

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM ANABİLİM DALI

**ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEMELERDE ÖRNEK GENİŞLİĞİ VE EKSİK
GÖZLEM PROBLEMLERİNİN GİDERİLMESİNE YÖNELİK
YAKLAŞIMLAR**

Didem DERİCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN

MERSİN-2012

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM ANABİLİM DALI

**ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEMELERDE ÖRNEK GENİŞLİĞİ VE EKSİK
GÖZLEM PROBLEMLERİNİN GİDERİLMESİNE YÖNELİK
YAKLAŞIMLAR**

Didem DERİCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE BTB(DD) 2011-1YL no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 224

MERSİN-2012

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Çapraz Geçişli Denemelerde Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Problemlerinin Giderilmesine Yönelik Yaklaşımlar” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/08/2012



Prof. Dr. E. Arzu KANIK
Mersin Üniversitesi
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. İlter HELVACI
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun ...29.08.2012.....tarih ve 2012/238 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ülkü ÇOMELEKOĞLU
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren her konuda yardımlarını desteğini gördüğüm, başta danışman hocam Sayın Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Emine Arzu KANIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında bana anlayış gösteren bölüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu tez çalışmam sırasında da beni manevi açıdan destekleyen aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Saygılarımla

Didem DERİCİ

Mersin, 2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinin Tarihçesi	3
2.2. Çapraz Geçişli Deneme Düzeni	4
2.3. Çapraz Geçişli Denemelerin Paralel Denemeler ile Karşılaştırılması	5
2.3.1. Paralel Denemelere Göre Avantajları	6
2.3.1.1. Homojenlik	6
2.3.1.2. Deneme Düzeni	6
2.3.1.3. Tedavi Etkinliği	7
2.3.1.4. Örnek Genişliği	8
2.3.2. Paralel Denemelere Göre Dezavantajları	8
2.3.2.1. Etik	8
2.3.2.2. İstatistiksel Analiz	9
2.3.2.3. Tedavi Etkinliği	9
2.3.2.4. Taşınma Etkisi (Carry Over)	9
2.4. Çapraz Geçişli Denemelerde Karşılaşılabilecek Yanlılıklar	10
2.5. Alıştırma Periyodu	11
2.6. Arınma Dönemi	11
2.7.Çapraz Geçişli Denemelerin Biyoşdeğerlik ve Biyoyararlanım Çalışmalarında Kullanımı	13
2.8. Çapraz Geçişli Deneme Dizaynları	13

2.8.1. Sürekli ve Normal Dağılım Gösteren Veriler için AB/BA Dizaynı ve Analizi	15
2.8.2. AB/BA Dizaynını Etkileyen Faktörler	19
2.8.2.1. Periyot Etkisinin İncelenmesi, Analizi ve Giderilmesi.....	20
2.8.2.1.1. Periyot Etkisinin Giderilmesi: İki Örnek t Yaklaşımı	21
2.8.2.1.2. Periyot Etkisinin Giderilmesi: Hills-Armitage Yaklaşımı.....	21
2.8.3. Normal Dağılım Göstermeyen Değişkenler için AB/BA Dizaynı.....	22
2.8.3.1. Dönüşümler.....	22
2.8.4. AB/BA Dizaynı için Binary Yapıdaki Verinin Analizi	23
2.8.4.1. Mc Nemar Testi	24
2.8.4.2. Mainland-Gart Testi (MG Testi).....	25
2.8.4.3. Prescott's Test.....	26
2.9. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Kullanılan Modeller	28
2.9.1. Tahmin Edicilerin Varyansları.....	30
2.10. İki Tedavi için Yüksek Dereceli Dizaynlar	32
2.11. Genel Doğrusal Modeller.....	34
2.12. Çapraz Geçişli Denemelerde Örnek Genişliği.....	35
2.12.1. Çapraz Geçişli Denemelerde Normal Dağılıma Sahip Veriler için Örnek Genişliği.....	37
2.12.2. Çapraz Geçişli Denemelerde Binary ve Ordinal Yapıdaki Veri için Örnek Genişliği.....	39
2.13. Çapraz Geçişli Denemelerde Eksik Gözlem Problemi ve Giderilmesine Yönelik Yaklaşımlar	40
2.13.1. Çapraz Geçişli Deneme Düzeninde Karşılaşılan Eksik Gözlem Yapıları ve Mekanizmaları	42
2.13.2. AB/BA Dizaynında Eksik Gözlem Problemi	45
2.13.3. ITT prensibi ve Çapraz Geçişli Deneme Düzeni	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM	49
3.1. 2x2 Deneme Düzeni için Simülasyon Adımları	51
3.2. 2x3 Deneme Düzeni için Simülasyon Adımları	51
3.2. 2x4 Deneme Düzeni için Simülasyon Adımları	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. 2x2 Çapraz Geçişli Deneme Düzeni için Korelasyon Katsayısı, Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Oranı Kombinasyonlarına Ait Tip I Hata Oranları	53

4.2. 2x3 Çapraz Geçişli Deneme Düzeni için Korelasyon Katsayısı, Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Oranı Kombinasyonlarına Ait Tip I Hata Oranları	54
4.3. 2x4 Çapraz Geçişli Deneme Düzeni için Korelasyon Katsayısı, Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Oranı Kombinasyonlarına Ait Tip I Hata Oranları	55
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	61
EK-1	65
EK-2	68
EK-3	72
EK-4	75
EK-5	79
EK-6	82
ÖZGEÇMİŞ	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Paralel deneme düzeni.....	7
Şekil 2.2. Çapraz geçişli deneme düzeni	7
Şekil 2.3. Arınma dönemi uzunluğu.....	12
Şekil 2.4. Korelasyon ve deneme düzenine göre örnek genişliği.....	38

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. İki tedavili iki periyotlu çapraz geçişli deneme düzeni.	5
Çizelge 2.2. Çapraz geçişli deneme düzeni AB/BA dizaynı	14
Çizelge 2.3. Modelde yer alan sabit etkiler	15
Çizelge 2.4. AB/BA dizaynı için periyot ve gruplara göre beklenen değerler	16
Çizelge 2.5. Çapraz geçişli denemelerde periyot ve cross over farkı.....	21
Çizelge 2.6. AB/BA çapraz geçişli denemesinde tedavi tercih sayılarının gruplara dağılımı	24
Çizelge 2.7. AB/BA çapraz geçişli denemesinde tedavi tercih sayılarının periyotlara ve gruplara göre dağılımı.....	26
Çizelge 2.8. AB/BA çapraz geçişli denemesinde tedavi tercihi yapan ve yapmayanların sayılarının periyotlara ve gruplara göre dağılımı.....	27
Çizelge 2.9. İki tedavi için periyot sayısı üç ve dört olan çapraz geçişli deneme düzenlerine ait ν değerleri.....	31
Çizelge 2.10. Çapraz geçişli denemelerde yüksek dereceli dizaynlar	33
Çizelge 2.11. Hipoteze bağlı olarak kullanılacak test istatistikleri ve örnek genişliği formülleri	35
Çizelge 2.12. Tedaviye verilen yanıt oranları.....	39
Çizelge 2.13. Rastgele seçilmiş eksik gözlem yapısı	42
Çizelge 2.14. Monoton eksik gözlem yapısı.....	43
Çizelge 2.15. AB/BA dizaynı için beklenen değerler ve varyans kovaryans matrisleri	46
Çizelge 3.1. Korelasyon katsayısı, örnek genişliği ve eksik gözlem oranı kombinasyonları.....	50
Çizelge 3.2. 2x2, 2x3 ve 2x4 deneme düzenleri için varyans kovaryans matrisleri.....	50
Çizelge 4.1. 2x2 Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği ve eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları.....	53
Çizelge 4.2. 2x3 Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği ve eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları.....	54

Çizelge 4.3. 2x4 Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği ve eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları..... 55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
CC	: Complete Case Analysis (Tamamlanmış Veri Analizi)
δ	: Gama
ϵ	: Epsilon
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GLM	: General Lineer Model
ITT	: Intention To Treat
λ	: Lamda
μ	: Mü
MAR	: Missing At Random
MCAR	: Missing Completely At Random
MG	: Mainland-Gart Testi
MNAR	: Missing Not At Random
OLS	: Ordinary Least Squares
PEF	: Peak Expiratory Flow
π	: Pi
τ	: Tau
VAS	: Visual Analogue Scale

ÖZET

Çapraz Geçişli Denemelerde Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Probleminin Giderilmesine Yönelik Yaklaşımlar

Klinik araştırmalarda en sık kullanılan deneme düzenlerinden biri çapraz geçişli denemelerdir. Tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla, tedavilerin bireylere sırayla verildiği deneme düzenleridir. Genellikle kronik ve durağan hastalıklar için kullanılmaktadır. Çapraz geçişli denemelerin en önemli avantajları birey içi karşılaştırma sağlaması ve daha az birey ile çalışılmasına rağmen yüksek güce sahip olmasıdır. Fakat istatistiksel analizi diğer deneme düzenlerine göre daha karmaşıktır. En basit çapraz geçişli deneme düzeni 2x2 (AB/BA) deneme dizaynıdır. Çalışmamızda 2x2 çapraz geçişli denemelerin yanı sıra 2x3 ve 2x4 çapraz geçişli denemeler de incelenmiştir. Periyot sayısı arttıkça, çalışmaya devam edenlerin çalışmadan ayrılma olasılığı ya da iyileşme olasılığı artmaktadır. Bu durum sonucunda da çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem problemi ile karşılaşmaktadır.

Bu çalışmada, örnek genişliği, periyotlar arasındaki ilişki ve her bir sıradaki eksik gözlem oranının Tip I hata oranları üzerine etkisi incelenmiştir. 2x2, 2x3 ve 2x4 deneme düzenlerinin her biri için n (5, 10, 20, 30), r (0, 0,95) ve eksik gözlem oranının (%0, %25, %50) her bir kombinasyonu için SAS programında MVN makrosu ile üretilen ve tamamen rastgele olarak eksiltelen veriler genel doğrusal modeller ile analiz edilmiş ve bu işlem 500 kez tekrarlanmıştır. Yapılan simülasyonların tümü birlikte değerlendirildiğinde 2x2 deneme düzeninde n=20 ve n=30'un gereğinden fazla büyük örnek genişlikleridir. 2x3 deneme düzeninde de benzer durum mevcuttur. 2x4 deneme düzeninde ise eksik gözlem oranı arttıkça Tip I hata oranı da artmaktadır. Tip I hata oranı üzerinde korelasyon ve örnek genişliğinin etkisinden daha çok eksik gözlem oranının etkili olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Çapraz geçişli denemeler, paralel denemeler, örnek genişliği, periyotlar arası ilişki, eksik gözlem oranı

ABSTRACT

Approaches for Sample Size and Resolving Missing Observation Problem in Cross Over Experiments

Cross over experiments are the most commonly used clinical trial designs. The therapy is given to individuals in order to investigate the efficacy of treatment. Cross over experiments are generally used for chronic and stable diseases. Intra individual comparison and despite of small sample size having high power are advantages of cross over experiments. But statistical analysis of cross over is more complex than other designs. The simplest cross over design is AB/BA design. In this study, 2x3 and 2x4 cross over designs are investigated as well as 2x2. As the number of periods increase, the possibility of patient's leaving study or recovering before the end of study increase. As a result of this situation, researchers are confronted with the problem of missing observations in the cross over trials

In this study, the effects of sample size, relationship between periods and missing observation ratio in each group on type I error rate are investigated. Data generated with MVN macro and then reduced completely at random in SAS program for each of 2x2, 2x3 and 2x4 study design and each combinations of n (5, 10, 20, 30), $r(0, 0,95)$ and missing observation ratio (0%, 25%, 50%). These data was analyzed with general linear model and this process was repeated 500 times. All simulations assessed together, n=20 and n=30 are big sample sizes for 2x2 trials. 2x3 trials have similar situation. Type I error rate increases as the rate of missing observation in 2x4 trials. Missing observation ratio effects Type I error rate more than sample size and correlation.

Key Words: Cross over designs, parallel designs, sample size, relationship between periods, missing observation ratio.

1. GİRİŞ

Klinik araştırmalarda deneme dizaynı seğimi ęalıřmanın sonucunu etkilemektedir. Bu nedenle araştırma hipotezinin kabul ya da red edilmesine etki edebilecek faktörleri dikkate alan dizaynlar tercih edilmelidir. Bireyler üzerinde tedavi ya da ilaç etkisinin araştırıldığı klinik araştırmalarda, bireylerin ve zamanın etkisinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu etkileri dikkate alarak tedavi etkisini en doğru şekilde araştıran deneme dizaynları hasta içi dizaynlar olarak isimlendirilmektedir.

Hasta içi dizaynlar aynı bireylerin birden fazla tedavi aldığı, bireylerin kendi kendinin kontrolü olduğu denemelerdir. Tedaviler aynı bireyler üzerinde karşılaştırılarak, bireyler arası değişkenlik elimine edilmektedir. Bu dizaynların en önemli iki avantajından biri bireysel farklılıklarla ilişkili olarak hata varyansının azalmasıdır. Diğer bir avantajı da her birey kendi kendinin kontrolü olduğundan daha az sayıda bireye ihtiyaç duyulmasıdır. Hasta içi dizaynların en büyük dezavantajı ise taşınma etkisidir. Çapraz geçişli denemeler hasta içi dizaynlara bir örnektir. Bu denemeler, klinikte tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla hasta ya da sağlıklı gönüllülere belirli bir sırada ve sayıda tedavi verilen denemelerdir (1). İlk olarak 1853 yılında tarım alanında uygulanmakla beraber geliştirilmiş hali günümüzde halen ilaç geliştirme ęalıřmalarında özellikle Faz I, Faz II, biyoğdeğerlilik ve biyoyararlanım ęalıřmalarında kullanılmaktadır (1, 2).

Çapraz geçişli denemelerin iyi dizayn edilmiş bir ęalıřma olması ve amacına ulaşması için gerekli örnek genişliğinin önceden hesaplanması gerekmektedir. Özellikle bu dizaynın sıklıkla kullanıldığı ilaç geliştirme ęalıřmalarının ne kadar süreceği ve maliyetinin önceden bilinmesi gerekmektedir. Örnek genişliği de hem zaman hem de maliyet açısından bir anahtar gibidir. Çalışmaya az kişi alındığında zamanın kullanımından kaynaklı şansa bağlı değişikliklerin dışında tedaviden kaynaklı farklılıklar ayırt edilememektedir. Çok geniş örnekleme ęalıřıldıęında da önemli kaynaklar boşa harcanmış olmaktadır (1, 2).

Çapraz geçişli ęalıřmalarda tedavinin uygulandığı periyot sayısı ile eksik gözlem sorunu ilişkilidir. Periyot sayısı arttıkça eksik gözlem problemi ile karşılaşma olasılığı

da artmaktadır. Bu problemi önlemek adına çapraz geçişli denemeler genellikle kronik hastalığa (iyileşme süreci uzun süren hastalığa) sahip bireylere uygulanmaktadır (1).

Bu çalışmamızda tedavi sayısının iki, periyot sayısının iki, üç ve dört olduğu çapraz geçişli denemelerde örnek genişliği ve sık karşılaşılan bir problem olan eksik gözlem sorununun tedavi etkisi üzerine etkisi incelenmiştir. Örnek genişliği ve her bir sıradaki eksik gözlem oranının yanı sıra periyotlar arasındaki korelasyonun etkisi de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinin Tarihçesi

Çapraz geçişli denemeler ilk olarak 1853 yılında tarım alanında uygulanmıştır ve geliştirilmiş hali günümüzde halen kullanılmaktadır. Çapraz geçişli deneme düzenleri 19. yüzyılın tartışmalı konularından biridir. Justus Von Liebig bitkinin yetiştirilebilmesi için atmosferden alınan nitrojeni ve çiftçinin bitkiye verdiği minerali dikkate alırken, bitkilerin gelişimindeki mevsimsel değişiklikleri dikkate almamıştır. Daha sonra fark edilmiştir ki mevsimler arasında sonuç ciddi şekilde değişmektedir. Aynı zamanda bitkiye amonyaklı tuz verildiğinde çok iyi sonuç elde edilirken, mineral verildiğinde o kadar iyi sonuç elde edilememektedir. Gerçek etkiyi mevsimsel etkiden ayırt edebilmek için bitkiler iki periyoda ayrılmıştır. Bir mevsim bir bitkiye mineralsiz amonyaklı tuz verilirken, diğer bitkiye amonyaksız mineral verilmiştir. Diğer mevsim tam tersi uygulanmıştır. Sonuç oldukça başarılıdır. Liebig'in ölümünden sonra da bu konuda çalışmalara devam edilmiştir (1, 2, 3).

Sağlık alanında ilk çapraz geçişli deneme Cushny&Peebles tarafından 1905 yılında yayınlanan optik izomerlerin uyutucu etkisi konulu çalışmadır. Daha sonra Simpson 1938 yılında çocuklara uygulanan farklı diyet tiplerinin karşılaştırıldığı birçok çapraz geçişli deneme düzeni tanımlamıştır. Bir denemede 4 farklı diyet tipini 24 çocukta kullanarak karşılaştırmıştır. Her bir çocukta farklı tedavi sıralarında bütün tedavi kombinasyonları denenmiştir. İlk defa tedavi etkisi ile taşınma etkisi birbirinden ayrılmıştır. Taşınma etkisi problemi ile karşılaşılabileceği için bu problemi elimine etmek adına tedavi periyotları arasında arınma dönemi uygulamıştır. Yates 1938 yılında Simpson'a ek olarak taşınma etkisinin doğrudan etkisini ve kümülatif etkisini dikkate almıştır. Üç tedavi, üç periyot ve üç sıra çapraz geçişli deneme düzeni uygulamıştır (2, 3).

Deneme dizaynı ile ilgili problemler Cochran tarafından 1939 yılında dile getirilmiştir. Farklı muamelelerin aynı deneme birimine uygulanmasının tarım denemeleri için uygun olmadığına karar verilmiştir (3).

Bu dizayna en önemli katkılar W.G. Cochran, H.D. Patterson ve H.L. Lucas'tan gelmiştir. Cochran 1941 yılında Holstein ineklerine uygulanan üç tedaviyi iki ortogonal Latin kare kullanarak üç periyotta karşılaştırmıştır. İlk defa tedavi etkisi ve taşınma etkisinin en küçük kareler tahminini tanımlamıştır. Oluşturdukları dizaynlar dengelidir. Williams 1949 yılında minimum örnek genişliği ile nasıl dengeli dizayn oluşturulacağını ele almıştır. AB/BA dizaynının ortaya konulması gibi metodolojik araştırmalar 1960 yılında Chassan ve Grizzle'nin yayınları ile başlamıştır. Bu dizayn daha sonraki çalışmalarda yer alan iki aşamalı yaklaşıma taslak oluşturmuştur. Koch 1972 yılında analiz için parametrik olmayan bir yaklaşım önermiştir (2). Selwyn tarafından 1981 yılında biyoeşdeğerlilik çalışmalarına bayesçi yaklaşım önerilmiştir. Grieve tarafından 1985 yılında çapraz geçişli denemelere alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Son dönemdeki gelişmeleri gözlemlemek için Kenward ve Jones (1988), Tudor ve ark. (2000), Senn (1997, 2000), Jones ve Deppe (2001)'nin yayınlarından faydaniılmaktadır (3).

2.2. Çapraz Geçişli Deneme Düzeni

Tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla, tedavilerin bireylere sırayla verildiği, her hastanın en az iki muameleyi rastgele ve sıralı bir şekilde aldığı deneme düzenidir. Amacı tedavi sırasının etkisini değil, tedavi etkinliğini değerlendirmektir (1, 2, 4). Tedavinin uygulandığı süreye periyot denilmektedir. Bir tedavi alan hasta için tedavi tek periyotlu, iki tedavi alan hasta için tedavi iki periyotludur. Tedavilerin uygulanma sırası ise grup ya da sıra olarak adlandırılmaktadır.

En sık rastlanılan çapraz geçişli deneme düzeni hastaların A ya da B tedavisini aldığı düzendir. Hastalara ilk periyotta A ya da B tedavilerinden biri verilir, daha sonra tedaviler çaprazlanır. Daha karmaşık dizaynlarda basit çaprazlamalar uygulanamaz fakat yine de çapraz geçişli deneme düzeni kullanılabilir (1).

