	145	93	64	47	35	27	22	
0,45	28	38	55	82	132	242	557	2268		2315	580	258	144	91	62	45	33	26	
0,50	23	31	42	59	87	140	252	575	2315		2315	575	252	140	87	59	42	31	
0,55	20	26	33	45	62	91	144	258	580	2315		2268	557	242	132	82	55	38	
0,60	17	22	27	35	47	64	93	145	258	575	2268		2175	528	227	122	75	49	
0,65	15	18	23	28	36	48	65	93	144	252	557	2175		2036	488	206	109	65	
0,70	13	16	19	23	29	37	48	64	91	140	242	528	2036		1851	435	180	93	
0,75	12	14	16	20	24	29	36	47	62	87	132	227	488	1851		1619	372	149	
0,80	11	12	14	17	20	23	28	35	45	59	82	122	206	435	1619		1340	296	
0,85	9	11	12	14	16	19	23	27	33	42	55	75	109	180	372	1340		1015	
0,90	9	10	11	12	14	16	18	22	26	31	38	49	65	93	149	296	1015		
0,95	8	9	9	11	12	13	15	17	20	23	28	34	42	54	74	113	209	644	

5. TARTIŞMA

Bilimsel araştırmalarda gereğinden az örneklem incelemek sonuçların gücünü düşürürken ve aslında var olan gerçekleri kanıtlayamamak durumu ortaya çıkarırken gereğinden fazla örneklem incelemek boş yere emek ve kaynak israfına neden olmakta ve bazen de klinik hiç bir önem taşımayan farklılıkların biyoistatistiksel açıdan anlamlı çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle başlangıçta araştırma hipotezine uygun olarak gerekli en az örneklem büyüklüğünün belirlenmesiyle araştırma sonuçlarının güvenilirliği sağlanmış olur (26). Aksi durumda yargılama sonuçları etkisiz ve hatta yanıltıcı olabilir. Ayrıca etkisiz tedaviye çok sayıda hasta maruz kalarak etik kaygıları arttırabilir (23).

Sansürlü verilerin yer aldığı sağkalım çözümlerinde araştırmadan önce örneklem büyüklüğünün rasgele alınmaması gerekir. Çünkü yapılacak yorumların güçlü ve geçerli olabilmesi için uygun sayıda örneklem hacminin doğru yaklaşımlarla belirlenmesi gerekir (30).

Çalışmamızda ürettiğimiz örneklem büyüklüğü tablolarında, α ve β düzeylerinin azalmasıyla örneklem büyüklüğünün arttığı görülmüştür. Diğer yandan β düzeyinin azalmasıyla güç ($1 - \beta$) değeri arttığından, α düzeyi sabit tutulduğunda örneklem sayısı arttıkça güç değeri de artmaktadır. Ayrıca iki küme için öngörülen oranların ya da aralıkların arasındaki fark azaldıkça örneklem sayısının arttığı, tersi durumda azaldığı görülmüştür.

Araştırmacılar için iki küme için öngörülen sağkalım oranlarında hesaplanan HR düzeyleri için belli güven ve güç düzeyinde üretilen örneklem büyüklükleri tabloları yararlı olabilir. Yine iki küme için öngörülen medyan aralıkları ve kaba olay oranları da aynı doğrultuda yararlı olabilir. Diğer taraftan sonuçları belirlenen araştırmalar içinde sunulan tablolar yardımıyla güven ve güç düzeyleri belirlenebilir.

Tablolarda örnek kümelerin farklı olmasına göre bilinen formüllerle araştırma başlangıcında bulunması gereken en az örneklem büyüklükleri hesaplanmıştır. Etik kaygılar ya da yeterli ilaç olmaması gibi nedenlerle iki kümede eşitliğin öngörülemediği durumlar söz konusu olabilir.

Araştırmaların başında öngörölen α ve β düzeylerine göre hesaplanan örnekleme büyüklüklerine araştırma süreci boyunca bir yığın nedenden dolayı erişilemeyebilir. Bundan dolayı öngörölen hata düzeylerinin %10 ve ya %5 arttırılmasına gerek olabilir.

Üretmiş olduğumuz tabloların uygun sonlanım özellikli izleme araştırmalarının planlanma aşamasında, araştırmacılar için hızla erişebilecekleri ve öngördükleri farklı konum / özellik seçenekleri için sonuçları seçebilecekleri bir başvuru - bilgilenme çıktısı oluşturarak yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H.E. İyi Klinik Uygulama. *Ankem Dergisi* 1994; **8** (4): 358-361.
- 2- Akan H., editör. *Klinik Araştırmalar Kitabı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010.
- 3- Aksakoğlu G. *Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2001.
- 4- Barthel S., Babiker A., Royston P. Parmar M.K.B. Evaluation of Sample Size and Power for Multi-Arm Survival Trials Allowing for Non-uniform Accrual, Non-proportional Hazards, Loss to Follow-up and Cross-over. *Statistics in Medicine* 2006; **25**: 2521–2542.
- 5- Benner A. A Comparison of Sample Size Methods for Survival Studies. Heidelberg: DKFZ; 2000.
- 6- Brunton L. L., Lazo J. S., Parker K. L. İçinde Oates J.A. *Tedavinin Farmakolojik Temeli*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. pp:117-135.
- 7- *Clinical Trials*. Bill and Melinda Gates Foundation. https://docs.gatesfoundation.org/documents/clinical_trials.pdf
- 8- Cox D.R., Oakes D. *Analysis of Survival Data*, New York: Chapman and Hall; 1984.
- 9- Curran D., Sylvester R.J., Boes G.H. Sample Size Estimation in Phase III Cancer Clinical Trials. *European Journal of Surgical Oncology* 1999; **25**: 244–250.
- 10-Doğan E. *Klinik Araştırmalarda Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi*. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi [web page on the internet] , 2008, TC Yükseköğretim Kurulu Dökümanasyon Merkezi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>
- 11-Dr Arun Bhatt. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspective in Clinical Research* 2010; **1**(1): 6–10.