Çapraz geçişli deneme düzenleri genellikle kronik ve durağan (astım, hipertansiyon, uyku bozukluğu, diyabet, migren gibi) hastalıklarda kullanılmaktadır (2,5). Çapraz geçişli denemeler hayati tehlike taşıyan hastalıklarda kullanılmamaktadır

çünkü hastaların ölme riski olduğu durumda bir sonraki tedaviyi alamadan denemeden çıkabilir ya da hastaya farklı bir tedavinin uygulanması doğru olmayabilir (2).

Çapraz geçişli denemeler Faz I ve Faz II çalışmalarında, uzun süreli tedavi edici Faz III çalışmalarına göre daha sık kullanılmaktadır. Ayrıca biyoeşdeğerlik çalışmaları için en çok tercih edilen deneme tasarımıdır. Her bireyin tedaviye olan yanıtını incelemek amacıyla, tek doz farmakodinamik çalışmalarında da tercih edilmektedir. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki, çapraz geçişli denemeler genellikle doz bulma çalışmalarında paralel denemelere göre daha başarılıdır. Çünkü paralel denemelerde bireysel etkileri saptayabilmek için grup ortalamalarından yararlanılırken, çapraz geçişli denemeler her bir bireyin tedavi etkisinin incelenmesine olanak sağlamaktadır. Tek bir klinikte yürütülebilen çalışmalardır. Çapraz geçişli denemeler çoğunlukla çift kör ve aktif ilacın tek dozu ile plasebonun karşılaştırıldığı, erkek hastaların kullanıldığı çalışmalardır. Taşınma etkisinin sıfır olması için randomizasyon çok önemlidir (2, 6).

Çizelge 2.1. İki tedavili iki periyotlu çapraz geçişli deneme düzeni. (5)

Gruplar	Birinci Tedavi Dönemi	Tedavisiz Boş Dönem	İkinci Tedavi Dönemi
Birinci Grup (AB)	A İlacı	-	B İlacı
İkinci Grup (BA)	B İlacı	-	A İlacı

2.3. Çapraz Geçişli Denemelerin Paralel Denemeler ile Karşılaştırılması

Hastaların rastgele tedavi gruplarına dağıtıldığı ve her bir hastanın sadece bir tedaviyi aldığı deneme düzeni paralel deneme düzenidir (1, 7). Bu deneme düzeninde hastalar rastgele olarak iki ya da daha fazla gruba atanmaktadır. Her grup farklı tedavi almaktadır (Örneğin 1. grup A tedavisini, 2. grup B tedavisini ve 3. grup plasebo tedavisini almaktadır.). Her grup tedavileri aynı zamanda almaktadır. Hastalara tedavi aynı anda verildiği ve etkileri aynı anda gözlemlendiğinden yanlılık riski düşüktür. Diğer deneme düzenleri ile karşılaştırıldığında, uygulanması daha az zaman almaktadır. Hava ve diğer çevresel koşullar her hasta için aynı olduğundan dış etkenlerden kaynaklı

yanlılık minimumdur. Ne yazık ki uygulama, analiz ve yorumlama kolaylığına rağmen paralel denemelerin de zayıf yanları vardır.

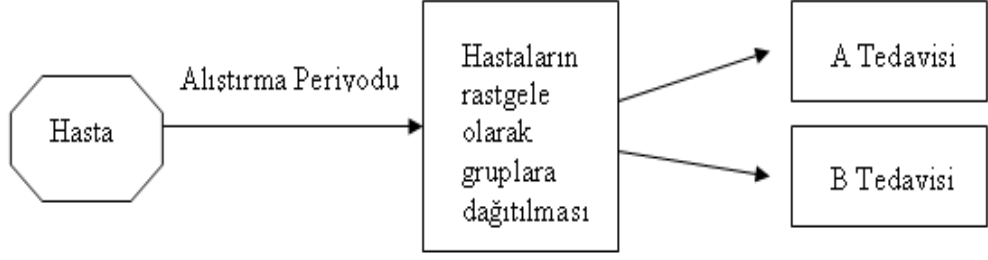
2.3.1. Paralel Denemelere Göre Avantajları

2.3.1.1. Homojenlik

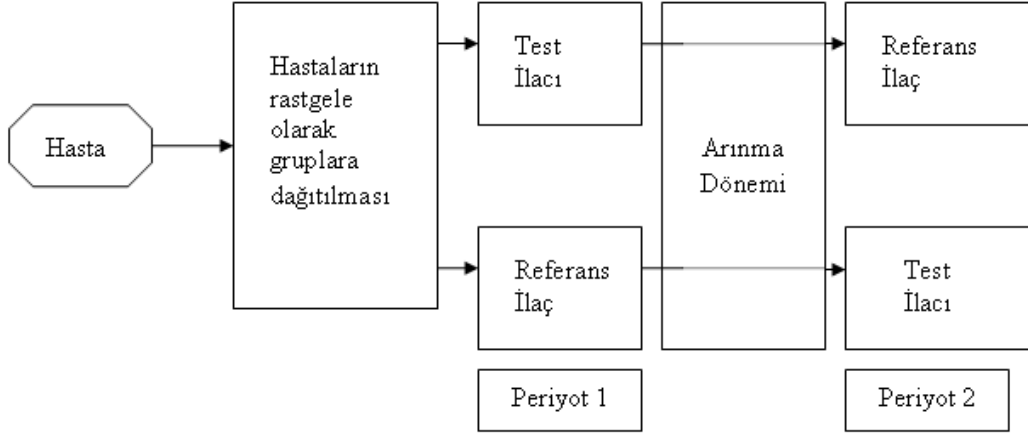
Paralel denemelerde en büyük problem değişkenliktir. Gruplar birbirinden çok farklı olabilir. Örneğin birinci gruptaki hastalar diğer gruptakilerden daha hasta ise ya da daha düşük sosyoekonomik düzeye sahipse bu durum sonucu etkiler. Bu durumda yapılacak en iyi şey değişkenliğe sebep olan karakteristikleri belirleyerek, farklı gruplar arasındaki dengeyi sağlamaktır. Bunu sağlamak için de daha fazla sayıda bireye ihtiyaç vardır. Karakteristik özellikler bakımından gruplar benzedikçe örnek genişliği de o kadar artacaktır. Çapraz geçişli denemelerde ise her bir hasta her tedaviyi aldığından, bireylerin karakteristik özelliklerinden ortaya çıkacak etkiler elenmiş olur. Böylece testin gücü artar (4).

2.3.1.2. Deneme Düzeni

Paralel denemelerde hasta tedavinin başında hangi grupta ise sonunda da aynı gruptadır. Çapraz geçişli denemelerde ise birinci periyotta alınan tedaviler ikinci periyotta çaprazlanmaktadır (2).



Şekil 2.1. Paralel deneme düzeni (3)



Şekil 2.2. Çapraz geçişli deneme düzeni (8)

2.3.1.3. Tedavi Etkinliği

Paralel denemeler gruplar arası karşılaştırma sağlarken çapraz geçişli denemeler birey içi karşılaştırma sağlar. Bu özellik bireyler arasında görülebilecek büyük etki farklılıklarını azaltmaktadır (5). Uygun dozun bulunmasında, hastalar arası değişkenlik minimum olduğundan, paralel denemelere göre daha başarılıdır (2).

2.3.1.4. Örnek Genişliği

Çapraz geçişli denemelerde paralel denemelere göre daha az kişi olmasına rağmen daha güçlüdür. Bu durum her bir hastanın aynı zamanda kendi kontrolü olmasından kaynaklanmaktadır(2). Aynı hastadan ilgilenilen özelliğe ait elde edilen sonuçlara ait korelasyon 0,50 iken paralel deneme düzenlerinde çapraz geçişli denemelere göre 4 kat fazla bireye ihtiyaç duyulmaktadır. Çapraz geçişli deneme düzenleri ile elde edilen sonuçların gücü taşınma etkisinin olduğu durumlarda bile paralel denemelerden fazladır(4). Ayrıca, birden çok tedavi yöntemi aynı hastada denenmiş olur(1). Bazı hastalar denemede hiç tedavi almayan grupta olmayı istemezler. Bu nedenle çapraz geçişli denemelerde araştırma boyunca tüm hastalar tedavilerden en az birini almış olur(9).

2.3.2. Paralel Denemelere Göre Dezavantajları

2.3.2.1. Etik

Çapraz geçişli denemelerde katılımcılar daha ağır bir yüke sahiptir. Aynı hastada birden çok tedavinin denenmesinin yanı sıra paralel denemelerden daha uzun sürmesi, hasta üzerinde rahatsızlığa sebep olabilir. Ayrıca, farklı tedavilerin aynı hastaya uygulanmasından dolayı tedavilerin yan etkilerinin görülme riski artar. (4) Çapraz geçişli çalışmalarda diğer bir sorun ise tedavilerden biri ya da birkaçının hastalığın doğasında kalıcı ya da uzun süreli değişiklikler meydana getirmesidir. Eğer etik sakıncalarından dolayı arınma döneminin uygulanması imkansız ise paralel denemelerin uygulanması daha doğru olacaktır.

2.3.2.2. İstatistiksel Analiz

Çapraz geçişli denemelerin analizi, paralel denemelerden daha zor ve tartışmalıdır (2).

2.3.2.3. Tedavi Etkinliği

Paralel denemelere göre daha uzun sürmesi sebebiyle çalışmayı tamamlanmadan terk edenler çapraz geçişli denemelerde büyük bir problemdir. Paralel denemelerde ise ayrılana kadar devam ettiği sürede bilgi edinilebilir. Çapraz geçişli denemelerde ise bu çok zordur çünkü tedavilerle ilgili direkt bilgi elde edilemez. Hasta ilk tedavi periyodunda çalışmadan ayrılır ve ikinci tedavi uygulanamazsa zaten çapraz geçişli deneme de amacına ulaşamaz (1, 2). En az iki tedavinin ard arda alınmasından dolayı tedavinin sonuçlarının alınması çok uzun sürmektedir(4). Akut/ölümcül ve aynı zamanda hızlı tedavi edilebilir hastalıklarda çapraz geçişli denemeler yerine paralel deneme düzenleri tercih edilmelidir. Çünkü tedavi edilebilir ya da ölümcül hastalıklarda hasta ikinci tedavi verilmeden iyileşebilir ya da ölebilir(1, 4).

2.3.2.4. Taşınma Etkisi (Carry Over)

Bir periyottaki tedavi etkisinin diğer periyotta da devam etmesi durumu olarak açıklanabilir. Taşınma etkisi hastanın psikolojisi, tedavi etkisinin uzun sürmesi, hastanın anatomisi gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Eğer tedavi etkisi zamana bağlı olarak farklılık gösteriyorsa taşınma etkisi (carry over) ortaya çıkar. Taşınma etkisini görmezden gelmek yorumlamalarda hata yapmamıza yol açmaktadır (1).

2.4. Çapraz Geçişli Denemelerde Karşılaşılabilecek Yanlılıklar

a) A olayı B olayından önce olduğunda A olayının B olayına neden olduğu düşünülebilir. Oysa ki sadece tesadüfi olarak A'nın B'den önce gerçekleştiği durumlarda bu varsayım geçerli değildir. Eğer bir etki sürekli o tedaviden sonra ortaya çıkıyorsa ve tedavi verilmediği zamanlarda da görülmüyorsa, sıra etkisinden söz edilebilir (10).

b) Klinik deneme dizaynında zamanla değişen durumlarda mutlaka bu zamansal değişimler dikkate alınmalıdır. Çünkü hastalık, hasta karakteristiği, çevre ve klinik uygulama genellikle sabit değildir. Örneğin astım hastalığının şiddeti mevsime bağlı olarak değişmektedir. Böyle bir durumda deneme dizaynı oluştururken yanlılığın önlenmesi için bir grup astım hastası kış ayında gözlemlenirken, bir grup astım hastası da sonbahar ayında gözlenmelidir. Bütün hastaların ikinci periyotta birinci periyottan daha kötü olması gibi sürekli aynı yönde değişim varsa, buna periyot etkisi denilmektedir. Periyot etkisi hasta içi dizayn kullanımına engel olmaktadır. Zamanla sadece bir yönde iyileşen ya da kötüleşen hastalıklar sorun yaratmaktadır (10).

c) Birçok etki hemen oluşmaz. Bir hastayı tedavi sonrası etkiyi gözlemleyebilecek kadar süre incelemek gerekir. Aksi takdirde tedavi sonucuna zaman aralığı (time lag) etkisi olabilir. İzlem periyodu çok kısa olduğunda etkiler gözden kaçabilir, çok uzun olması ise hem maliyetlidir hem de başka faktörlerin etkiye karışma olasılığını arttırmaktadır (10).

d) Tedavi veya müdahalenin etkisinin hasta tarafından bilinmesi yani etkinin öğrenilmesi yanlılığa sebep olabilir. Örneğin hasta göz muayenesinde okutulan harfleri öğrenerek bir sonraki muayenede daha iyi bir performans gösterebilir (10).

e) Tedavi bitiminde hastanın tedaviden herhangi bir önlem alınmadan çıkarılması sıçrama etkisine (rebound etki) sebep olabilir. Örneğin anti hipertansiyon tedavisinden sonra önemli ölçüde kan basıncının düşmesi. Sıçrama etkisinin ciddi olması durumunda tedavi gerekebilir. Hastanın tedaviden yavaş yavaş çıkması sıçrama etkisini önleyebilir. Sıçrama etkisinin ortaya çıkması araştırma süresini arttırdığından, çapraz geçişli denemeler için kısıtlılık olarak kabul edilmektedir.

2.5. Alıştırma Periyodu (Run in)

Alıştırma (run in) periyodu, hastalar, araştırmacılar ve yardımcıları için denemeye başlamadan önce bir hazırlık aşaması olarak kullanılmaktadır. Hastalar, dahil etme ve hariç tutma kriterleri dikkate alınarak denemeye kaydedildikten sonra alıştırma sürecine tabi tutulmaktadır ve bu sürecin sonunda hastalar rastgele olarak gruplara atanmaktadır. Özellikle taşınma etkisi olduğu durumda testin gücünü arttırmanın yollarından biri alıştırma periyodu ya da arınma dönemi uygulamaktır (3).

2.6. Arınma Dönemi

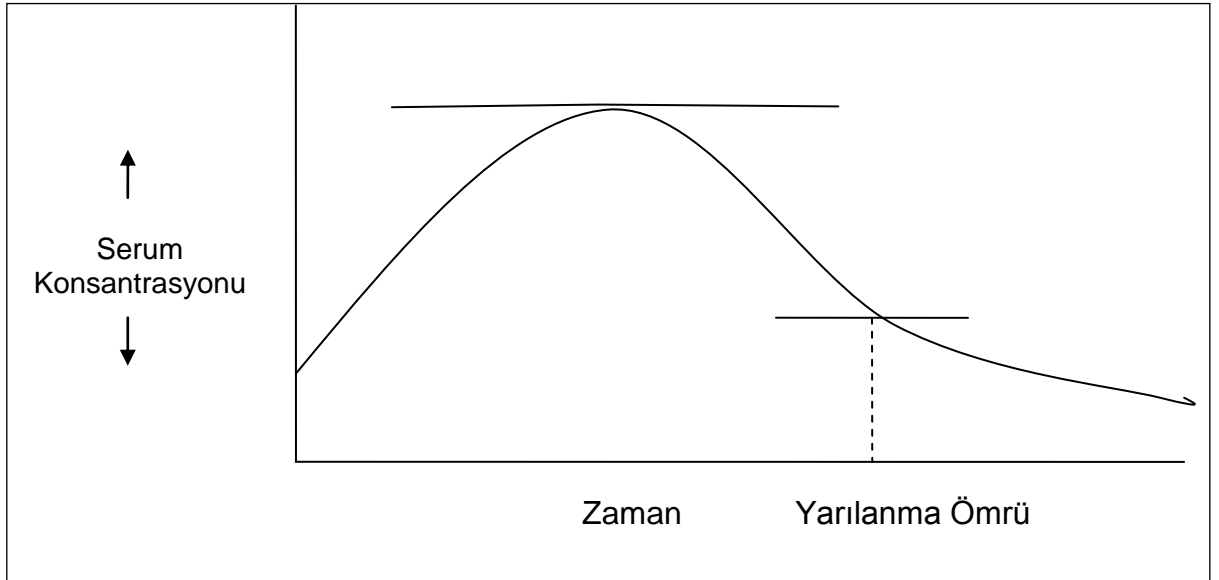
Çapraz geçişli denemeler planlanırken, taşınma etkisini önlemek için ilacın vücuttan tamamen temizlendiği arınma (wash out) döneminin önceden planlanması gerekir. İlk tedavi periyodu, denemeyi yapan kişi birinci ilacın etkisini ölçmeye başladığı anda başlar ve ölçmeyi bitirdiği anda sonlanır. İkinci tedavi periyodu araştırıcı diğer tedaviyi uygulamaya başladığı anda başlar ve uygulamayı bitirdiği anda sonlanır. Bu iki periyot arasındaki süre arınma dönemidir. Arınma dönemi, her klinik dönem ve ilaç için farklı olmakla birlikte, süresi araştırmacı tarafından belirlenir. İki tedavi arasındaki minimum toplam süreye karar verilirken ilacın farmakokinetik özellikleri, hedef hücre, doku ya da organdaki etki süresi, ilaç kesildikten sonra hastalık bulgularının ortaya çıkma süresi, hastalarda ilacın metabolizmasını etkileme olasılığı bulunan özellikler dikkate alınmaktadır. Arınma dönemini uygulamak her zaman mümkün olmayabilir. Bazı hastalıklarda kişi sürekli aynı tedaviyi almak zorundadır. Böyle durumlarda çapraz geçişli denemeler uygun değildir. Taşınma etkisinin tamamen giderildiği bir çapraz geçişli deneme düzeninin örnek genişliği, paralel deneme dizaynındaki örnek genişliği ile hemen hemen aynıdır (1, 2, 9, 10).

Arınma döneminin süresi ilacın yarılanma ömrü ile ilişkili olup, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önünde bulundurularak hesaplanmalıdır(1, 7). Bir ilacın yarılanma ömrünün beş katı bir sürede vücuttan tamamen atıldığı kabul edilir. Ancak, geri dönüşümsüz enzim inhibitörlerinin veya

steroidal hormonlar gibi genomik etkili ilaçların etkisi, bu ilaçlar vücuttan elimine edildikten sonra bir süre daha devam ettiğinden, arınma süresi yarılanma ömrüne göre kestirilen süreden uzun olmalıdır (4).

Biyoeşdeğerlik çalışmaları için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından önerilen arınma periyodu en az 3 yarılanma zamanıdır. (Dighe and Adams, 1991) Tek doz farmakodinamik denemelerde, çapraz geçişli denemelerin amacı hem tedavi etkisini hem de tedavi süresini araştırmaktır. Bu tip çalışmalarda arınma dönemi uygulamak daha kolay olup, süresi tedavi etki süresinin en az 4 katı kadardır. Çoklu doz çalışmalarında arınma döneminin uzunluğu tedavi etkisi sabitleninceye kadar geçen süre kadardır. Diğer tedavinin uygulandığı periyot boyunca bir önceki tedavi etkisinin yavaş yavaş geçtiği varsayılmaktadır.

Bu önermelerin yanı sıra, çapraz geçişli deneme düzeninde %99'dan fazla güvenilirlik için arınma döneminin en az 10 yarılanma ömrü kadar olması gerektiği belirtilmektedir (11).



Şekil 2.3. Arınma dönemi uzunluğu (11)

2.7. Çapraz Geçişli Denemelerin Biyoşdeğerlik ve Biyoyararlanım alışmalarında Kullanımı

İki ürünü kıyaslamak için kullanılan en iyi yol klinik çalışmalardır. Klinik alışmalar hem çok pahalı hem de çok zor olduğundan genellikle ilaçların biyolojik eşdeğerliğini karşılaştırmak için biyoşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmalarından yararlanılmaktadır (13).

İlacın herhangi bir yolla uygulanmasından sonra sistemik dolaşıma değişmeden ulaşan kısmına, diğer bir ifadeyle etkin maddenin emilme oranı ve hızına biyoyararlanım denilmektedir (14). İki veya daha fazla ilacın biyoyararlanımlarının karşılaştırılmasına ise biyoşdeğerlik denilmektedir. Eğer aynı etkin madde miktarına sahip ilaçların emilme oranı ve hızı eşitse bu ilaçlar biyoşdeğerdir denilebilir (11).

Biyoşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmalarında kullanılan iki deneme düzeni mevcuttur. Bunlardan ilki paralel deneme düzeni, ikincisi ise çapraz geçişli deneme düzenidir. Referans ve test ilacının biyoşdeğerliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan dizayn 2x2 çapraz geçişli deneme dizaynıdır. Taşınma etkisi olduğunda standart çapraz geçişli deneme düzeni kullanmak doğru değildir. Bunun üstesinden gelmek için yüksek dereceli çapraz geçişli denemeler kullanılmalıdır (15).

2.8. Çapraz Geçişli Deneme Dizaynları

Çapraz geçişli denemeler ile ilgili istatistiksel yöntemler paralel denemelere göre daha az bilinmektedir. Kullanılacak istatistiksel analiz yöntemine karar verilirken tedaviye verilen yanıtın ölçeği önemlidir. Bu amaçla ölçekler üçe ayrılmaktadır:

- 1) Sürekli
 - Normal Dağılım Gösteren
 - Normal Dağılım Göstermeyen
- 2) Ordinal (zayıf, orta, güçlü)
- 3) Binary (Evet, Hayır)

Çapraz geçişli deneme düzenindeki en basit model her bir hastanın Çizelge 2.2.'de olduğu gibi her periyotta farklı tedavi alarak iki periyotta tedavi edilmesidir. Hastalar 1. ve 2. gruba rastgele olarak atanır. 1. grup ilk periyotta A tedavisini, ikinci periyotta B tedavisini almaktadır. 2. grup için tersi durum geçerlidir. Her bir grupta tedaviyi tamamlayanların sayısı farklılık gösterse de gruplara alınan hastaların sayısı eşittir. Periyotlar eşit uzunlukta olmak zorundadır. Analiz yöntemleri tedaviden alınan cevaba göre değişmektedir (16).

Çizelge 2.2. Çapraz geçişli deneme düzeni AB/BA dizaynı (16)

	Periyot 1	Periyot 2
Grup 1	A	B
Grup 2	B	A

Çapraz geçişli denemelerin analizi paralel denemelerden daha karmaşıktır. Çünkü çapraz geçişli deneme düzeninde taşınma etkisi de işin içine girmektedir. Çapraz geçişli denemelerin analizinde iki türlü yaklaşım önerilmiştir. İlki analizin iki aşamada gerçekleştirilmesidir. İlk olarak taşınma etkisinin araştırılması, eğer bulunamazsa ikinci aşamada ana etkilerin tahmin edilmesidir. İkinci yaklaşım ise taşınma etkisini test etmek için kullanılan temel ölçümlerin yapılmasıdır. Senn, taşınma etkisini test etmek için aşamalı yaklaşıma gerek olmadığını vurgulamıştır (1).

Çapraz geçişli denemelerin etkinliği ve faydalarına rağmen, kullanımında ciddi kısıtlamalar vardır. Bu kısıtlamalardan biri araştırmacıların hasta içi korelasyonunun büyüklüğü ve işareti hakkında bilgiye sahip olması, ikinci bir kısıt altta yatan hastalığın bütün tedavi periyotları boyunca sabit etkiye sahip olması ve tedavi etkisinin sadece periyot boyunca sürmesi gerekliliğidir. Çapraz geçişli denemeler kanser gibi bazı kronik hastalıklar için uygun değildir. Kronik tedavi gerektiren artrit, astım, hipertansiyon ve diyabet gibi bazı hastalıklar için tedavileri karşılaştırmada etkili bir yoldur. Son 30 yılda çapraz geçişli denemelerin analizi için birçok yaklaşım önerilmiştir. Klasik yaklaşım Grizzle (1965) tarafından, bayesçi yaklaşım Grieve (1985) tarafından önerilmiş olup alternatif bir yaklaşım da Jones ve Kenward (1989) ve Senn (1993) tarafından önerilmiştir (17).

2.8.1. Sürekli ve Normal Dağılım Gösteren Veriler için AB/BA Dizaynı ve Analizi

İki periyotlu iki tedavili çapraz geçişli denemelerde tedaviler A ve B şeklinde kodlandığından bu dizaynlara AB/BA dizaynı da denilmektedir. Fakat her iki tedavili iki periyotlu dizayna AB/BA dizaynı demek doğru değildir çünkü hastaların AA, AB, BA, BB şeklinde rastgele olarak yerleştirildiği (Balaam dizayn) bir çapraz geçişli deneme düzeni de olabilir. Bu dizayn da bir iki periyotlu-iki tedavili çapraz geçişli deneme dizaynıdır (1).

Sürekli veriler için kullanılacak yöntemler normallik varsayımının sağlanıp sağlanmamasına göre farklılık göstermektedir. Çapraz geçişli denemeler birbiri üzerine etki eden tedavileri karşılaştırmak amacıyla yapıldığından tedavi etkisini zamanın etkisinden doğru olarak ayırt edebilmek için güçlü varsayımlara ihtiyaç vardır. Bunlardan ilki, tedaviye verilen yanıtın etkisinin muameleye bağlı olarak sabit miktarda değişmesi ve tüm denekler için aynı olmasıdır. İkinci varsayım ise etkinin bütün periyotlar için aynı olmasıdır. Çapraz geçişli denemeler için önemli ve güçlü olan varsayım ikinci varsayımdır. Bu da ikinci periyotta uygulanan tedavinin birinci periyotta uygulanan tedaviden etkilenmediği anlamına gelmektedir. Bu varsayımlara göre verilen tedaviden alınabilecek cevaplar Çizelge 2.3’ de verilmiş olup, hastalar arası farklılığın rastgele olmasına bağlı olarak modelde μ_i rastgele ya da sabit etkili olabilir. Çizelge 2.3’de hasta etkisi (s_{ik}) yer almamaktadır. Çünkü s_{ik} rastgele bir etkidir (16).

Çizelge 2.3. Modelde yer alan sabit etkiler (3)

Grup	1. Periyot	2. Periyot
AB	$\mu + \pi_1 + \tau_1$	$\mu + \pi_2 + \tau_2 + \lambda_A$
BA	$\mu + \pi_1 + \tau_2$	$\mu + \pi_2 + \tau_1 + \lambda_B$

Çizelge 2.3’de yer alan π periyot etkisini, τ tedavi etkisini, λ_A A’den kaynaklı taşınma etkisini, λ_B B’den kaynaklı taşınma etkisini ve μ ise periyot sıra kombinasyonu için genel ortalamayı göstermektedir. Taşınma etkisi içeren çapraz geçişli deneme modeli denklem 2.1’de verilmiştir.

Denklem 2.1. Taşınma etkisi içeren çapraz geçişli deneme modeli

$$Y_{ijk} = \mu + \pi_j + \tau_{d[i,j]} + s_{ik} + \lambda_{d(i-1,j)} + e_{ijk}$$

AB/BA dizaynına sahip çapraz geçişli denemelerde tedavi, taşınma ve periyot etkisi araştırılırken birinci periyot ve ikinci periyotta alınan ölçümlerin beklenen değerlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Taşınma etkisi test edilirken her bir hasta için her iki periyotta alınan ölçümlerin toplamından, periyot etkisi araştırılırken cross over farklarından ve tedavi etkisi araştırılırken periyot farklılıklarından yararlanılmaktadır. Periyot ve gruplara göre beklenen değerler Çizelge 2.4’de verilmiştir

Çizelge 2.4. AB/BA dizaynı için periyot ve gruplara göre beklenen değerler (1)

Sıra	Hasta	Beklenen Değer		Periyot Farkı	Cross over Farkı	Hasta Toplamı
		1. Periyot	2. Periyot			
AB	j	$\mu_j + \tau$	$\mu_j + \pi + \lambda_A$	$\tau - \pi - \lambda_A$	$\tau - \pi - \lambda_A$	$2\mu_j + \tau + \pi + \lambda_A$
BA	k	μ_k	$\mu_k + \pi + \tau + \lambda_B$	$-\tau - \pi - \lambda_B$	$\tau + \pi + \lambda_B$	$2\mu_k + \tau + \pi + \lambda_B$

Grizzle, tedavi etkisinin incelenmesinden önce taşınma etkisinin incelenmesini önermiştir. Taşınma etkisi araştırılırken yokluk hipotezi $H_0: \lambda_1 = \lambda_2$ şeklinde, alternatif hipotez ise $H_s: \lambda_1 \neq \lambda_2$ şeklinde kurulmuştur. Taşınma etkisi tahmin edilirken birinci grup için her periyottaki hasta toplamları ($t_{1k} = Y_{11k} + Y_{12k}$) ile ikinci grup için her periyottaki hasta toplamlarından ($t_{2k} = Y_{21k} + Y_{22k}$) yararlanılmaktadır. Taşınma etkisinin beklenen değeri $\hat{\lambda}_d = \bar{t}_1 - \bar{t}_2$ olmak üzere $E(\hat{\lambda}_d) = \lambda_d$ şeklindedir. Taşınma etkisinin varyansı denklem 2.2’de verilmiştir.

Denklem 2.2. Taşınma etkisi varyansı

$$V(\hat{\lambda}_d) = \left[\sum_{i=1}^2 \sum_{k=1}^{n_i} (t_{ik} - \bar{t}_i)^2 / (n_1 + n_2 - 2) \right] * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$$

Taşınma etkisi test edilirken kullanılan test istatistiği t dağılımına sahiptir ve denklem 2.3’de verilmiştir.

Denklem 2.3. Taşınma etkisi hesaplanırken kullanılan t istatistiği

$$t_H = \frac{\hat{\lambda}_d}{(V(\hat{\lambda}_d))^{1/2}} \sim t_{\Gamma} (n_1 + n_2 - 2)$$

Taşınma etkisinin testinin %10 anlamlılık düzeyinde çift yönlü yapılması gerektiği bilinmektedir. Eğer test anlamlı ise paralel deneme düzenindeki gibi sadece birinci periyot verilerini kullanarak analiz yapılmalıdır. Eğer anlamlı değilse her iki periyottan elde edilen veriler kullanılabilir. Freeman ise bu iki basamaklı yöntemin yani ilk basamakta taşınma etkisi, ikinci basamakta tedavi etkisinin araştırıldığı bu yöntemin Tip I hatayı arttırdığını ve tedavi etkisini yanlış bir şekilde tahmin ettiğini vurgulamıştır (3).

Periyot etkisi araştırılırken yokluk hipotezi $H_0: \pi_1 = \pi_2$ şeklinde, alternatif hipotez ise $H_s: \pi_1 \neq \pi_2$ şeklinde kurulmuştur. Periyot etkisi tahmin edilirken birinci grup için her periyottaki cross over farklarından ($c_{1k} = Y_{11k} - Y_{12k}$) ile ikinci grup için her periyottaki cross over farklarından ($c_{2k} = Y_{22k} - Y_{21k}$) yararlanılmaktadır. Periyot etkisinin beklenen değeri $\hat{\pi}_d = [\bar{c}_1 - \bar{c}_2] / 2$ olmak üzere $E(\hat{\pi}_d) = \pi_d$ şeklindedir. Periyot etkisi $\lambda_1 = \lambda_2$ varsayımı altında araştırılmaktadır. Periyot etkisinin varyansı denklem 2.4’de verilmiştir (3).

Denklem 2.4. Periyot etkisi varyansı

$$V(\hat{\lambda}_d) = \left[\sum_{i=1}^2 \sum_{k=1}^{n_i} (c_{ik} - \bar{c}_i)^2 / (n_1 + n_2 - 2) \right] * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$$

Periyot etkisi test edilirken kullanılan test istatistiği t dağılımına sahiptir ve denklem 2.5’de verilmiştir (3).

Denklem 2.5. Periyot etkisi hesaplanırken kullanılan t istatistiği

$$t_H = \frac{\hat{\pi}_d}{(V(\hat{\lambda}_d)/4)^{1/2}} \sim t_T (n_1 + n_2 - 2)$$

Tedavi etkisi araştırılırken yokluk hipotezi $H_0: \tau_1 = \tau_2$ şeklinde, alternatif hipotez ise $H_s: \tau_1 \neq \tau_2$ şeklinde kurulmuştur. Tedavi etkisi tahmin edilirken birinci grup için iki periyot farkından ($d_{1k} = Y_{11k} - Y_{12k}$) ile ikinci grup için iki periyot farkından ($d_{2k} = Y_{21k} - Y_{22k}$) yararlanılmaktadır. Tedavi etkisinin beklenen değeri $\hat{\tau}_d = [\bar{d}_1 - \bar{d}_2] / 2$ olmak üzere $E(\hat{\tau}_d) = \tau_d$ şeklindedir. Tedavi etkisi $\lambda_1 = \lambda_2$ varsayımı altında araştırılmaktadır. Tedavi etkisinin varyansı denklem 2.6’da verilmiştir (3).

Denklem 2.6. Tedavi etkisinin varyansı

$$V(\hat{\lambda}_d) = \left[\sum_{i=1}^2 \sum_{k=1}^{n_i} (d_{ik} - \bar{d}_i)^2 / (n_1 + n_2 - 2) \right] * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$$

Tedavi etkisi test edilirken kullanılan test istatistiği t dağılımına sahiptir ve denklem 2.7’de verilmiştir (3).

Denklem 2.7. Tedavi etkisi hesaplanırken kullanılan t istatistiği

$$t_H = \frac{\hat{\tau}_d}{(V(\hat{\lambda}_d)/4)^{1/2}} \sim t_{\Gamma}(n_1 + n_2 - 2)$$

Tedavi etkisi ve periyot etkisi tahminleri $\lambda_1 = \lambda_2$ varsayımı altında yapılmaktadır. $\lambda_1 \neq \lambda_2$ olduğu durumda tedavi etkisi yanlış bir şekilde tahmin edilmektedir. $\bar{t}_1 - \bar{t}_2$ arasındaki fark arttıkça $\lambda_d \neq 0$ olma olasılığı artmaktadır. $\bar{d}_1 - \bar{d}_2$ arasındaki fark arttıkça $\tau_d \neq 0$ olma olasılığı artmaktadır.

2.8.2. AB/BA Dizaynını Etkileyen Faktörler

AB/BA dizaynında sonuca etki eden dört faktör vardır: Bunlar; periyot etkisi, periyot×tedavi etkileşimi (taşınma etkisi), hasta×tedavi etkileşimi, hasta×periyot etkileşimi. İlki ile kolayca mücadele edilebilir, son ikisi ise sadece yorumlamada zorluk çıkarabilir. Periyot×tedavi etkileşimi (taşınma etkisi) ise çapraz geçişli deneme düzeninde karşılaşılabilecek en büyük problemdir (1).

1. Periyot Etkisi: Zamana bağlı olarak tedavi ve kontrol grubu arasında farklılıklar görüldüğü durumda periyot etkisinden bahsedilebilir. Hastalar en az iki kere gözlendiğinden, 1. periyot ve 2. periyot arasındaki zamandan dolayı, periyot etkisi gözlenebilir.

2. Periyot×Tedavi Etkileşimi (Taşınma Etkisi): Tedavi ve şans faktörünün dışında, periyot etkisinden daha kompleks olan bir problem de periyot×tedavi etkileşimidir. Bir tedavinin etkisi önce ya da sonra verilmesine göre değişebilir. Bu durumda modele etkileşim terimi eklenerek problem giderilebilir. Periyot tedavi etkileşimi arınma dönemi uygulanıp uygulanmamasına bağlı olarak değişmektedir. İki periyotlu çapraz geçişli denemede, taşınma etkisi doğrudan test edilebilirken, üç ve daha fazla periyotlu denemelerde modele etkileşim terimi eklenerek test edilir.

3. HastaxTedavi Etkileşimi: Tedavi etkisinin hastadan hastaya değişmesi durumunda hasta tedavi etkileşiminden bahsedilebilir. A tedavisi hastaya hangi sırada verilirse verilsin sonuç değişmiyorsa, hasta tedavi etkileşiminden söz edilebilir. Bu durum kalitatif etkileşime bir örnektir. Eğer bütün hastalar aldıkları tedaviden iyi etkilenmiş fakat sadece etkilenme dereceleri farklı ise kantitatif etkileşim meydana gelmektedir. Genel olarak hasta tedavi etkileşimi iki periyot iki tedavili çapraz geçişli denemelerde görülmemektedir. Hastaların aynı tedaviyi çok kez aldığı durumlarda bu etkileşimle karşılaşmaktadır.

4. HastaxPeriyot Etkileşimi: Hastaların herkes için aynı olmayan zaman (trend) etkisine maruz kalması durumunda ortaya çıkmaktadır (1). Genellikle alerjik hastalıklar gibi mevsimsel değişimi olan veya tedavi periyotlarının farklı mevsimlere denk geldiği çalışmalarda ortaya çıkmaktadır.

2.8.2.1. Periyot Etkisinin İncelenmesi, Analizi ve Giderilmesi

Çapraz geçişli deneme düzenlerinde ilgilenilen önemli konulardan biri iki periyot arasında fark olup olmamasıdır. Periyot etkisine bir örnek verecek olursak, A tedavisini alan hastaların daha kısa sürede iyileştiği bilinmektedir. İlk periyotta hastaların yarısı A tedavisini almakta ve iyileşmektedir. Diğer yarısı B tedavisini almaktadır ve hala hastadırlar. İkinci periyotta B tedavisini almış olanlar iyileşmiştir fakat bunun nedeni tedavinin herhangi bir zamanında A tedavisini almış olmalarıdır. Bu durum B tedavisinin daha iyi bir tedavi yöntemi olduğunu göstermez. Periyot etkisinden dolayı tedaviye bağlı olarak zamanla bir iyileşme görülmez fakat tedavinin olmadığı durumda bir değişiklik görülebilir. Periyot etkisi olarak nitelendirilen etkiler: Mevsimsel değişimler, ölçüm şartlarındaki değişiklikler, hastalık ilerleyişi, alışkanlıklardır. Periyot farklılıkları tedavi etkisi ile ilgili iken, cross over farklılıkları periyot etkisi ile ilgilidir. Periyot etkisinin var olduğu durumda tedavi etkisini tahmin etmek için iki örnek t yaklaşımı ya da Hills Armitage yaklaşımı kullanılmalıdır. Taşınma etkisi olmadığı durumda periyot farkı tahminlerinin ortalaması tedavi etkisini tahmin etmek için kullanılmaktadır (1).

Çizelge 2.5. Çapraz geçişli denemelerde periyot ve cross over farkı

Sıra	Hasta	Periyot Farkı	Cross over Farkı
AB	j	$\tau - \pi - \lambda_A$	$\tau - \pi - \lambda_A$
BA	k	$-\tau - \pi - \lambda_B$	$\tau + \pi + \lambda_B$

2.8.2.1.1. Periyot Etkisinin Giderilmesi: İki Örnek t Yaklaşımı

Periyot etkisi ile baş etmenin kolay bir yolu vardır. Eğer sabit bir etki varsa, periyot farklılıklarını aynı miktarda etkiler. Aynı sıra grubundaki periyot farkları arasındaki farklılıklar rastgelelikten kaynaklanmaktadır. Farklı sıra grubundaki periyot farklılıkları arasındaki farklılık tedavi farklılıklarından kaynaklanabilir. Böylece iki sıra grubu için periyot farklılıkları karşılaştırılarak tedavinin etkisi incelenebilir. Karşılaştırma için bağımsız iki örnek t testi kullanılmaktadır.

2.8.2.1.2. Periyot Etkisinin Giderilmesi: Hills-Armitage Yaklaşımı

Bu yaklaşım daha kompleks dizaynlar için de kullanılabilir. Her bir hasta için periyot etkisi ve tedavi etkisi ile ilgili elimizde bilgi bulunmadığı durumda cross over farkı tedavi etkisinin bir tahmini olarak düşünülebilir. Periyot farklılıkları periyot etkisi ile karıştırılmamalıdır. Periyot etkisinden kaynaklı yanlı bir tahmin yapmamak için öncelikle bir sıradaki bütün cross over farklarının ortalaması alınır, daha sonra sonuçların ortalaması alınır ve tahminin varyansı hesaplanır. Bütün sıra tahminlerinin aynı varyansa (σ^2) sahip olduğu varsayılmaktadır. Eğer sıralarda eşit sayıda birey varsa varyansları da birbirine eşittir. ($\sigma^2/n_1 = \sigma^2/n_2$)

2.8.3. Normal Dağılım Göstermeyen Değişkenler için AB/BA Dizaynı

Sürekli olup normal dağılmayan değişkenler analiz edilmeden önce uygun dönüşüm (transformasyon) yöntemi kullanılarak normale dönüştürülmeye çalışılır. Dönüşüm uygulandığı halde normal dağılmayan sürekli değişkenler veya ölçüm skalası çok dar olan değişkenler parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilir. Uygulamada pek çok ölçüm sürekli yapıda olsa da ikili (binary) veya sıralı (ordinal) değişkenler ile de karşılaşılabilir. Bu tip değişkenlerin analizi için geliştirilmiş farklı yöntemler mevcuttur. Ayrıca çalışmada ilgilenilen sonuç değişken hasta sayısı veya belirli bir sürede meydana gelen ölümlerin sayısı da olabilir. Kullanılacak istatistiksel yöntemin seçiminde sonuç değişkeninin tipi önemli rol oynamaktadır.