- 12-Dünya Tabipleri Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi. *İnsanlar Üzerinde yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeleri*. 64. Dünya Tabipler Birliği Genel Kurulu 2013.
- 13- Fleming T.R. Surrogate Endpoints and FDA's Accelerated Approval Process. *Health Affairs* 2005; **24** (1): 67-78.
- 14-Freedman L.S. Tables of the Number of Patients Required in Clinical Trials Using the Logrank Test. *Statistics in Medicine* 1982; **1**: 121-129.
- 15-Friedman M.L., Furberg C.D., DeMets D.L. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer; 2010.
- 16-Katzung B. G., Masters S.B., Trevor A. J. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. pp. 69-77.
- 17-Kleinbaum D. G., Klein M. *Survival Analysis*. New York: Springer Science-Business Media, Inc.; 2005.
- 18-Kul S. Klinik Araştırmalarda Örnek Genişliği Belirleme. *Plevra Bülteni* 2011; **2**: 129-32.
- 19-Kul S. *Sağdan Sansürlü Gözlemlerin Yerleşiminin Kaplan Meier ve Hazar Oranı Tahminine Etkisi*. Doktora Tezi [web page on the internet], 2009. TC Yükseköğretim Kurulu Döküasyon Merkezi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>
- 20-Lee E. T., Wang J. W. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2003.
- 21-Özgür Ç. İnsanlar Üzerinde İlaç Klinik Araştırmaları. *Ankara Barosu Sağlık Hukuku Digestası Dergisi* 2012; **2** (2): 181-202.
- 22-Schoenfeld D.A. Sample Size Formula for the Proportional Hazards Regression Model. *International Biometrics Society* 1983; **39** (2): 499-503.

- 23-Schulgen G. ve ark. Sample Sizes for Clinical Trials with Time-to-event Endpoints and Competing Risks. *Contemporary Clinical Trials* 2005; **26**: 386–396.
- 24-Serkaya D., Ata N., Sözer M. T. Yaşam Çözümlemesinde Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenli Cox Regresyon Modeli. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; **58**: 153-158.
- 25-Sümbüloğlu K., Sümbüloğlu V., Güney Z. *Klinik Araştırmalar Bilimsel Planlama Ve Analiz Yöntemleri*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2007.
- 26-Süt N. Klinik Araştırmalarda Örneklem Sayısının Belirlenmesi ve Güç Analizi. *Read Dergisi* 2011; **3** (1-2): 29-33.
- 27-Şenocak M.Ş. *Klinik Biyoistatistik*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009.
- 28-Şenocak M.Ş., Vehid H.E., Süt N., Calay Ö. İzleme Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünü Belirlemede Etkin Ögelerin Değerlendirilmesi. *10. Ulusal Biyoistatistik Kongresi, 2007*.
- 29-Taşdelen B. Çoklu Sonlanım Noktalarına Sahip Klinik Denemelerde Denetleyici Test Stratejileri (Review). *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2013; **5** (2): 69-74.
- 30-Terzi Y., Cengiz M.A. Sağkalım Analizinde Örneklem Hacmi Ve Güç Analizi. *5. İstatistik Günleri Sempozyumu Bildirileri* 2006; 64-70.
- 31-Terzi Y., Murat N., Cengiz M.A. Grup Ardışık Test Yöntemleri İle Sağkalım Analizinde Örneklem Hacminin Belirlenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi* 2008; **8** (1): 169-180.
- 32-Wang D. and Bakhai A. *Clinical Trials*. e-Source Behavioral and Social Sciences Research. [web page on the internet], 2014. <http://www.esourceresearch.org/eSourceBook/ClinicalTrials/4Endpoints/t/abid/200/Default.aspx>

33-Wang Y. *Sample Size Calculation Based on the Semiparametric Analysis of Short-term and Long-Term Hazard Ratios*. Doktora Tezi, Columbia University 2013.

34-Yay M., Çoker E. Uysal Ö. Yaşam Analizinde Cox Regresyon Modeli ve Artıkların İncelenmesi. *Cerrahpasa J Med* 2007; **38**: 139-145.

35-NCSS Help Tools

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nurgül	Soyadı	Bulut
Doğ.Yeri	Beyoğlu	Doğ.Tar.	27.05.1987
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	
Email	nrgl.bulut@hotmail.com	Tel	(537) 8722557

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük. Lis.	İstanbul Üniversitesi	-
Lisans	Ege Üniversitesi	2010
Lise	General Ali Rıza Ersin (YDA) Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi	2012-
2.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	57,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	88,24	87,66	70,61
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	İyi
NCSS	İyi
Stata	Orta
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

Uluslararası Yayınları :

Kadir Berat Oyur, Burhan Engin, Gülen Hatemi, Ali Asma, Zekayi Kutlubay, Nurgül Bulut, Server Serdaroğlu, Yalçın Tüzün. Turkish PASE: Turkish Version of the Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire. *Annals of Dermatology* 2014; 26 (4): 457-461.

Aksoy, Tülay; Kasap, Rukiye; Őepitci, Serap; Eren, Nurten; Bulut, Nurgül; Emre, Türker; Trabulus, Sinan; Ataman, Rezzan. Social Functionality in Peritoneal Dialysis And Hemodialysis Patients. 41st EDTNA/ERCA International Conference, Strasbourg-France, 15 - 18 September 2012.

zel İlgi Alanları (Hobileri):

Sinema, mzik ve fotoğraf.