Parametrik olmayan yöntemlerin dağılımdan bağımsız olması bir avantajken, randomizasyona bağımlılıkları sıkıntı yaratmaktadır (1).

Eğer çapraz geçişli deneme düzeninden elde edilen veriler normal dağılıma uygun bir dağılım göstermiyorsa hasta toplamları ya da hasta farklılıklarına dayanan parametrik olmayan testlerden olan Mann Whitney U testi ya da Wilcoxon rank t testi uygulanmalıdır (3).

2x2'lik çapraz geçişli denemeler için parametrik olmayan yaklaşım ilk defa Koch (1972) tarafından tanımlanmış ve daha sonra biyoyararlanım çalışmalarında Cornell (1980) tarafından kullanılmıştır. Çapraz geçişli denemelerde kullanılan parametrik olmayan yöntemlerle ilgili en iyi derlemeler Tudor ve Koch (1994) tarafından yapılmıştır (3).

2.8.3.1. Dönüşümler

Logaritmik dönüşüm, aralık ölçekli ya da sürekli verilerin analizinde kullanılan t testi, varyans ve kovaryans analizlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik denemelerde kullanılacak analiz yöntemi mutlaka protokolda belirtilmelidir. Çünkü analizde daha sonra veri setinin yapısından kaynaklı uygulanacak dönüşümlere şüphe ile yaklaşılmaktadır. FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) kılavuzunda değinilen klinik

denemenin istatistiksel analizinde, gereksiz veri dönüşümlerinden kaçınılması gerektiği ve dönüştürülmüş verilerle tahmin edilen tedavi etkileri için de neden dönüşüm uygulandığının açıkça belirtilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Veri setinde yer alan aykırı değer ya da ortalamanın standart sapmasındaki artış dönüşüm gerektiğinin bir göstergesidir. (18). Çapraz geçişli denemelerde ölçümlerin doğal logaritması alındıktan sonra cross over farkları hesaplanmaktadır. Daha sonra bu farkların antilogaritması alınarak cross over oranı elde edilmektedir. Oran alındığından aritmetik ortalama yerine geometrik ortalama hesaplanmalıdır. Analizde orijinal ölçek yerine oran ölçeğinin seçilme nedeni, oranların sonuçtaki değişimlerden daha az etkilenmeleridir.(1, 18)

Klinik denemelerde sıklıkla kullanılan ölçüm tekniklerinden biri de Visual Analogue Scale (VAS) skorudur. VAS skoru 1-10 cm veya 1-100 mm aralığında skorlama yapılan bir ölçektir ve gerçekte sürekli bir dağılım göstermemektedir. Bu sınır değerleri genellikle ölçeğin analizini ve yorumlamasını güçleştirmektedir. Bu tip değişkenler için sıklıkla kullanılan dönüşüm şekli lojit dönüşümdür. VAS skoru lojit transformasyonu $[\ln(p/(1-p))]$ ya da $[\ln(VAS/(1-VAS))]$ kullanılarak dönüştürülebilir. p değeri hastaların ölçekte işaretledikleri değerlerin 10 cm'e oranıdır. Tedavilerin birbirine üstünlüklerinden dolayı negatif değerler elde edileceğinden gerçek değerler 0 ile 100 arasında değişirken, lojit değerleri $-\infty$ ile $+\infty$ arasında değiştiği için dönüşüm yapmak gerekmektedir.(1) Lojit skoru bilinen bir hastanın VAS skoru ters lojit dönüşümü kullanarak bulunabilir:

Denklemler 2.8. Ters lojit dönüşümü

$$100\{e^{\text{lojit}}/(1+e^{\text{lojit}})\}$$

2.8.4. AB/BA Dizaynı için Binary Yapıdaki Verinin Analizi

Binary yapıdaki verinin analizi sürekli yapıdakinden çok daha karmaşık işlemler gerektirmektedir. Kategorik verilere ait istatistiksel yöntemlerin geçmişi sürekli verilerle karşılaştırıldığında çok yenidir. Binary ve kategorik yapıdaki çapraz geçişli

deneme verilerinin analizi, çapraz tablolara (contingency) bağlı özel testlerle sınırlandırılmıştır (19). Çapraz geçişli denemelerde, binary yapıdaki verinin analizi için çok bilinen Mc Nemar testi kullanılmakla beraber, son yıllarda tekrarlı kategorik veriler için birçok istatistiksel model geliştirilmiştir. Binary yapıdaki veri için ilk test Mainland tarafından önerilmiş olup, bu testin teorisi Gart tarafından geliştirilmiştir. Bu nedenle Mainland-Gart (MG) testi olarak bilinmektedir. Prescott herhangi bir tedaviden yana tercih yapmayı, her ikisini de alanlar ve almayanlarında dahil olduğu bir test geliştirmiştir (16, 17).

2.8.4.1. Mc Nemar Testi

Bu test taşınma etkisi ve periyot etkisi olmadığı durumda kullanılmaktadır. Tedavi sırası AB olan birinci gruptaki birey sayısı n_1 , tedavi sırası BA olan ikinci gruptaki birey sayısı n_2 olmak üzere, tedavi sonrasında tercih oranları $n_A, n_B \sim \text{Binom}(0,5, n_d)$ dağılımı göstermektedir. Bu durumda her grupta A ve B tedavisini tercih edenler (1,1), sadece A tedavisini tercih edenler (1,0), sadece B tedavisini tercih edenler (0,1) ve herhangi bir tedaviyi tercih etmeyenlerin sayıları Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6. AB/BA çapraz geçişli denemesinde tedavi tercih sayılarının gruplara dağılımı (16)

Grup	(0,0)	(0,1)	(1,0)	(1,1)	Toplam
1(AB)	n_{100}	n_{101}	n_{110}	n_{111}	$n_{1.}$
2(BA)	n_{200}	n_{201}	n_{210}	n_{211}	$n_{2.}$
Toplam	$n_{.00}$	$n_{.01}$	$n_{.10}$	$n_{.11}$	n

Çalışmada herhangi bir tedavi yönünde tercih yapan toplam kişi sayısı $n_d = n_{.01} + n_{.10}$ olarak gösterilmektedir. A tedavisini tercih eden kişi sayısı $n_A = n_{110} + n_{210}$, B tedavisini tercih eden kişi sayısı ise $n_B = n_{101} + n_{210}$ şeklinde gösterilmektedir.

Denklem 2.9. Mc Nemar test hipotezi

$$H_0 = \frac{n_A}{n_d} = \frac{1}{2}$$

$$H_s = \frac{n_B}{n_d} > \frac{1}{2} \text{ veya } \frac{n_A}{n_d} < \frac{1}{2}$$

Denklem 2.10. A tedavisini tercih etme olasılığı

$$P = \sum_{k=n_A}^{nd} \binom{nd}{k} \left(\frac{1}{2}\right)^k \left(\frac{1}{2}\right)^{nd-k}$$

Denklem 2.11. B tedavisini tercih etme olasılığı

$$P = \sum_{k=n_B}^{nd} \binom{nd}{k} \left(\frac{1}{2}\right)^k \left(\frac{1}{2}\right)^{nd-k}$$

Denklem 2.12. Kullanılan test istatistiği

$$\text{Test istatistiği: } \chi^2 = \frac{(n_A - n_B)^2}{n_d} \sim \chi_1$$

2.8.4.2. Mainland-Gart Testi (MG Testi)

Mc Nemar testinin kullanılması için gerekli olan periyot etkisi olmaması varsayımı sağlanamıyorsa bu testi kullanmak yanlış olur. Periyot etkisi olduğu durumda tedavi tercih oranları arasındaki farkı test etmek için Mainland-Gart (MG) testi kullanılır. Birinci periyotta tercih yapanlar ile ikinci periyotta tercih yapanlar kaydedilir.

Mc Nemar testinde olduğu gibi MG testinde de tercih yapmayan hastalar ihmal edilmektedir. Fakat Mainland-Gart testi tedavi etkisinin herhangi bir periyottaki periyot ve sıra ilişkisini de ele almaktadır (1).

Çizelge 2.7. AB/BA çapraz geçişli denemesinde tedavi tercih sayılarının periyotlara ve gruplara göre dağılımı (1)

Grup	Tercihler		Toplam
	1.Periyot	2. Periyot	
AB	d	f	d+f
BA	g	k	g+k
Toplam	d+g	f+k	d+f+g+k=M

AB grubunda birinci periyotta tercih yapanların sayısı d, ikinci periyotta tercih yapanların sayısı f; BA grubunda birinci periyotta tercih yapanların sayısı g, ikinci periyotta tercih yapanların sayısı k olarak gösterilmek üzere test istatistiği denklem 2.13’de verilmiştir.

Denklem 2.13. MG test istatistiği

$$\text{Test istatistiği: } \frac{M \{|dk - fg| - M / 2\}^2}{(d + g)(f + k)(d + f)(g + k)} \sim \chi_1^2$$

Bu değer 1 serbestlik dereceli ki kare tablo değerine karşılık test edilmektedir.

2.8.4.3. Prescott’s Test

Bu test periyot etkisini dikkate almaktadır. Prescott 1981 yılında Mainland-Gart testine alternatif bir yöntem geliştirmiştir.(1) Mc Nemar ve Mainland Gart testinin

dezavantajları gayet açıktır. (0,0) ve (1,1) için gerekli bilgiyi kullanamazlar. Prescott testi (0,0) ve (1,1)'i birleştirerek tercih yapmayanları da dikkate almaktadır (1).

Çizelge 2.8. AB/BA çapraz geçişli denemesinde tedavi tercihi yapan ve yapmayanların sayılarının periyotlara ve gruplara göre dağılımı (1)

Sıra	1.Periyot	Tercih Yapmayanlar	2. Periyot	Toplam
AB	d	e	f	R_1
BA	g	h	k	R_2
Toplam	S_1	S_2	S_3	N

Denklem 2.14. Prescott's testinin beklenen değer ve varyansı

$$E(T) = \frac{R_1(S_1 - S_3)}{N}$$

$$V(T) = \frac{R_1 R_2 \left\{ (S_1 + S_3) - (S_1 - S_3)^2 / N \right\}}{N(N-1)}$$

Denklem 2.15. Prescott's testi istatistiği

$$Z = \frac{T - E(T)}{SE(T)}$$

Yapılan çalışmalar sonucunda MG testinin gücü Prescott testinden daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni de MG testinin Fisher ya da Yates düzeltilmeli ki kare testi gibi koşullu bir test olmasıdır. Bir nedeni de MG testinin tercih yapmayanları dikkate almamasıdır (19-21).

2.9. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Kullanılan Modeller

Çapraz geçişli deneme düzenlerinde, aynı hastaya farklı tedaviler uygulanarak, hastalar arası farklılıkların elimine edilmesi ve tedavi etkilerini en doğru şekilde karşılaştırması büyük bir avantajken, bir periyottaki tedavi etkisinin diğer periyotta da devam etme olasılığı en büyük dezavantajdır. Taşınma etkisinden arındırarak doğru tedavi etkisini elde etmek için modellemeyi yaparken kesinlikle dikkatli davranılması gerekmektedir.

Literatürde, taşınma etkisi ile baş etmenin yolları, taşınma etkisini azaltmak ya da yok etmek için uygulanan arınma dönemi ile ilgili detaylı bilgiler mevcuttur (1, 2, 9, 10, 11). Arınma dönemi uygulanması her durum için taşınma etkisinin tamamıyla ortadan kalkacağını garanti etmez. Bu nedenden dolayı literatürde taşınma etkisini modele dahil eden çalışmalar yer almaktadır (22, 23). Bu modellerin ortak ve temel özelliği, modelde sadece birinci dereceden taşınma etkisinin yer almasıdır. Yani modelde ancak bir önceki periyottan taşınan tedavi etkisi dikkate alınmaktadır (22).

Bununla beraber, modelin taşınma etkisini içerip içermemesi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Çoğu model, taşınma etkisinin modelde yer alması ile ilgili yeterli varsayıma sahip değildir. Taşınma etkisinin modelde yer alması yanlış olabilir fakat en azından verideki değişimin bir açıklayıcısı olarak yer alabilir. Yapılan bazı çalışmalarda taşınma etkisi için yapılan düzeltmelerin tahmin edicinin varyansını arttırdığı ve düşük duyarlılığa sahip tahminlere yol açtığı gözlenmiştir (22). Ozan ve Stufken tarafından yapılan çalışmada ise bunun doğru olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, taşınma etkisini içermeyen modellerde olduğu gibi etkili tahminler veren modeller de olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca taşınma etkisini dikkate almak tahminlerin etkinliğini azaltsa bile bu azalmanın tahmin edicinin duyarlılığını azaltmadığı, deneme hatasının küçülmesini sağladığı ve taşınma etkisinin yer almadığı modellere göre çok daha hassas tahminler verdiği belirtilmektedir (22).

Çapraz geçişli deneme düzenleri ile ilgili tartışmalar sonucunda literatürde yer alan en uygun model, basit taşınma etkisi içeren model olarak görülmüştür ve denklem 2.16'da verilmiştir.

Denklem 2.16. Taşınma etkisi içeren model

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_{d(i,j)} + \lambda_{d(i-1,j)} + \varepsilon_{ij}$$

Burada Y_{ij} j. bireyden i. periyotta alınan cevap olmakla birlikte, α_i i. periyot etkisini, β_j j. kişi etkisini, $\tau_{d(i,j)}$ j. bireyin i. periyotta aldığı tedavi etkisini ve $\lambda_{d(i-1,j)}$ bir önceki tedaviden kalan taşınma etkisini göstermektedir. Modelden $\lambda_{d(i-1,j)}$ terimi çıkarılarak taşınma etkisini içermeyen modele dönüştürülebilir.

Bu model bazı araştırmacılar tarafından taşınma etkilerini açıklamaları bakımından yetersiz ve gerçek dışı bulunmaktadır (1, 22). Taşınma etkisi varsayımlarını taşıyan başka birçok model alternatif olarak önerilmektedir.

Afsarinejad ve Hedayat tarafından özel ve karışık taşınma etkisi içeren modeller üzerinde çalışılmıştır (24). A tedavisinin iki farklı taşınma etkisine sahip olabileceğini vurgulamışlardır. Biri A tedavisinden sonra da A tedavisinin alınmasından, diğeri A tedavisinden sonra başka bir tedavinin alınmasından kaynaklanan taşınma etkisidir (22, 25). Eğer tedavi bir önceki periyottan kalan kendi etkisinden üstünse özel taşınma etkili, eğer tedavi bir önceki periyottan kalan başka bir tedavi etkisinden üstünse karışık taşınma etkili model olarak adlandırılmaktadır.

Denklem 2.17. Özel taşınma etkili model

$$Y_{ij} = \left\{ \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_{d(i,j)} + \lambda_{d(i-1,j)} + \varepsilon_{ij} \right\} \rightarrow d(i,j) = d(i-1,j)$$

Denklem 2.18. Karışık taşınma etkili model

$$Y_{ij} = \left\{ \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_{d(i,j)} + \gamma_{d(i-1,j)} + \varepsilon_{ij} \right\} \rightarrow d(i,j) \neq d(i-1,j)$$

Denklem 2.17’de $\lambda_{d(i-1,j)}$ terimi özel taşınma etkisini, denklem 2.18’de $\gamma_{d(i-1,j)}$ terimi karışık taşınma etkisini göstermektedir. Bu model geleneksel modelden farklı olarak tedavi etkisi ile taşınma etkisinin etkileşimine de izin vermektedir. Arınma döneminin yeterli uzunlukta olduğu düşünülüyorsa, taşınma etkisi göz ardı edilerek $\lambda_{d(i-1,j)}$ terimi modelden çıkarılabilir. Bu model taşınma etkisi olmayan model olarak adlandırılmaktadır.

Son olarak üzerinde duracağımız model oransal taşınma etkisi modelidir ve taşınma etkisinin tedavi etkisi ile orantılı olduğu varsayımı altında kurulmuş bir modeldir. Bu modelin dayanağı, güçlü tedavi etkisinin güçlü taşınma etkisine yol açacağı önermesidir (22, 26). Oransal taşınma etkisi modeli denklem 2.19’da verilmiştir.

Denklem 2.19. Oransal taşınma etkili model

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_{d(i,j)} + \delta \tau_{d(i-1,j)} + \varepsilon_{ij}$$

Burada δ modelin doğrusal olmamasına neden olan, bilinmeyen oransal bir parametredir. -1 ile +1 arasında değerler alması beklenmektedir.

2.9.1. Tahmin Edicilerin Varyansları

Çapraz geçişli deneme düzenlerinde genellikle amaç doğrudan tedavi etkisini tahmin etmektir. Duyarlılığı yüksek bir tahmin yapmak için de model seçimini doğru yapmak çok önemlidir. Oransal taşınma etkisi modeli dışındaki tüm modeller için tüm ikili tedavi karşılaştırmalarının aynı varyansa sahip oldukları varsayılmaktadır. Bu modeller için tedavi etkisi varyans tahmini denklem 2.20’de verilmiştir.

Denklem 2.20. Tedavi etkisi varyans tahmini

$$\text{var}(\hat{\tau}_i - \hat{\tau}_j) = \nu\sigma^2 / n \quad i \neq j$$

Burada n kişi sayısını ve ν tedavi etkisi varyans tahmininin gerçek varyansa oranını göstermekte olup, farklı modeller ve farklı dizaynlar için değişmektedir. Oransal taşınma etkisi modelinde ise varyans tahmini denklem 2.21’de verilmiştir.

Denklem 2.21. Oransal taşınma etkisi modeli varyans tahmini

$$\text{var}(\hat{\tau}_i - \hat{\tau}_j) = \nu_{ij}\sigma^2 / n \quad i \neq j \quad \nu_{ij} = \nu_{ij}(\lambda_0, \tau_0)$$

Farklı tedavi karşılaştırmaları için ν_{ij} değerleri birbirinden farklı değerler almaktadır. Oransal taşınma etkisi modelinde dizaynlar karşılaştırılırken bu değerlerin ortalaması alınmaktadır.

Çizelge 2.9. İki tedavi için periyot sayısı üç ve dört olan çapraz geçişli deneme düzenlerine ait ν değerleri

Dizayn	Model T ₀	Model T	Model MS	Model M	Model P
p=3					
121	1,5	6,0	6,0	6,0	6,0
211	1,5	1,5	-	2,0	1,5
221	1,5	2,0	-	-	2,0
121,211	1,5	1,85	7,5	3,0	1,85
121,221	1,5	3,0	7,5	6,86	3,0
211,221	1,5	1,55	8,0	3,43	1,55
121,211,221	1,5	1,85	6,43	3,75	1,85
p=4					
2121	1,0	5,5	5,5	5,5	5,5
2211	1,0	1,1	6,0	1,5	1,1
1221	1,0	1,1	6,0	2,0	1,1
1221,2211	1,0	1,0	5,5	1,69	1,0
1221,2121	1,0	1,57	5,7	2,92	1,57

Çizelge 2.9. (devam) İki tedavi için periyot sayısı üç ve dört olan çapraz geçişli deneme düzenlerine ait ν değerleri

Dizayn	Model T_0	Model T	Model MS	Model M	Model P
2121,2211	1,0	1,1	5,6	2,33	1,1
1121,1221	1,14	1,36	5,33	2,67	1,36
1221,2211,2121	1,0	1,1	5,5	2,2	1,1
1221,2211,2111	1,09	1,09	6,01	1,6	1,09
2121,2211,2111	1,2	1,2	5,58	1,85	1,2

Çizelge 2.9’da yer alan p periyot sayısını ve model T_0 taşınma etkisi olmayan modeli, model T geleneksel modeli, model MS özel ve karışık taşınma etkisi içeren modeli, model M karışık taşınma etkisi modelini, model P oransal taşınma etkisi modelini temsil etmektedir (22).

Arınma dönemi ile taşınma etkisini yok edemiyorsak modele mutlaka taşınma etkisini eklemeliyiz. Çizelge 2.9’a baktığımızda taşınma etkisi ile ilgili gerekli düzeltmeler yapıldığında ikili karşılaştırmaların varyansları önemli ölçüde artmaktadır. Model MS’deki varyans tahminleri çok büyüktür. Bu yüzden de bu modellerin dikkatli kullanılması gerekmektedir. Eğer taşınma etkisi içeren model, hata varyansında azalma sağlıyorsa yapılan tahminler de o derece güçlü olacaktır. Ayrıca, aynı tedavi ve periyot sayısına sahip modellerden ν değeri en küçük olan modelin optimal model olduğu belirtilmektedir (22).

2.10. İki Tedavi için Yüksek Dereceli Dizaynlar

İki tedavi için yüksek dereceli dizayndan kasıt ikiden fazla grup ya da tedavi periyodu içermesidir. AB/BA dizaynının en büyük dezavantajı, taşınma etkisi ya da periyot etkileşiminden etkilenecek, testin gücünün düşmesidir. AB/BA dizaynında taşınma etkisi, periyot etkileşimi ve grup farklılıkları kavramları iç içe geçmiştir. Aynı zamanda AB/BA dizaynında hasta içi varyasyon için bağımsız tahminler yapılamadığından, yüksek dereceli dizaynlar kullanılarak, taşınma etkisi ya da periyot etkileşimlerinin hasta içi tahminlerine ulaşılabileceği vurgulanmıştır (23).

Yüksek dereceli bir diğer adıyla tekrarlanan dizaynların avantajlarının yanı sıra, bazı dezavantajları vardır. 1) Tamamlanması uzun sürmektedir, 2) Eksik gözlem oranı ve eksik gözlemlerle karşılaşma olasılığı daha yüksektir, 3) Yüksek dereceli çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem problemini ele alan istatistik yöntemlere ait literatür bilgisi azdır (23).

FDA 2001 yılında yayınladığı kılavuzda 2x4 tekrarlanan çapraz geçişli deneme düzenlerini önermiştir. Daha sonra yayınlanan kılavuzlarda 2x3 dizaynı, 2x4'e alternatif olarak sunulmuştur.

Yüksek dereceli dizaynların bir özelliği de, taşınma etkileri arasındaki farklılığı test etmek için hasta etkilerinin rastgele olmasına gerek olmamasıdır. İki tedavi için yüksek dereceli birden fazla dizayn oluşturulabilir. Dizaynlar oluşturulurken ve karşılaştırılırken, hasta etkilerinin sabit ve hasta içi hatanın 0 ortalama ve σ^2 varyans ile bağımsız oldukları varsayılmaktadır (3).

Optimal bir dizayn oluşturabilmek için ilk olarak optimal olma kriterlerinin belirlenmesi gerekmektedir. İki tedavi için optimal çapraz geçişli deneme dizaynı, τ ve λ 'nın yansız tahmin edicilerinin minimum varyanslı olanıdır. Cheng ve Wu, Laksa ve ark. ve Matthews, uniform kovaryans yapısı veya sabit hasta yapısının uygulanması durumunda dizaynların optimal olacağını vurgulamışlardır (3).

Çizelge 2.10. Çapraz geçişli denemelerde yüksek dereceli dizaynlar (8)

Dizayn	Sıra	Tedavi Sırası	Kullanım Yeri
İki sıra Dual Dizayn	2x3	ABB, BAA	Biyoeşdeğerlik ve Biyoyararlanım Çalışmaları
Doubled Dizayn	2x4	AABB, BBAA	Biyoeşdeğerlik ve Biyoyararlanım Çalışmaları
Balaam Dizayn	4x2	AA, BB, AB, BA	Biyoeşdeğerlik ve Biyoyararlanım Çalışmaları
Dört Sıra Dizayn	4x4	AABB, BBAA, ABBA, BAAB	Biyoeşdeğerlik ve Biyoyararlanım Çalışmaları

2.11. Genel Doğrusal Modeller (GLM)

GLM, uzunlamasına (longitudinal) verilerin analizi için kullanılan, ölçümlerin ilişkili olduğu, tek değişkenli regresyon analizine benzer bir yöntemdir. GLM'nin avantajlarından ilki dengeli veri durumunu gerektirmemesi, ikincisi ise ortalamanın zamanın ve diğer açıklayıcı değişkenlerin fonksiyonu olarak modellenenbilmesidir. Son olarak kovaryans yapıları üzerine bir kısıt olmamasıdır. Dezavantajı ise birimlerin zamansal değişimlerini ele almaması, yani her bir zaman noktasındaki ortalamaların ve bunların zamanla değişiminin gözlenememesidir. Basit bir genel doğrusal model denklemi 2.22 'de verilmiştir (27).

Denklem 2.22. Genel doğrusal model denklemi

$$Y_i = X_i \beta + \varepsilon_i$$

Burada X_i açıklayıcı değişken ($i=1, \dots, m$) ve n denek sayısı ($j=1, \dots, n$) olmak üzere, $\varepsilon_i = b_i + e_{ij}$, b_i rastgele etki ya da birimler arası değişimi, e_{ij} ise birim içi değişimi göstermektedir.

$$Y_i = \begin{bmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \\ \cdot \\ Y_{in_i} \end{bmatrix} \quad X_i = \begin{bmatrix} 1 & X_{i11} & X_{i12} & \dots & X_{i1,k-1} \\ 1 & X_{i21} & X_{i22} & \dots & X_{i2,k-1} \\ 1 & X_{i31} & X_{i32} & \dots & X_{i3,k-1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & X_{in_i1} & X_{ip2} & \dots & X_{in_i,k-1} \end{bmatrix} \quad \beta = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \dots \\ \beta_{k-1} \end{bmatrix} \quad \varepsilon_i = \begin{bmatrix} \varepsilon_{i1} \\ \varepsilon_{i2} \\ \dots \\ \varepsilon_{in_i} \end{bmatrix}$$

Denklem 2.23. Genel doğrusal modeller

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_{k-1} X_{ijk-1} + \varepsilon_{ij} = X_{ij} \beta + e_{ij}$$

GLM'nin en temel varsayımlarından bahsedecek olursak, birimler ilgilenilen kitleden alınan rastgele örneklemelerdir. Y_i 'ler $E(Y_i) = X_i \beta$ ortalaması ve Σ_i kovaryans matrisi ile çok değişkenli normal dağılıma sahiptir. Tamamen tesadüfi kayıp ve tesadüfi kayıp veriler göz ardı edilebilir. Farklı birimlerden alınan gözlemler birbirinden bağımsız olup, tekrarlı ölçümler birbirine bağımlıdır.

2.12. Çapraz Geçişli Denemelerde Örnek Genişliği

Birçok klinik deneme için örnek genişliği önemli bir konudur. Farklı ilaçların, dozların, cerrahi müdahalelerin ya da tedavi kombinasyonlarının karşılaştırılması hem yıllar sürmekte hem de ciddi bir maliyet gerektirmektedir. Bundan dolayı tedavi etkisinin doğru bir şekilde ortaya konulabilmesi için çalışma planlanırken örnek genişliğinin doğru olarak belirlenmesi çok önemlidir. Örnek genişliği hesabı karşılaştırma hipotezi ve kullanılan test istatistiğine bağlı olarak değişmektedir.

Çizelge 2.11. Hipoteze bağlı olarak kullanılacak test istatistikleri ve örnek genişliği formülleri (28)

	Hipotez	Test İstatistiği	Örnek Genişliği
Superiority (Üstünlük) $\delta > 0$	$H_0: \mu_A = \mu_B$ $H_1: \mu_A \neq \mu_B$	Paired t test Period adjusted t test	$n = \frac{2\sigma_w^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2}{(d)^2}$
Equivalence $\delta = 0$	$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d$ veya $\mu_A - \mu_B \geq d$ $H_1: -d < \mu_A - \mu_B < d$	The two one sided t testi (TOST)	$n = \frac{2\sigma_w^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2}{((\mu_A - \mu_B) - d)^2}$
Non-Inferiority $\delta < 0$	$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d$ $H_1: \mu_A - \mu_B > -d$	The two one sided t testi (TOST)	$n = \frac{2\sigma_w^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2}{((\mu_A - \mu_B) - d)^2}$

Üstünlük (Superiority) çalışmaları genellikle tedavide yeni gelişmeler olduğu durumda ya da aktif kontrolün etkisi küçük olduğu durumda kullanılmaktadır. Daha kötü olmama (non-inferiority) çalışmaları ise yeni tedavi ile var olan tedavi arasında teknik benzerlikler olduğu durumda ya da aktif kontrolün orta derecede bir etkisi olduğu durumda kullanılmaktadır (29, 30).

Hastalar ölümcül bir hastalığa sahipse, denemeye düşük nitelikli (inferior) tedavi ile devam etmek etik açıdan kabul edilemez. Çapraz geçişli denemelerde de çoğunlukla ilaçların birbirine üstünlüğü (superior) araştırılmaktadır (1). Bu denemelerde her birey kendi kendinin kontrolü olduğundan paralel denemelerden daha az bireye ihtiyaç duyulmaktadır. Bir çalışmanın gücü sadece deneme dizaynına değil, aynı zamanda istatistiksel analiz yöntemine de bağlıdır. Çapraz geçişli denemeler hasta etkilerinin rastgele olduğu varsayılan bilinen en küçük kareler (Ordinary Least Square, OLS) yöntemi ile analiz edilmektedir.

Deneme için uygun örnek genişliği hesaplanmadan önce, α , β , d değerlerine karar verilmeli ve sonuç değişkeninin varyansı belirlenmelidir. Çapraz geçişli denemelerde varyans hasta içi ve hastalar arası varyans olarak ayrıldığı durumda daha iyi tahminler yapılabilmektedir. Tamamlanmış blok dizaynlarında sadece hasta içi varyans sonucu etkilemektedir. Bundan dolayı düşük tahminli hasta içi varyans kullanıldığından, yüksek güç tahminleri yapılmaktadır. Tamamlanmamış blok dizaynlarında varyasyon kaynakları hastalar arası bilgidan oluşmaktadır, rastgele etki (random effect) analizi kullanılarak daha güçlü tahminler yapılmaktadır (1, 29).

Denklemler 2.24. Örnek genişliği hesaplamasında kullanılan varyans

$$Var(S) = \frac{d^2}{(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2}$$

Var(S) bütün veri tipleri için örnek genişliği hesaplanırken kullanılmaktadır (29).

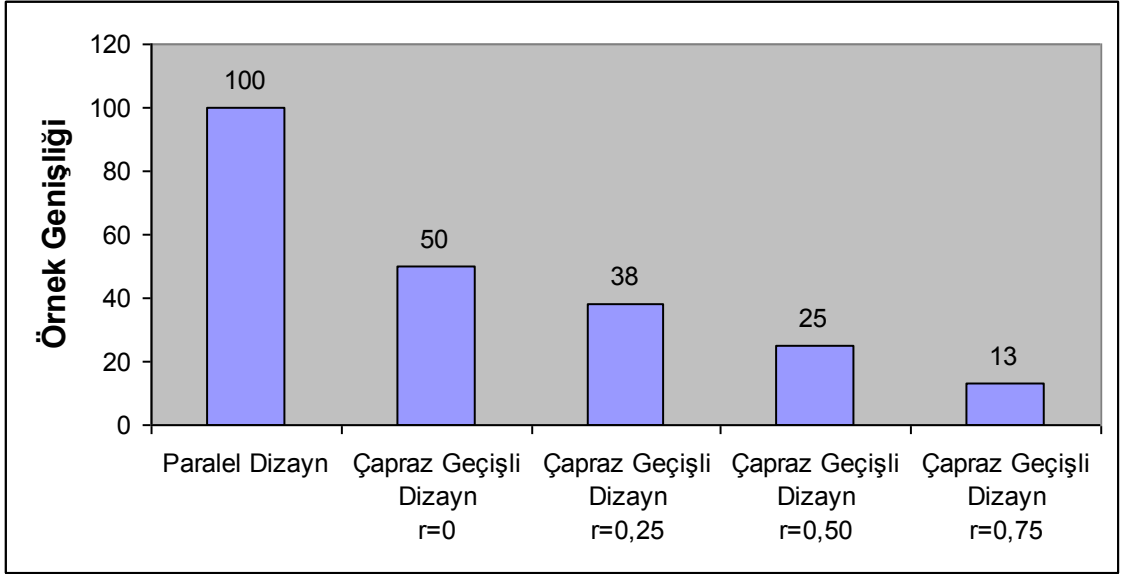
2.12.1. Çapraz Geçişli Denemelerde Normal Dağılıma Sahip Veriler için Örnek Genişliği

Çapraz geçişli denemelerde örnek genişliği hesaplama yöntemleri genellikle hasta etkisi, periyot etkisi ve tedavi etkisi içeren klasik modele göre yapılmıştır ve AB/BA dizaynına sahip çapraz geçişli denemeler için geçerlidir. Serbestlik derecesinde gerekli düzeltmeler yapılarak çok periyotlu çapraz geçişli denemeler için de kullanılabilceği belirtilmektedir. Hesaplanan değer toplam örnek genişliği olup, her bir grup için bu değer ikiye bölünmektedir. Literatürde çapraz geçişli denemelerin toplamda 12 bireyden az birey içermemesi gerektiği belirtilmektedir (1).

Varyans analizi yaklaşımı hasta içi hatanın normal dağılıma sahip olduğunu varsaymaktadır. Çapraz geçişli denemelerde örnek genişliği hesaplanırken hastalar içi varyans tahmini gerekmektedir ($\sigma_w^2 = \sigma^2(1-\rho)$). Burada, σ^2 populasyon varyansını ve ρ periyotlar arası korelasyon katsayısını göstermektedir.

Denklem 2.25. Normal dağılım gösteren veriler için örnek genişliği

$$n \approx \frac{2\sigma_w^2 (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2}, \sigma_d^2 = 2\sigma_w^2$$



Şekil 2. 4. Korelasyon ve deneme düzenine göre örnek genişliği (8)

Paralel denemeler ile çapraz geçişli denemelerin örnek genişlikleri arasında $N_{\text{crossover}}=(1-r)N_{\text{paralel}}/2$ şeklinde bir bağlantı vardır. Korelasyon katsayısı 1'e yaklaştıkça çapraz geçişli denemelerde daha az bireye ihtiyaç duyulmaktadır. Çapraz geçişli denemelerde bireyler kendi kendinin kontrolü olduğu için paralel denemelerdekinden daha az bireye ihtiyaç duyulsa da, Faz III çalışmalarında olduğu gibi ilaç güvenilirliği, tolere edilebilirliği ve yan etkilerin belirlenmesi gibi nedenlerle bu sayının artırılması istenebilir (8).

Standart AB/BA dizaynında değişkenliğin yüksek olduğu durumda yüksek örnek genişliği gerekmektedir. Bu durumda çalışmaya ekstra periyot eklenebilir. ABB/BAA dizaynı standart AB/BA dizaynı ile karşılaştırıldığında örnek genişliği %25 oranında azalmaktadır. Ekstra iki periyot ve iki sıra eklendiğinde (ABBA/BAAB) örnek genişliği %50 oranında azalmaktadır (29). Çalışmaya ekstra periyot eklemek yerine periyotlar tekrarlanabilir. Tekrarlanan dizaynlar yarılanma ömrü uzun olan ilaçlar için uygun değildir. En sık kullanılan tekrarlanan dizayna örnek olarak Balaam dizayn (AA/AB/BA/BB) verilebilir. Balaam dizayn periyot sayısını arttırmaksızın hasta içi tahminlere izin veren bir dizayndır. Burada k tekrar sayısını temsil etmektedir. İki

periyotlu tekrarlanan çapraz geçişli denemelerde örnek genişliği $\frac{2k+1}{k+1}$ kat artmaktadır (29).

Denklem 2.26. Tekrarlanan çapraz geçişli denemelerde örnek genişliği

$$n_{AA/AB/BA/BB} = \frac{2k+1}{k+1} n_{AB/BA}$$

2.12.2. Çapraz Geçişli Denemelerde Binary ve Ordinal Yapıdaki Veri için Örnek Genişliği

Binary tipteki veri için örnek genişliği hesaplamada kullanılan birçok yöntem vardır. Sıklıkla kullanılan iki yöntem odds oranı (OR) ve mutlak risk (AR) farkıdır. p_A A tedavisi altında ilgilenilen sonucun görülme olasılığı, p_B B tedavisi altında ilgilenilen sonucun görülme olasılığıdır. Odds oranı yöntemine ait hipotez, denklem 2.27’de verilmiştir.

Denklem 2.27. OR yöntemine ait hipotez

$$H_0: \log(\text{OR}) = 0$$

$$H_1: \log(\text{OR}) = d$$

Denklem 2.28. OR yöntemi

$$\text{OR} = \frac{p_A(1-p_B)}{p_B(1-p_A)}$$

Çizelge 2.12. Tedaviye verilen yanıt oranları

		B tedavisine Yanıt	
		0	1
A tedavisine Yanıt	0	λ_{00}	λ_{01}
	1	λ_{10}	λ_{11}

λ_{00} , her iki tedavide de başarısızlık oranı, λ_{11} her iki tedavide başarı oranı, $\lambda_{10,01}$ çelişenlerin oranını göstermektedir. Binary verinin analizinde sıklıkla kullanılan yöntem Mc Nemar testidir. Bu test n_{10} ve n_{01} değerlerine bağlıdır. Bu yüzden de örnek genişliği hesaplarken n_{10}, n_{01} değerleri gereklidir.

Denklem 2.29.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2}(\lambda_{10} + \lambda_{01}) + 2Z_{1-\beta}\sqrt{\lambda_{10}\lambda_{01}})^2}{(\lambda_{10} + \lambda_{01})(\lambda_{10} - \lambda_{01})^2}$$

Binary yapıdaki veri için örnek genişliği hesaplamada dört yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler OR yöntemi, OR paralel tahmini, Connor ve Miettinen yöntemidir. Conner ve Miettinen benzer yöntemler önermişlerdir. Fakat bu yöntemlerde toplam örnek genişliği ile çelişenler arasındaki ilişki göz önüne alınmadığından örnek genişliği daha yüksek hesaplanmaktadır. Julious, çapraz geçişli denemeler n birey içeriyorsa, paralel denemelerin 2n birey içerdiği varsayımına dayanarak OR yöntemi uygulamış, bu yöntemle göre hem çapraz geçişli denemeler hem de paralel denemeler için örnek genişliği hesaplanmıştır. Bu dört yöntem birbirine yakın sonuçlar vermektedir, fakat Conner ve Miettinen daha düşük güç tahminleri yapmaktadır. Ordinal veri analizinde de OR yöntemi kullanılmaktadır (3, 31).

2.13. Çapraz Geçişli Denemelerde Eksik Gözlem Problemi ve Giderilmesine Yönelik Yaklaşımlar

Klinik denemelerde ilaç uyumunun zayıf olması, izin alınmadan birbirine bağlı tedavilerin uygulanması gibi protokolü ihlal eden nedenlerden dolayı araştırmacılar hastaları denemeden çıkarabilirler. Bu durum klinik denemeler için olağandışı değildir. Çapraz geçişli denemelerde de aynı hastaya farklı zamanlarda birden fazla tedavi uygulandığından eksik gözlem problemi ile sık sık karşılaşmaktadır. Hastaların herhangi bir zamanda çalışmadan ayrılma hakkına sahip olmalarından dolayı, çapraz

geçişli denemelerde hastalar bütün tedavileri alamamaktadırlar. Bazen bütün hastalar son tedavi periyodunu tamamlamadan deneme sona ermektedir. Bu nedenlerden dolayı çapraz geçişli deneme düzenlerinde her bir periyotta eksik gözlemler olabilir. Eksik gözlemler bu tip denemelerde iki probleme neden olmaktadır. Verilerin dengede olmasını zorlaştırmakta ve aynı zamanda deneme sonuçlarını etkilemektedir (3, 32, 33).

Çapraz geçişli denemelerdeki eksik gözlem problemi, genel olarak bağımlı verilerin eksik gözlem problemi olarak düşünülebilir. Eksik gözlem içeren bağımlı verilerin analizi ile ilgili geniş çapta birçok araştırma yapılmıştır. (Anderson(1957), Mehta&Gurland(1969), Lin(1973), Morrison(1973), Lin&Stivers (1975), Ekbohm (1976)) (33).

Klasik istatistiksel prosedürlerde verinin tam olduğu varsayılmaktadır, eksik gözlem problemi ile nasıl baş edileceği çok açık değildir. Eksik gözlem problemini gidermek için en yaygın ve sık kullanılan yöntem eksik gözlemlerin yer aldığı verilerin çalışmadan çıkarılmasıdır. Verilerin çalışmadan bu şekilde çıkarılmasının sonuçların yanlı olmasına neden olabileceği bilinmektedir (33). Bununla birlikte eksik gözlem mekanizması ve eksik gözlem oranına bağlı olarak tamamlanmış veri analizinin de uygun olabileceği bilinmektedir (35). Bazı durumlarda özellikle de tedavi sayısının fazla olduğu durumlarda, her bir hasta k tedavinin sadece k_1 tanesini almaktadır ve bütün sıra gruplarında yer almamaktadır. Bununla birlikte tedavi sıraları (gruplar) seçilmekte ve böylece k_1 periyodun her birinde her tedavi eşit bir şekilde verilmektedir. Hastanın aldığı k_1 tedavide, olası tedavi çiftleri şeklinde eşit sayıdaki sıralarda verilmektedir. Bu şekilde oluşturulmuş dizayna da dengeli tamamlanmamış blok dizayn denilmektedir. Dengeli denilmesinin nedeni her bir tedavi çiftinin eşit sayıda gözlenmesidir (33).

Bir çapraz geçişli deneme düzeni oluşturulurken periyot sayısına dikkat edilmelidir. Fazla sayıda periyot eksik gözlem problemine yol açmaktadır. Eksik gözlem problemini gidermek için periyot sayısı 5'ten küçük olmalıdır (34).

2.13.1. Çapraz Geçişli Deneme Düzeninde Karşılaşılan Eksik Gözlem Yapıları ve Mekanizmaları

Çapraz geçişli deneme düzenlerinde periyot sayısı arttıkça eksik gözlem probleminin ortaya çıkma olasılığı da artmaktadır. Örneğin bireylerin %20'sinden fazlası çalışmayı tamamlayamıyorsa, üç periyotlu iki tedavili bir çapraz geçişli deneme düzeninin uygun bir deneme düzeni olmadığı belirtilmektedir (35).

Çapraz geçişli deneme düzenlerinde eksik gözlemleri analiz etmede üç önemli nokta vardır: eksik gözlemin yapısı (pattern), eksik gözlem mekanizması ve eksik gözlem oranı.

Eksik Gözlem Yapısı (Pattern): Little ve Rubin rastgele seçilmiş ve monoton eksik gözlem yapısı olmak üzere iki yapı tanımlamışlardır. Rastgele seçilmiş eksik gözlem yapısında eksik gözlemler herhangi bir yerde gözlenebilir ve değişkenlerin sıralanması önemli değildir. Monoton eksik gözlem yapısında ise değişkenlerin sıralanması önemlidir. Monoton ve $x_{i+1}, x_{i+2}, x_{i+3} \dots x_{i+n}$ değişkenlerine sahip bir veri setinde, bir birey için gözlemlenen x_i değeri, kendisinden önceki tüm x_k ($k < i$) değerleri için de gözlenmektedir. (kaynak) Rastgele seçilmiş ve monoton eksik gözlem yapıları Çizelge 2.13 ve Çizelge 2.14'de verilmiştir. Çizelge 2.13'de eksik gözlemlerin rastgele olduğu ve herhangi bir yerde gözlenebildiği görülmektedir. Çizelge 2.14'de ise eksik gözlemlerin belirli bir sırada gözlemlendiği görülmektedir (36).

Çizelge 2.13. Rastgele seçilmiş eksik gözlem yapısı (36)

Gözlem	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
1	25	3,5	?	5000	-3,5
2	?	6,9	5,6	?	0,5
3	45	3,6	9,5	1500	46,5
4	27	9,7	?	3000	?

Çizelge 2.14. Monoton eksik gözlem yapısı (36)

Gözlem	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
1	25	3,5	15	?	?
2	2,0	6,9	?	?	?
3	45	3,6	9,5	1500	46,5
4	27	?	?	?	?

Çapraz geçişli denemelerde birçok eksik gözlem mekanizması ile karşılaşılmaktadır. Literatürde en sık gözlenen eksik gözlem mekanizmaları Rubin tarafından sınıflandırılmıştır.

1) Tamamen Tesadüfi Eksilme: Eğer hasta örneklemini arasından tesadüfi bir alt örneklem tedaviden ayrılıyorsa, eksik gözlemlerin tamamen tesadüfi (MCAR) olduğunu söyleyebiliriz. Hastanın çalışmadan ayrılma olasılığı hastanın özellikleri ile ilgili değildir (35).

2) Tesadüfi Eksilme: Hastaların çalışmadan ayrılmak için bir nedeni olduğu durumda eksik gözlem mekanizması MCAR değildir. Örneğin bir periyotta verilen tedavinin kötü reaksiyonu hastanın çalışmadan ayrılmasına neden olabilmektedir. Bu hastaların çalışmadan ayrılmadan önceki periyotta tedaviye verdikleri yanıt, çalışmaya devam eden hastalarinkinden farklıdır. Verinin eksik olması bir önceki periyotta gözlenen değerlere bağlı olduğundan, bu eksik gözlemlere tesadüfi eksik gözlem (MAR) denilmektedir (35). En sık rastlanılan eksik gözlem mekanizmasıdır.

3) Tesadüfi Olmayan Eksilme: Çalışmadan ayrılma olasılığı, çalışmadan ayrıldığı zamanki sonuçları ile ilgili olabilir. Bu eksik gözlem tipi ne MCAR ne de MAR mekanizmasındadır. Çünkü bu durumda verilerde eksiklik olması eksik gözlemlere bağlıdır. Literatürde eksik gözlem mekanizmasının MAR ya da MNAR olduğu durumların ayırt edilmesi oldukça güçtür. Eksik gözlem mekanizması MNAR olduğu durumdaki tahminler yanlıdır (35).

Çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem problemini gidermek için tamamlanmış veri analizi en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Tamamlanmış veri analizinde (CC: Complete Case Analysis) eksik gözlem içeren bütün bireyler çalışma dışı bırakılmaktadır. Periyot sayısı arttıkça eksik gözlem de arttığından kaybedilen bilgi

de artmaktadır. Bu durum tedavi etkisinin araştırıldığı testin gücünü azaltmaktadır. Eğer bireyler tedaviden dolayı çalışmadan ayrılıyorsa, CC analizi tedavi etkisi ve taşınma etkisi için yanlı sonuçlar vermektedir.

Klinik denemelerde eksik gözlem problemini gidermek için kullanılan yöntemler silme ve atama yöntemleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Çapraz geçişli denemelerde bu problemi gidermek için silme yöntemi olarak tamamlanmış veri analizinin yanı sıra atama yöntemlerinden de tekli atama ve maksimum olabilirlik tahminine dayanan çoklu atama yöntemleri de kullanılmaktadır.

Tamamlanmış Veri Analizi: Tamamlanmış veri (CC) analizinde taşınma etkisinin ve tedavi etkisinin yanlı sonuçları bulunmaktadır. Eğer eksik gözlem mekanizması her bir sırada aynı fakat her bir sıra için eksik gözlem oranı farklı ise, taşınma ve tedavi etkisi daha yüksek oranda eksik gözlem içeren sıra yönünde yanlıdır. Eğer eksik gözlem mekanizmaları iki sırada farklı ise, bu tahminlerin yanlılıkları mekanizmalara veya her bir sıradaki eksik gözlem oranına bağlı olarak sıfır olabilir ya da sıfırdan çok uzak ya da yakın olabilir. Araştırmacı popülasyonun tamamen rastgele hastalardan oluştuğunu biliyorsa ve buna rağmen eksik gözlemlerin tamamen rastgele olduğu ile ilgili şüpheye düşüyorsa, bunun nedeni veriye, uygulanan tedaviye, iki sırada farklı eksik gözlem oranı olmasına bağlı olabilir. Bu durumda araştırmacı CC analiz yöntemini kullanmamalıdır. Eğer eksik gözlem mekanizması MCAR ise ve eksik gözlem oranı her iki sırada eşitse CC yönteminin sonuçları geçerlidir (35).

Maksimum Olabilirlik Tahminleri: Nokta tahmin yöntemlerinden biri olan maksimum olabilirlik tahminleri eksik gözlem problemini gidermek için kullanılan çoklu atama yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır. Maksimum olabilirlik yöntemi ile belli bir örneklem değerinin gerçekleşme olasılığını en yüksek yapan popülasyon parametreleri tahmin edilmektedir.

Model doğruysa ve eksik gözlemler tamamen rastgele ise maksimum olabilirlik tahminleri tamamlanmış veri analizine göre daha etkili sonuçlar vermektedir. Aynı zamanda model doğruysa, parametre tahmini tutarlıdır. Eksik gözlemlerin tamamen rastgele olduğu durumda maksimum olabilirlik tahminleri, geniş örneklem için geçerli standart hatalar, p değerleri ve güven aralıkları vermektedir (35).

Tekli Atama ve Çoklu Atama Yöntemi: Tekli atama yöntemleri tek bir eksik gözleme değer atarken, çoklu atama yöntemleri her bir eksik gözlem için değer

atamaktadır. Bununla birlikte, çoklu atama yöntemleri özellikle cevap alma oranının düşük olduğu durumlarda, belirsizlik için düzeltme yapıldığı durumda parametre tahmininde daha başarılıdır. Richardson ve Flack tarafından yapılan simülasyon çalışmaları sonucunda CC yönteminin, atama yöntemlerine göre parametre tahminlerinde daha zayıf olduğu belirlenmiştir (35).

Eksik gözlem mekanizması MCAR olduğu durumda, maksimum olabilirlik yöntemlerinin CC yöntemine göre daha güçlü tahminler yaptığı, eksik gözlem MAR yapısında olduğunda, eksik gözlem oranları tedaviye bağlı olarak periyotlar arasında farklılık gösteriyorsa, CC yönteminin tahminlerinin yanlı olduğu gözlenmiştir. MNAR yapısındaki eksik gözlemler için tedaviye bağlı olarak eksik gözlem oranları farklı ise, tedavi ve taşınma etkisinin tahminindeki yanlılıklar periyotlar arasındaki kovaryansa bağlıdır. Eğer eksik gözlem mekanizması MCAR ise ve eksik gözlem oranı her iki sırada eşitse CC yönteminin sonuçları geçerlidir (35).

Çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem mekanizmasını bilmek gereklidir. Çünkü kullanılacak yöntem ona göre seçilecektir. Eksik gözlem mekanizmasını bilmek için hastaların çalışmadan ayrılma nedenlerini bilmek gereklidir (35).

2.13.2. AB/BA Dizaynında Eksik Gözlem Problemi

Basit bir iki periyot iki tedavi çapraz geçişli denemesinde, hastalar rastgele olarak iki gruba atanmaktadır. Birinci gruptaki hastalar birinci periyotta birinci tedaviyi alırken, ikinci periyotta ikinci tedaviyi almaktadırlar. İkinci grupta yer alan hastalara bu iki tedavi ters sırada uygulanmaktadır. Bazı hastalar tedavinin yan etkisi, taşınma etkisi ya da iyileşme gibi nedenlerden dolayı ikinci tedaviyi almadan çalışmadan ayrılabilirler.

Patel tarafından, 2×2 ' lik çapraz geçişli deneme düzenlerinde eksik gözlem problemini gidermek için taşınma etkisi problemi olması durumunda, tedavi etkisini test etmek için maksimum olabilirlik testi aksi halde ise kısıtlı maksimum olabilirlik REML (REML, Restricted Maksimum Likelihood) yöntemi önerilmiştir (38-40).

Çizelge 2.15. AB/BA dizaynı için beklenen değerler ve varyans kovaryans matrisleri (31)

Tedavi Sırası	Y	E(Y)		Varcov (Y)
		Periyot 1	Periyot 2	
AB	$Y_1 = [Y_{11}, Y_{12}]$	μ	$\mu + \pi + \beta$	$U = \begin{bmatrix} \sigma^2_1 \sigma_{12} \\ \sigma_{12} \sigma^2_2 \end{bmatrix}$
BA	$Y_2 = [Y_{21}, Y_{22}]$	$\mu + \beta$	$\mu + \pi$	$V = \begin{bmatrix} \tau^2_1 \tau_{12} \\ \tau_{12} \tau^2_2 \end{bmatrix}$

Eksik gözlem problemini gidermede varyans-kovaryans yapısı da önemli bir konudur. Sıralarda varyans kovaryans yapısının benzer ($U=V$) olduğu varsayılmaktadır. Bu durumda varyans-kovaryans matrisi bileşik simetri (CS) yapısındadır.

Denklem 2.30. Bileşik simetri yapısında varyans kovaryans matrisi

$$U = V = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{bmatrix}$$

İkinci periyottaki varyans birinci periyottakinden farklı olduğu durumda (period-heterogenous variance) ise varyans-kovaryans matrisi aşağıdaki gibidir.

Denklem 2.31. Periyot heterojen varyans kovaryans matrisi

$$U = V = \begin{bmatrix} \sigma^2_1 \sigma_{12} \\ \sigma_{12} \sigma^2_2 \end{bmatrix} \quad \rho = \sigma_{12} / \sigma_1 \sigma_2$$

Çeşitli nedenlerden dolayı iki tedavi arasında değişkenlik olduğu durumda (treatment-heterogenous variance) varyans-kovaryans matrisi,

Denklem 2.32. Tedavi heterojen varyans kovaryans matrisi

$$U = \begin{bmatrix} \sigma^2_A \sigma_{AB} \\ \sigma_{AB} \sigma^2_B \end{bmatrix} \quad V = \begin{bmatrix} \sigma^2_B \sigma_{AB} \\ \sigma_{AB} \sigma^2_A \end{bmatrix} \quad \rho = \sigma_{AB} / \sigma_A \sigma_B$$

olarak bulunur. Klinik denemelerdeki çapraz geçişli deneme dizaynları zaten az sayıda katılımcı içerdiğinden, ikinci periyottaki eksik gözlem sayısı birinci periyottaki gözlemlerin %40'ını geçmemesi önerilmiştir. Aksi takdirde, iki periyot arasındaki korelasyonun negatif olması söz konusudur. Böyle bir durumda da çapraz geçişli deneme dizaynı uygun değildir (32).

AB/BA dizaynında eksik gözlem probleminin giderilmesine yönelik yaklaşımlar mevcuttur. Grizzle'ın yaklaşımına göre, normal dağılım gösteren ve başlangıç ölçümlerini içermeyen, eksik gözlem çiftleri veri setinden çıkarılarak analiz edilmelidir. Brown (1960)'un da dahil olduğu birçok araştırmacı örnek genişliği küçük olduğu durumda Grizzle modelinin yeterli güce sahip olmadığını göstermişlerdir (32).

Bunun yanı sıra, iki tedavi ortalamasının eşitliği test edilirken, gözlem çiftleri arasındaki ilişki katsayısı (ρ), her iki periyotta tam verisi olan hasta sayısı (m) ve eksik gözlemi olan hasta sayısı ($N-m$) dikkate alınarak kullanılan farklı yaklaşımlar mevcuttur. Yapılan Monte Carlo simülasyon çalışmasına göre, her iki periyotta tam verisi olan hasta sayısının küçük ($m < 7$), orta ($7 < m < 10$) ve büyük ($10 < m < 20$) ve çok büyük ($m \geq 20$) oluşuna ve ayrıca eksik gözlem sayısının çok büyük ($N-m \geq 30$) oluşuna göre önerilen test istatistiği de değişmektedir (32, 37).

2.13.3. ITT prensibi ve Çapraz Geçişli Deneme Düzeni

ITT prensibinin uygulanmasının zor olduğu deneme düzenlerinden biri çapraz geçişli deneme düzenleridir. Kanser araştırmaları ve bazı sağlık araştırmalarına uygun bir deneme düzeni olmasa da, çapraz geçişli denemeler sıklıkla kullanılmaktadır. İki

periyotlu çapraz geçişli denemelerde, birinci periyotta denemeden ayrılan hastalar, doğal olarak ikinci periyotta tedavi almamaktadır. Bundan dolayı da karşılaştırılabilecek bir veri elde edilememektedir. ITT prensibi, her bir hastanın karşılaştırılabilmesi için tedaviden ayrılan hastaların ikinci tedaviye başlamasını sağlamaktadır. Çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem problemi ile karşılaşıldığında, hastaların tercihleri tanımlanmaktadır. Eksik gözlem problemini gidermek için kullanılan bir diğer yöntem de sadece birinci periyot verileri kullanılarak istatistik analiz yapılmasıdır. Fakat bu şekilde bir analiz yapılması durumunda da, deneme düzeninin çapraz geçişli deneme düzeni olması anlamsızlaşmaktadır. Bu çözümlerin uygulanamamasının bir diğer nedeni de çapraz geçişli denemelerde protokolden sapmaların önemli olmasıdır (41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çapraz geçişli denemelerde periyot sayısı ve tedavi sayısına bağlı olarak eksik gözlem sorununun, tedavi farklılığını test ederken yanlılığa sebep olabileceği fakat bu durumun örnek genişliği, periyotlar arası korelasyon ve her bir sırada eksik gözlem oranına bağlı olarak değişebileceği bilinmektedir. Bu çalışmada da tekrarlanan ölçümlü klinik denemelerde sıkça karşılaşılan monoton eksik (kayıp) veri yapısı göz önüne alınarak iki tedavinin karşılaştırıldığı çapraz geçişli deneme için tedaviler arasında fark olmadığı varsayımıyla denklem 3.1’de verilen H_0 hipotezinin yukarıda bahsedilen etkenlere bağlı olarak Tip I hata oranlarının nasıl değiştiği bir simülasyon çalışması ile incelenmek istenmiştir.

Denklem 3.1. Çalışmanın hipotezi

$$H_0 : \mu_A = \mu_B$$

$$H_1 : \mu_A \neq \mu_B$$

Simülasyon ile üretilen verilerin gerçek veri yapısına yakın olması amacıyla çapraz geçişli denemelerin yaygın olarak kullanıldığı astım hastalarında solunum fonksiyon testi ölçümlerinden biri olan PEF (Peak Expiratory Flow) ölçümlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Ortalaması 325, standart sapması 59 olacak şekilde çok değişkenli normal dağılım gösteren veri SAS paket programında MVN makrosu kullanılarak üretilmiştir. Veri üretimi her bir deneme düzeninde Çizelge 3.1’de verilen kombinasyonların tümü için 500 kez tekrarlanmıştır.

Çizelge 3.1. Korelasyon katsayısı, örnek genişliği ve eksik gözlem oranı kombinasyonları

Korelasyon Katsayısı (r)	Her Sıradaki Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)	Korelasyon Katsayısı (r)	Her Sıradaki Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)
0	5	%0	0,95	5	%0
		%25			%25
		%50			%50
0	10	%0	0,95	10	%0
		%25			%25
		%50			%50
0	20	%0	0,95	20	%0
		%25			%25
		%50			%50
0	30	%0	0,95	30	%0
		%25			%25
		%50			%50

Tedavi sayısı iki olmak üzere, periyot sayısı iki, üç ve dört olan çapraz geçişli denemeler dikkate alınmıştır. Periyotlar arası korelasyonlar 0, 0,95 olacak şekilde değişebilir (exchangable) korelasyon yapısı dikkate alınmış olup, 2x2, 2x3 ve 2x4 deneme düzenleri için varyans kovaryans matrisleri Çizelge 3.2’ de verilmiştir.

Çizelge 3.2. 2x2, 2x3 ve 2x4 deneme düzenleri için varyans kovaryans matrisleri

Deneme Düzeni	2x2	2x3	2x4
Varyans Kovaryans Matrisi	$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{bmatrix}$	$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & 1 \end{bmatrix}$	$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & \rho & 1 \end{bmatrix}$

3.1. 2x2 Deneme Düzeni için Simülasyon Adımları

Adım 1: Tedaviler arasında fark olmadığı ($\mu_A = \mu_B$), periyotlar arası korelasyonun 0 olduğu AB/BA deneme düzeni oluşturulmuştur.

Adım 2: Her bir sıra periyot kombinasyonunda örnek genişliği $n=5$ olacak şekilde çok değişkenli normal dağılım gösteren ($\mu_A=\mu_B=325$, $\sigma=59$) veri üretilmiştir.

Adım 3: Periyotlarda eksik gözlem olmadığı ($p=0$) durum için genel doğrusal modeller (GLM) varyans analizi ile tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir.

Adım 4: İlk periyotta eksik gözlem olmadığı varsayılmıştır. İkinci periyotta gözlemlerin %25'i Ek-2'de verilen makro kullanılarak tamamen rastgele eksiltiştir. Elde edilen veriler genel doğrusal modeller (GLM) varyans analizi ile tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir. Bu işlemler eksik gözlem oranı %50 için tekrarlanmıştır.

Adım 5: Adım 2'ye geri dönülerek işlemler $n=10$, $n=20$ ve $n=30$ için tekrarlanmıştır.

Adım 6: Adım 1'e geri dönülerek işlemler $r= 0,95$ için tekrarlanmıştır. Tüm adımlar 24 kombinasyon için 500 kez tekrarlanmıştır.

3.2. 2x3 Deneme Düzeni için Simülasyon Adımları

Adım 1: Tedaviler arasında fark olmadığı ($\mu_A = \mu_B$), periyotlar arası korelasyonun 0 olduğu ABB/BAA deneme düzeni oluşturulmuştur.

Adım 2: Her bir sıra periyot kombinasyonunda örnek genişliği $n=5$ olacak şekilde çok değişkenli normal dağılım gösteren ($\mu_A=\mu_B=325$, $\sigma=59$) veri üretilmiştir.

Adım 3: Periyotlarda eksik gözlem olmadığı durum için genel doğrusal modeller (GLM) varyans analizi ile tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir.

Adım 4: İlk periyotta eksik gözlem olmadığı varsayılmıştır. İkinci ve üçüncü periyotta toplam gözlem sayısının %25'i Ek-4'de verilen makro kullanılarak tamamen rastgele eksiltiştir. Elde edilen veriler genel doğrusal modeller (GLM) varyans analizi ile tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir. Bu işlemler eksik gözlem oranı %50 için tekrarlanmıştır.

Adım 5: Adım 2'ye geri dönülerek işlemler $n=10$, $n=20$ ve $n=30$ için tekrarlanmıştır.

Adım 6: Adım 1'e geri dönülerek işlemler $r=0,95$ için tekrarlanmıştır. Tüm adımlar 24 kombinasyon için 500 kez tekrarlanmıştır.

3.3. 2x4 Deneme Düzeni için Simülasyon Adımları

Adım 1: Tedaviler arasında fark olmadığı ($\mu_A = \mu_B$), periyotlar arası korelasyonun 0 olduğu AABB/BBAA deneme düzeni oluşturulmuştur.

Adım 2: Her bir sıra periyot kombinasyonunda örnek genişliği $n=5$ olacak şekilde çok değişkenli normal dağılım gösteren ($\mu_A=\mu_B=325$, $\sigma=59$) veri üretilmiştir.

Adım 3: Periyotlarda eksik gözlem olmadığı durum için genel doğrusal modeller (GLM) varyans analizi ile tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir.

Adım 4: İlk periyotta eksik gözlem olmadığı varsayılmıştır. İkinci, üçüncü ve dördüncü periyotta toplamda gözlem sayısının %25'i Ek-6'da verilen makro kullanılarak tamamen rastgele eksiltilmiştir. Elde edilen veriler genel doğrusal modeller (GLM) varyans analizi ile tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir. Bu işlemler eksik gözlem oranı %50 için tekrarlanmıştır.

Adım 5: Adım 2'ye geri dönülerek işlemler $n=10$, $n=20$ ve $n=30$ için tekrarlanmıştır.

Adım 6: Adım 1'e geri dönülerek işlemler $r= 0,95$ için tekrarlanmıştır. Tüm adımlar 24 kombinasyon için 500 kez tekrarlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. 2x2 Çapraz Geçişli Deneme Düzeni için Korelasyon Katsayısı, Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Oranı Kombinasyonlarına Ait Tip I Hata Oranları

Korelasyon katsayısının (0, 0,95), örnek genişliğinin (5, 10, 20, 30) ve eksik gözlem oranının (%0, %25, %50) olası tüm kombinasyonları için yapılan simülasyon çalışması sonucu elde edilen Tip I Hata oranları Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. 2x2 Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği, eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları

Korelasyon Katsayısı (r)	Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)	Tip I Hata Oranı
0	5	%0	0,036
		%25	0,044
		%50	0,054
0	10	%0	0,042
		%25	0,048
		%50	0,070
0	20	%0	0,058
		%25	0,050
		%50	0,042
0	30	%0	0,050
		%25	0,050
		%50	0,048
0,95	5	%0	0,052
		%25	0,058
		%50	0,060
0,95	10	%0	0,054
		%25	0,060
		%50	0,066
0,95	20	%0	0,048
		%25	0,054
		%50	0,046
0,95	30	%0	0,054
		%25	0,040
		%50	0,046

4.2. 2x3 Çapraz Geçişli Deneme Düzenine için Korelasyon Katsayısı, Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Oranı Kombinasyonlarına Ait Tip I Hata Oranları

Korelasyon katsayısının (0, 0,95), örnek genişliğinin (5, 10, 20, 30) ve eksik gözlem oranının (%0, %25, %50) olası tüm kombinasyonları için yapılan simülasyon sonucu elde edilen Tip I hata oranları Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. 2x3 Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği, eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları

Korelasyon Katsayısı (r)	Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)	Tip I Hata Oranı
0	5	%0	0,048
		%25	0,040
		%50	0,044
0	10	%0	0,042
		%25	0,044
		%50	0,056
0	20	%0	0,042
		%25	0,056
		%50	0,060
0	30	%0	0,052
		%25	0,048
		%50	0,028
0,95	5	%0	0,052
		%25	0,072
		%50	0,036
0,95	10	%0	0,050
		%25	0,048
		%50	0,040
0,95	20	%0	0,054
		%25	0,040
		%50	0,064
0,95	30	%0	0,050
		%25	0,052
		%50	0,052

4.3. 2x4 Çapraz Geçişli Deneme Düzeni için Korelasyon Katsayısı, Örnek Genişliği ve Eksik Gözlem Oranı Kombinasyonlarına Ait Tip I Hata Oranları

Korelasyon katsayısının (0, 0,95), örnek genişliğinin (5, 10, 20, 30) ve eksik gözlem oranının (%0, %25, %50) olası tüm kombinasyonları için yapılan simülasyon sonucu elde edilen Tip I hata oranları Çizelge 4.3’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. 2x4 Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği, eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları

Korelasyon Katsayısı (r)	Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)	Tip I Hata Oranı
0	5	%0	0,046
		%25	0,056
		%50	0,076
0	10	%0	0,054
		%25	0,072
		%50	0,070
0	20	%0	0,046
		%25	0,048
		%50	0,048
0	30	%0	0,042
		%25	0,024
		%50	0,044
0,95	5	%0	0,034
		%25	0,056
		%50	0,048
0,95	10	%0	0,038
		%25	0,048
		%50	0,076
0,95	20	%0	0,050
		%25	0,028
		%50	0,044
0,95	30	%0	0,058
		%25	0,036
		%50	0,060

5. TARTIŞMA

Çapraz geçişli denemelerde araştırmacılar genellikle iki tedavi arasında fark olmadığı hipotezini araştırırken, periyotlar arasındaki korelasyonu gözden kaçırmaktadır. Periyotlar arasındaki korelasyon ile eksik gözlem sayısı birbiriyle ilişkilidir. Bunun nedeni örneğin 2x2'lik bir çapraz geçişli deneme düzeninde ikinci periyottaki eksik gözlem sayısı, birinci periyottaki gözlemlerin %40'ını geçtiği durumda periyotlar arasında negatif korelasyon gözlemlenebilir (32). Grieve tarafından da pozitif olmayan bir korelasyon üzerine çapraz geçişli deneme düzeni tasarlanamayacağı vurgulanmıştır (42). Negatif korelasyon durumunda çapraz geçişli denemeler uygun bir düzen olmadığından çalışmamızda pozitif korelasyonlar üzerine çalışılmıştır.

Literatürde eksik gözlem yapısı ve eksik gözlem mekanizmalarına dair geniş çapta bilgi yer almaktadır. Eksik gözlem mekanizması her bir sırada aynı fakat her bir sıra için eksik gözlem oranı farklı ise, taşıyıcı etki ve tedavi etkisinin daha yüksek oranda eksik gözlem içeren sıra yönünde yanlı olduğu belirtilmektedir. Eğer eksik gözlem mekanizmaları iki sırada farklı ise bu tahminlerdeki sapmaların mekanizmalara veya her bir sıradaki eksik gözlem oranına bağlı olarak sıfır olabileceği ya da sıfırdan çok uzak ya da yakın olabileceği belirtilmektedir (34). Çalışmamızda uyguladığımız eksik gözlem yapısı monoton yapıda olup, eksik gözlem mekanizması tamamen rastgele eksik gözlem mekanizmasıdır. Çalışmamızda 2x2, 2x3 ve 2x4 çapraz geçişli deneme düzenleri için birinci periyotta eksik gözlem olmadığı varsayılmıştır. Literatürde yer alan çalışmaların çoğunda birinci periyot eksik gözlem içermemektedir. Çünkü birinci periyotta denemeden ayrılan hastalar, doğal olarak diğer periyotlarda da tedavi alamamakta ve bunun sonucunda karşılaştırılabilecek veri elde edilememektedir (41, 45).

Elde edilen simülasyon verilerinin analizinde, eksik gözlem mekanizması MCAR olduğunda ve her bir sıradaki eksik gözlem oranı eşit olduğu durumda geçerli bir yöntem olan tamamlanmış veri analizi (complete case analysis) yöntemi

kullanılmıştır. Bu yöntemin temelindeki mantığa dayanarak sonuçlar genelleştirilmiş doğrusal modellerle analiz edilmiştir.

Literatürde çapraz geçişli denemelerde tam veri için SAS paket programında PROC GLM prosedürünün, eksik gözlem olması durumunda ise PROC MIXED prosedürünün kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Fakat yapılan analizler sonucunda iki prosedür arasında oldukça küçük bir fark gözlenmiştir (43).

Çapraz geçişli denemeler tam faktöriyel dizayn olmadığından, modelde bütün etkileşimlerle ilgilenilmemektedir (44). Taşınma etkisi olduğu durumda modele alınması gereken tek etkileşim periyot tedavi etkileşimidir. Çalışmamızda ana etkenlerin yer aldığı etkileşimsiz model dikkate alınmıştır.

Literatürde eksik gözlem oranı, örnek genişliği ve korelasyonun Tip I hata oranları üzerine birlikte etkisini araştıran bir çalışma yer almamaktadır. Çalışmamızda örnek genişliği belirlenirken, Dualo Wang'ın (8) çapraz geçişli denemelerde korelasyona bağlı olarak aldığı örnek genişliklerinden esinlenilmiş fakat korelasyonun yüksek olduğu durumda minimum örnek genişliği yerine tüm örnek genişliği kombinasyonları denenmiştir.

2x2 deneme düzeni için Çizelge 4.1'de yer alan sonuçlara bakıldığında örnek genişliği 5 ve 10 iken eksik gözlem oranına bağlı olarak Tip I hata oranı artmıştır. Fakat $n=20$ ve $n=30$ 'da eksik gözlem oranı arttıkça Tip I hata oranı düşmektedir. Çapraz geçişli denemeler için $n=20$ ve $n=30$ gereksiz büyük örnek genişlikleridir. Ancak eksik gözlem oranı %50 olduğu durumda daha doğru sonuçlar verebilmektedir. Literatürde yer alan Mead yöntemine göre de hata serbestlik derecesinin 10 ile 20 arasında olmaması durumunda, hata serbestlik derecesi arttığından yanıltıcı sonuçlar elde edilmektedir. 2x2 deneme düzeninde, Tip I hata oranı üzerine korelasyonun herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

2x3 deneme düzeni için Çizelge 4.2'de yer alan sonuçlara bakıldığında $r=0$ için $n=30$ gereksiz büyük bir örnek genişliğidir. Burada $r=0,95$ olduğunda ise $n=5$ ve $n=10$ için eksik gözlem oranına bağlı olarak Tip I hata oranı düşmektedir. Periyotlar arası korelasyona bağlı olarak daha az örnek genişliğinin yeterli olduğunu söyleyebiliriz.

2x4 deneme düzeni için Çizelge 4.3'de yer alan sonuçlara bakıldığında $r=0$ için eksik gözlem oranı arttıkça Tip I hata oranı da artmaktadır. $r=0,95$ için Tip I hata

oranında çok az bir düşüş gözlenmiştir. Bu durum simülasyon sayısından ya da simülasyonların birbirinden bağımsız olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan simülasyonların tümü birlikte değerlendirildiğinde Tip I hata oranı üzerinde korelasyon ve örnek genişliğinin etkisinden daha çok eksik gözlem oranının etkili olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çapraz geçişli deneme, paralel denemelerle karşılaştırıldığında pek çok avantajının yanı sıra dezavantajları da olan bir deneme düzenidir. Ayrıca, kullanım alanının daha çok ilaç klinik denemeleri olması, bu deneme düzeni ile ilgili dezavantajların hangi durumlarda üstesinden gelinebileceği konusunun iyi araştırılması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Diğer klinik deneme tipleri içinde önemli bir sorun olan yeterli örnek genişliği belirleme ve deneme sırasında karşılaşılabilecek eksik gözlemlerle baş etme, çapraz geçişli denemeler için ayrı bir öneme sahiptir. ITT prensibinin uygulanmasının zor olduğu deneme düzenlerinden biri çapraz geçişli deneme düzenleridir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem problemi ile sık karşılaşıldığı ve bununla baş etmek için birbirine alternatif tahmin ve test yöntemleri geliştirildiği görülmektedir. Eksik gözlem problemini gidermek için en yaygın ve sık kullanılan yöntemin, eksik gözlemi olan bireylerin analiz dışı bırakılması olup, bunun sonuçlarda yanlılığa neden olabileceği görülmüştür (33). Bununla birlikte, eğer eksik gözlem mekanizması MCAR ise ve eksik gözlem oranı her iki sırada eşitse CC yönteminin sonuçlarının geçerli olduğu belirtilmektedir (35). Buradan yola çıkarak, bu çalışmamızda tedavi sayısının iki, periyot sayısının iki, üç ve dört olduğu çapraz geçişli denemelerde örnek genişliği ve sık karşılaşılan bir problem olan eksik gözlem sorununun tedavi etkisi üzerine etkisi incelenmiştir. Örnek genişliği ve her bir sıradaki eksik gözlem oranının yanı sıra periyotlar arasındaki korelasyonun etkisi de araştırılmıştır.

Yapılan simülasyon çalışması sonucunda,

1. Çapraz geçişli denemelerde tedaviler arası farklılık araştırılırken örnek genişliği ve periyotlar arasındaki korelasyonun önemli bir etkisi olmadığı gözlemlendi.

2. Çapraz geçişli deneme düzeninde, bireylerin kendi kendinin kontrolü olmasından dolayı küçük örnek genişliği ile etkili sonuçlar elde edilebileceği görüldü.

3. Bu çalışmada iki tedavinin değerlendirildiği 2x2, 2x3 ve 2x4 deneme düzenleri değerlendirilmiş olup, daha fazla tedavi için sorun tekrar ele alınabilir.

4. Çalışmamızda eksik gözlem oranının sıralarda eşit olduğu durum değerlendirilmiş olup, literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi. Sıralarda eksik gözlem oranının eşit olmadığı durum için sorun tekrar ele alınabilir.

5. Çalışmamızda tedavilerde varyasyonun eşit olduğu durum ele alınmış olup, diğer durumlar için sorun tekrar ele alınabilir.

6. Bu çalışmada 500 simülasyon için elde edilen sonuçların geçerliliği, simülasyon sayısı artırılarak irdelenebilir.

7. Literatürde periyotlar arasındaki korelasyon, örnek genişliği ve eksik gözlem oranının Tip I hata oranları üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmadan ortaya çıkan sonuçların kanıta dayalı ve daha kapsamlı çalışmalara bir basamak olabileceği düşünüldü.

8. Çapraz geçişli deneme düzenleri, tek bir merkezde çalışıldığında yeterli güce sahip tek deneme düzeni olması, her birey üzerinde her tedavinin uygulanmasından kaynaklı bireysel etkilerin elimine edilmesi sebebiyle ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yayınlanan kılavuzlarda önerilen tek deneme düzeni olduğu için klinik çalışmalarda güvenle kullanılabilmesi görüldü.

KAYNAKLAR

- 1) **Senn S.** *Cross Over Trials in Clinical Research*. 2nd.Ed., England: John Wiley& Sons, **2002**.
- 2) **Senn S.** Cross Over Designs. In: Armitage P, Colton T. Eds. *Encyclopedia of Biostatistics*, 2nd.Ed., England: John Wiley& Sons, **2005**:1303-1319.
- 3) **Jones B, Kenward MG.** *Design and Analysis of Cross Over Trials*. 2nd.Ed., USA: Chapman&Hall/Crc, **2003**.
- 4) **Çamdeviren H, Kanık EA, Kul S.** Cross Over Deneme Düzenleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2003**; 3: 265-269.
- 5) **Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, Güney Z.** *Klinik Araştırmalar Bilimsel Planlama ve Analiz Yöntemleri*. 1.Baskı, Ankara: Hatiboğlu Yayınları, **2007**.
- 6) **Byron WM, Brown JR.** The Cross Over Experiment for Clinical Trials. *Biometrics*, **1980**; 36(1): 69-79.
- 7) **Tunçtan, B.** Klinik Denemelerde Girişimsel Çalışmalar. Erişim: <http://www.mersin.edu.tr/upimages/fakulteler/10/MEUetikkurulbilgiklinikdenemelerdegirisimselgozlemselcalismalar.pdf>. Erişim Tarihi: 10.05.2012.
- 8) **Wang D, Bakhai A.** Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis and Reporting. Erişim: <http://www.scribd.com/doc/37039187/Clinical-Trials-A-Practical-Guide-to-Design-Analysis-and-Reporting>. Erişim Tarihi: 10.05.2012.
- 9) **Özdemir O.** Çapraz Gruplu Çalışmalar. *İKU*, **2006**; 15(4): 9-13.
- 10) **Chin R, Lee B.** *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*. 1st Ed., USA: ELSEVIER, **2008**:99-104.
- 11) **Kumar, KS.** Bioequivalence Studies. Erişim: <http://www.authorstream.com/Presentation/karvusridharkumar-775196bioequivalence-studies/> Erişim tarihi: 12.01.2011.

- 12) **Chow SC, Liu JP.** *Design and Analysis of Clinical Trials*. 2nd.Ed., United States of America: John Wiley& Sons, **2004**.
- 13) **Süzer, Ö.** Biyoesdeğerlik ve Jenerik İlaçlar. Erişim http://www.ctf.edu.tr/farma/onersuzer/pdf/biyoesdegerlik_seminer.pdf. Erişim Tarihi: 13.01.2011.
- 14) **Patel, NJ.** Bioavailability. Erişim: http://www.authorstream.com/Presentation/riddhi_m_pandya-166586-bioavailability-science-technology-ppt-powerpoint/. Erişim Tarihi: 20.01.2011.
- 15) **Chow SC, Liu JP.** Bioavailability and Bioequivalence. In: Armitage P, Colton T. Eds. *Encyclopedia of Biostatistics*. 2nd.Ed., England: John Wiley& Sons, **2005**(1): 451-454.
- 16) **Hills M, Armitage P.** The Two Period Cross Over Clinical Trial. *Br. J. Clin. Pharmacol*, **1979**; 8(1): 7-20.
- 17) **Piantadosi, S.** *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. 1st. Ed., New York: John Wiley&Sons, **1997**.
- 18) **Keene ON.** The Log Transformation Is Special. *Statistics in Medicine*, **1995**; 14(8): 811-819.
- 19) **Yunfan D.** Design of Crossover Trials with Binary Outcome. Doctorate thesis, University of Illinois, Chicago, **2005**.
- 20) **Schouten H, Kester A.** A Simple Analysis of A Simple Cross over Trial with A Dichotomous Outcome Measure. *Statistics in Medicine*, **2010**; 29 (2): 193-198.
- 21) **Hu FB, Goldberg J, Hedeker D, Flay BR, Pentz MA.** Comparison of Population-Averaged and Subject-Specific Approaches for Analyzing Repeated Binary Outcomes. *American Journal of Epidemiology*, **1998**;147(7): 694-703.
- 22) **Ozan MO, Stufken J.** Assessing the Impact of Carryover Effects on the Variances of Estimators of Treatment Differences in Crossover Designs. *Statistics in Medicine*, **2010**; 29(24): 2480-2485.
- 23) **Jones B, Donev AN.** Modelling and Design of Cross-Over Trials. *Statistics in Medicine*, **1996**; 15(13): 1435-1446.
- 24) **Afsarinejad K, Hedayat AS.** Repeated Measurements Designs for A Model with Self and Simple Mixed Carryover Effects. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **2002**; 106 (1-2): 449-459.
- 25) **Kunert J, Stufken J.** Optimal Crossover Designs in A Model with Self and Mixed Carryover Effects. *Journal of The American Statistical Association*, **2002**; 97(459): 898-906.
- 26) **Bose M, Stufken J.** Optimal Crossover Designs when Carryover Effects are Proportional to Direct Effects. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **2007**; 137(11): 3291-3302.

- 27) **Bahçecitapar M.** Uzun Süreli Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Modeller. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2006**.
- 28) **Chen KW, Chow SC, Li G.** A Note on Sample Size Determination for Bioequivalence Studies with Higher- Order Crossover Designs. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutis*, **1997**; 25(5):753-765.
- 29) **Julious SA.** Tutorial in Biostatistics: Sample Sizes for Clinical Trials with Normal Data. *Statistics in Medicine*, **2004**; 23(12): 1921-1986.
- 30) **Tracy M.** Methods of Sample Size Calculation for Clinical Trials. Erişim: theses.gla.ac.uk/671/ Erişim Tarihi: 02.02.2012.
- 31) **Siyasinghe NM, Sooriyarachchi MR.** Guidelines for Calculating Sample Size in 2*2 Cross over Trials: A Simulation Study. *J Natn Sci Foundation Sri Lanka*, **2011**; 39(1):77-89.
- 32) **Patel HI.** Analysis of Incomplete Data in a Two Period Crossover Design with Reference to Clinical Trials. *Biometrika*, **1985**; 72(2): 411-418.
- 33) **Winciorek E, Quanticate W.** Missing Data in Cross-Over Trials. Erişim: <http://www.phuse.eu/download.aspx?type=cms&docID=560>. Erişim Tarihi: 21.01.2012.
- 34) **Shkedy Z, Vendersmissen V, Molenberghs G, VanCraenendonck H, Aerts M, Steckler T, Bijmens L.** Behavioral Testing of Antidepressant Compounds: An Analysis of Crossover Design for Correlated Binary Data. *Biometrical Journal*, **2005**; 47(3): 286-298.
- 35) **Richardson BA, Flack VF.** The Analysis of Incomplete Data in the Three Period Two Treatment Cross-Over Design for Clinical Trials. *Statistics in Medicine*, **1996**; 15(2):127-143.
- 36) **Little RJA, Rubin DB.** *Statistical Analysis with Missing Data*. 2nd. Ed., New York: Wiley, **2002**.
- 37) **Lin PE, Stivers LE.** Testing for Equality of Means with Incomplete Data on One Variable: A Monte Carlo Study. *Journal of the American Statistical Association*, **1975**; 70(349): 190-193.
- 38) **Molenberghs G, Thijs H, Jansen I, Beunckens C.** Analyzing Incomplete Longitudinal Clinical Trial Data, *Biostatistics*, **2004**; 5(3): 445-464.
- 39) **Kee Ho W, Matthews J.** The AB/BA Crossover in the Presence of Dropout. Erişim: <http://www.mas.ncl.ac.uk/~njnsm/talks/montpellier/dropouttalk.pdf>. Erişim Tarihi: 21.01.2012.
- 40) **Rodgers, LR.** Bias in the Treatment Effect Estimate of an AB/BA Crossover Design with Non Random Dropout. Erişim: http://www.mas.ncl.ac.uk/~a4702750/0208_talk.pdf. Erişim Tarihi: 20.01.2012.

- 41) **Lewis JA, Machin D.** Intention to treat-Who should use ITT? *Br J Cancer*, **1993**; 68(4):647-50.
- 42) **Cleophas TJ.** Clinical Trials: Relevance of Correlation between Treatment Responses. *Eur J Clin Pharmacol*, **1996**;50(1-2):1-6.
- 43) **Yarandi HN.** Crossover Designs and Proc Mixed in SAS. Erişim: <http://pdffinder.net/Crossover-Designs-and-Proc-Mixed-In-SAS> Erişim Tarihi: 12.03.2012.
- 44) **Mueller, C.** Analysis of Incomplete Two-Period Crossover Trials with SAS PROC MIXED. Erişim: <http://www.lexjansen.com/phuse/2006/st/st07.pdf>. Erişim Tarihi: 10.02.2012.
- 45) **Piantadosi S.** *Cross Over Designs*. 2nd Ed., Canada: John Wiley&Sons, **2005**: 515-529.
- 46) **SAS SAS/STAT Software.** Version 9.1,USA: SAS Inst. Inc., **2003**.
- 47) **Excel** Microsoft Office Standard Edition for Students and Teachers, Microsoft ® Office Excel **2003**.

EK-1

2*2 Deneme Düzeni Tam Veri için SAS Kodu

```
%MACRO TAMNORMAL2x2_yeni (k= );

/* Define the MVN macro */
  %inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvn1.sas';

%mvn1 (VARCOV=VARCOV,
      means=means1,
      N=&k,
      sample=testG1)

PROC IML;
y10=j (&k,2);
USE TESTG1;
READ ALL INTO y10;
VARNAMES='A1':'A2';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
  APPEND FROM Y10;
QUIT;

/* Create period data for correlated data in SAS/IML */

PROC IML;
u2=j (2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;
ELSE U2[N]=2;
END;

VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U2;
QUIT;

/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML
*/

DATA DAT1;
SET TEST10 (KEEP=A1);
RUN;

DATA DAT2;
SET TEST10 (KEEP=A2);
RUN;
```

```

DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2;
RUN;

PROC IML;
U5=J(2*&k,2);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U4[N]=U5[N,1];
ELSE U4[N]=U5[N,2];
END;

VARNAME='measurement';
CREATE test3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U4;
QUIT;

DATA DAT5;
SET TEST2(KEEP=period);
RUN;

PROC IML;
u6=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U6;
QUIT;

PROC IML;
U7=J(&k,1);
DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;

```

```
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U20;
QUIT;
```

```
DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;
```

```
proc print data=bahar;
run;
```

```
%MEND TAMNORMAL2x2_yeni;
```


EK-2

2*2 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu

```
%MACRO MISSINGNORMAL2X2_yeni (k=,pi=);
/* Define the MVN macro */
    %inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvn1.sas';

%mvn1 (VARCOV=VARCOV,
        means=means1,
        N=&k,
        sample=testG1)

/* Create missing data from correlated NORMAL data in SAS/IML */

data random_1;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
    call rannor(Seed,x1);
    output;
end;
run;
proc rank data=random_1 out=random2_1(keep=x1);
run;

data random_2;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
    call rannor(Seed,x1);
    output;
end;
run;

proc rank data=random_2 out=random2_2(keep=x1);
run;

data random2;
set random2_1 random2_2;
run;

data random3;
retain Seed 0;
n=10;
p=0.5;
```

```

do i=1 to 0.5*&k;
  call ranbin(Seed,n,p,X2);
  output;
end;
do i=(0.5*&k)+1 to &k;
  call ranbin(Seed,n,p,X2);
  output;
end;
run;

/* Create period data for correlated data in SAS/IML */

PROC IML;
u2=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;
ELSE U2[N]=2;
END;
VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U2;
QUIT;

DATA TEST9;
merge testG1 random2 random3(keep=x2);
RUN;

proc print data=test9;
run;

PROC IML;
pi=&pi;
y10=j(&k,4);
USE TEST9;
READ ALL INTO y10;
do I= 1 TO &k;
do J=1 to (0.5*&k)*&pi;
IF (Y10[I,3]<=J & Y10[I,4]<=6) THEN Y10[I,2]=.;
END;END;
VARNAMES='A1':'A4';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
  APPEND FROM Y10;
QUIT;

PROC IML;
Y11=J(&k,4);
Y12=J(&k,1);
USE TEST10;
read all into y11;
k0=0;
k1=0;
DO I=1 TO &k;
IF (Y11[I,2]>0) THEN k0=k0+1;
IF (Y11[I,2]>.) THEN k1=k1+1;
END;
QUIT;

```

```
/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML
*/
```

```
DATA DAT1;
SET TEST10(KEEP=A1);
RUN;
```

```
DATA DAT2;
SET TEST10(KEEP=A2);
RUN;
```

```
DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2;
RUN;
```

```
PROC IML;
U5=J(2*&k,2);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U4[N]=U5[N,1];
ELSE U4[N]=U5[N,2];
END;
VARNAME='measurement';
CREATE TEST3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U4;
QUIT;
```

```
DATA DAT5;
SET TEST2(KEEP=period);
RUN;
```

```
PROC IML;
u6=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;
VARNAME='Seq';
```

```

CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U6;
QUIT;

PROC IML;
U7=J(&k,1);
DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U20;
QUIT;

DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;

proc print data=bahar;
run;

%MEND MISSINGNORMAL2X2_yeni;

```

EK-3

2*3 Deneme Düzeni Tam Veri için SAS Kodu

```
%MACRO TAMNORMAL2x3_yeni (k= );

/* Define the MVN macro */
  %inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvn1.sas';

%mvn1 (VARCOV=VARCOV,
      means=means1,
      N=&k,
      sample=testG1)

PROC IML;
y10=j(&k,3);
USE TESTG1;
READ ALL INTO y10;
VARNAMES='A1':'A3';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
  APPEND FROM Y10;
QUIT;

proc print data=test10;
run;

/* Create period data for correlated data in SAS/IML */

PROC IML;
u2=j(3*&k,1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U2[N]=2;
ELSE U2[N]=3;
END;
END;
VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U2;
QUIT;

/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML
*/

DATA DAT1;
SET TEST10(KEEP=A1);
RUN;
```

```
DATA DAT2;
SET TEST10(KEEP=A2);
RUN;
```

```
DATA DAT3;
SET TEST10(KEEP=A3);
RUN;
```

```
DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2 DAT3;
RUN;
```

```
PROC IML;
U5=J(3*&k, 3);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(3*&k, 1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=&k THEN U4[N]=U5[N, 1];
ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U4[N]=U5[N, 2];
ELSE U4[N]=U5[N, 3];
END;
END;
END;
VARNAME='measurement';
CREATE test3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U4;
QUIT;
```

```
DATA DAT5;
SET TEST2(KEEP=period);
RUN;
```

```
PROC IML;
u6=j(3*&k, 1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U6;
QUIT;
```

```
PROC IML;
U7=J(&k, 1);
```

```

DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(3*&k,1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U20;
QUIT;

DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;

proc print data=bahar;
run;

%MEND tamnormal2x3_yeni;

```

EK-4

2*3 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu

```
%MACRO MISSINGNORMAL2X3_yeni (k=,pi=);

/* Define the MVN macro */
  %inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvn1.sas';

%mvn1(VARCOV=VARCOV,
      means=means1,
      N=&k,
      sample=testG1)

/* Create missing data from correlated NORMAL data in SAS/IML */

data random_1;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
  call rannor(Seed,x1);
  output;
end;
run;
proc rank data=random_1 out=random2_1(keep=x1);
run;

  data random_2;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
  call rannor(Seed,x1);
  output;
end;
run;

proc rank data=random_2 out=random2_2(keep=x1);
run;

data random2;
set random2_1 random2_2;
run;

data random3;
```



```

retain Seed 0;
n=10;
p=0.5;
do i=1 to 0.5*&k;
    call ranbin(Seed,n,p,X2);
    output;
end;
do i=(0.5*&k)+1 to &k;
    call ranbin(Seed,n,p,X2);
    output;
end;
run;

DATA TEST9;
merge testG1 random2 random3(keep=x2);
RUN;

```

```

PROC IML;
pi=&pi;
y10=j(&k,5);
USE TEST9;
READ ALL INTO y10;
do I= 1 TO &k;
do j=1 to (0.5*&k)*&pi;
IF (Y10[I,4]<=J & Y10[I,5]<=7) THEN Y10[I,3]=.;
IF (Y10[I,4]<=J & Y10[I,5]<=4) THEN Y10[I,2]=.;
END;END;
VARNAMES='A1':'A5';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
APPEND FROM Y10;
QUIT;

```

```

PROC IML;
Y11=J(0.5*&k,5);
Y12=J(0.5*&k,1);
USE TEST10;
read all into y11;
k0=0;
k1=0;
k2=0;
DO I=1 TO &k;
IF (Y11[I,2]>0 & Y11[I,3]>0) THEN k0=k0+1;
IF (Y11[I,2]>0 & Y11[I,3]>.) THEN k1=k1+1;
IF (Y11[I,2]>. & Y11[I,3]=.) THEN k2=k2+1;
END;
QUIT;

```

/* Create period data for correlated data in SAS/IML */

```

PROC IML;
u2=j(3*&k,1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;

```

```

ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U2 [N]=2;
ELSE U2 [N]=3;
END;
END;
VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U2;
QUIT;

/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML
*/

DATA DAT1;
SET TEST10 (KEEP=A1);
RUN;

DATA DAT2;
SET TEST10 (KEEP=A2);
RUN;

DATA DAT3;
SET TEST10 (KEEP=A3);
RUN;

DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2 DAT3;
RUN;

PROC IML;
U5=J(3*&k,3);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(3*&k,1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=&k THEN U4 [N]=U5 [N,1];
ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U4 [N]=U5 [N,2];
ELSE U4 [N]=U5 [N,3];
END;
END;
END;
end;
VARNAME='measurement';
CREATE test3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U4;
QUIT;

DATA DAT5;
SET TEST2 (KEEP=period);
RUN;

PROC IML;
u6=j(3*&k,1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6 [N]=1;

```

```

ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U6;
QUIT;

PROC IML;
U7=J(&k,1);
DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(3*&k,1);
DO N=1 TO 3*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U20;
QUIT;

DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;

proc print data=bahar;
run;

%MEND MISSINGNORMAL2X3_yeni;

```

EK-5

2*4 Deneme Düzeni Tam Veri için SAS Kodu

```
%MACRO TAMNORMAL2x4_yeni (k= );

/* Define the MVN macro */
  %inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvn1.sas';

%mvn1 (VARCOV=VARCOV,
      means=means1,
      N=&k,
      sample=testG1)

PROC IML;
y10=j (&k,4);
USE TESTG1;
READ ALL INTO y10;
VARNAMES='A1':'A4';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
  APPEND FROM Y10;
QUIT;

proc print data=test10;
run;

/* Create period data for correlated data in SAS/IML */

PROC IML;
u2=j (4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U2[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=3*&k THEN U2[N]=3;
ELSE U2[N]=4;
END;
END;
end;
VARIABLE='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARIABLE];
  APPEND FROM U2;
QUIT;

/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML
*/
```

```
DATA DAT1;
SET TEST10 (KEEP=A1);
RUN;
```

```
DATA DAT2;
SET TEST10 (KEEP=A2);
RUN;
```

```
DATA DAT3;
SET TEST10 (KEEP=A3);
RUN;
```

```
DATA DAT4;
SET TEST10 (KEEP=A4);
RUN;
```

```
DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2 DAT3 DAT4;
RUN;
```

```
PROC IML;
U5=J(4*&k,4);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=&k THEN U4[N]=U5[N,1];
ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U4[N]=U5[N,2];
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=3*&k THEN U4[N]=U5[N,3];
ELSE U4[N]=U5[N,4];
END;
END;
END;
VARNAME='measurement';
CREATE test3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U4;
QUIT;
```

```
DATA DAT5;
SET TEST2 (KEEP=period);
RUN;
```

```
PROC IML;
u6=j(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U6[N]=1;
```

```

ELSE DO;
IF N>2.5*&k & N<=3*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>3*&k & N<=3.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;END;END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U6;
QUIT;

PROC IML;
U7=J(&k,1);
DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7 TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2.5*&k & N<=3*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>3*&k & N<=3.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;END;END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U20;
QUIT;

DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;

proc print data=bahar;
run;

%MEND tamnormal2x4_yeni;

```

EK-6

2*4 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu

```
%MACRO MISSINGNORMAL2x4_yeni (k=,pi=);

/* Define the MVN macro */
    %inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvn1.sas';

%mvn1(VARCOV=VARCOV,
      means=means1,
      N=&k,
      sample=testG1)

/* Create missing data from correlated NORMAL data in SAS/IML */

data random_1;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
    call rannor(Seed,x1);
    output;
end;
run;
proc rank data=random_1 out=random2_1(keep=x1);
run;

    data random_2;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
    call rannor(Seed,x1);
    output;
end;
run;

proc rank data=random_2 out=random2_2(keep=x1);
run;

data random2;
set random2_1 random2_2;
run;

data random3;
retain Seed 0;
```

```

n=10;
p=0.5;
do i=1 to 0.5*&k;
  call ranbin(Seed,n,p,X2);
  output;
end;
do i=(0.5*&k)+1 to &k;
  call ranbin(Seed,n,p,X2);
  output;
end;
run;

DATA TEST9;
merge testG1 random2 random3(keep=x2);
RUN;

PROC IML;
pi=&pi;
y10=j(&k,6);
USE TEST9;
READ ALL INTO y10;
do I= 1 TO &k;
do j=1 to (0.5*&k)*&pi;
IF (Y10[I,5]<=J & Y10[I,6]<=8) THEN Y10[I,4]=.;
IF (Y10[I,5]<=J & Y10[I,6]<=6) THEN Y10[I,3]=.;
IF (Y10[I,5]<=J & Y10[I,6]<=4) THEN Y10[I,2]=.;
END;END;
VARNAMES='A1':'A6';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
  APPEND FROM Y10;
QUIT;

PROC IML;
Y11=J(0.5*&k,6);
Y12=J(0.5*&k,1);
USE TEST10;
read all into y11;
k0=0;
k1=0;
k2=0;
k3=0;
DO I=1 TO &k;
IF (Y11[I,2]>0 & Y11[I,3]>0 & Y11[I,4]>0) THEN k0=k0+1;
IF (Y11[I,2]>0 & Y11[I,3]>0 & Y11[I,4]=.) THEN k1=k1+1;
IF (Y11[I,2]>0 & Y11[I,3]=. & Y11[I,4]=.) THEN k2=k2+1;
IF (Y11[I,2]=. & Y11[I,3]=. & Y11[I,4]=.) THEN k3=k3+1;
END;

/* Create time data for correlated ordinal data in SAS/IML */

PROC IML;
u2=j(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;

```



```

ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U2 [N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=3*&k THEN U2 [N]=3;
ELSE U2 [N]=4;
END;
END;
END;
VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U2;
QUIT;

/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML
*/

DATA DAT1;
SET TEST10 (KEEP=A1);
RUN;

DATA DAT2;
SET TEST10 (KEEP=A2);
RUN;

DATA DAT3;
SET TEST10 (KEEP=A3);
RUN;

DATA DAT4;
SET TEST10 (KEEP=A4);
RUN;

DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2 DAT3 DAT4;
RUN;

PROC IML;
U5=J(4*&k,4);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=&k THEN U4 [N]=U5 [N,1];
ELSE DO;
IF N>&k & N<=2*&k THEN U4 [N]=U5 [N,2];
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=3*&k THEN U4 [N]=U5 [N,3];
ELSE U4 [N]=U5 [N,4];
END;
END;
END;
end;
VARNAME='measurement';
CREATE test3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U4;
QUIT;

```

```

DATA DAT5;
SET TEST2(KEEP=period);
RUN;

```

```

PROC IML;
u6=j(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>2.5*&k & N<=3*&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>3*&k & N<=3.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;END;END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U6;
QUIT;

```

```

PROC IML;
U7=J(&k,1);
DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

```

```

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7 TEST7 TEST7;
RUN;

```

```

PROC IML;
u20=j(4*&k,1);
DO N=1 TO 4*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=1*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>1*&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>1.5*&k & N<=2*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2*&k & N<=2.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>2.5*&k & N<=3*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>3*&k & N<=3.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;

```

```
END;END;END;END;END;END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
  APPEND FROM U20;
QUIT;
```

```
DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;
```

```
proc print data=bahar;
run;
```

```
%MEND MISSINGNORMAL2x4_yeni;
```

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Ereğli’de doğdu. Ortaokul ve liseyi Yusuf Kalkavan Anadolu Lisesi’nde okudu. 2009 yılında Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümü’nden mezun oldu. 2009 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladı. Aralık 2010’dan beri aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir. Yabancı dili İngilizce’dir.