

**SAĞKALIM ANALİZİ ÇALIŞMALARINDA  
GRUP ARDIŞIK PLANLARIN VE UYARLAMALI  
TASARIMLARIN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜKLERİ  
İLE GÜÇ ANALİZLERİ BAKIMINDAN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE BİR UYGULAMA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Münevvere YILDIZ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Yüksel TERZİ**

**İSTATİSTİK ANABİLİM DALI**

**Ocak 2009**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SAĞKALIM ANALİZİ ÇALIŞMALARINDA GRUP ARDIŞIK PLANLARIN  
VE UYARLAMALI TASARIMLARIN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜKLERİ İLE  
GÜÇ ANALİZLERİ BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI VE BİR  
UYGULAMA**

**MÜNEVVERE YILDIZ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. YÜKSEL TERZİ**

**İSTATİSTİK ANABİLİM DALI**

**OCAK 2009**

## ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Yüksel TERZİ danışmanlığında,

Münevvere YILDIZ tarafından hazırlanan

“SAĞKALIM ANALİZİ ÇALIŞMALARINDA GRUP ARDIŞIK PLANLARIN VE UYARLAMALI TASARIMLARIN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜKLERİ İLE GÜÇ ANALİZLERİ BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI VE BİR UYGULAMA” başlıklı bu çalışma, lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri

uyarınca

28 / 01 / 2009

tarihinde aşağıdaki jüri tarafından

İstatistik Anabilim Dalında

Yüksek lisans tezi olarak oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı, SOYADI	İmza
Başkan	Doç. Dr. İsmet DOĞAN	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Yüksel TERZİ	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetin Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Zehra BOZKURT

Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>TEŞEKKÜR</b>	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GRUP ARDIŞIK TEST YÖNTEMLERİ</b>	4
2.1 Pocock Testi	5
2.2 O'Brien & Fleming Testi	6
2.3 Wang & Tsatis Testi	7
2.4 Haybittle – Peto Testi	8
2.5 $\alpha$ - Harcama Fonksiyonları	9
2.6 Sağkalım Analizi	10
2.6.1 Sansürlü Veriler	11
2.6.2 Sağkalım Analizi Fonksiyonları	12
2.6.3 Sağkalım Analizinde Kullanılan Parametrik Olmayan Testler	13
2.7 Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Grup Ardışık Test Yöntemleri İle Hesaplanması	14
<b>3. UYARLAMALI TASARIMLAR</b>	16
3.1 Uyarlamalı Tasarımların Teorisi	18
3.1.1 Durdurma Sınırlarının Belirlenmesi	20
3.1.2 Güç ve Ayarlanmış p Değerleri	20
3.1.3 Test İstatistiklerinin Seçimi	22
3.1.4 Güven Aralıkları	23
3.2 Uyarlamalı Tasarım Yöntemleri	24
3.2.1 p Değerlerinin Direkt Birleşimi Yöntemi	24

3.2.1.1 Özel p Değerlerine Dayandırılan Yöntem	25
3.2.1.2 p Değerlerinin Toplamına Dayandırılan Yöntem	26
3.2.1.3 p Değerlerinin Sonucuna Dayandırılan Yöntem	27
3.2.2 Ters Normal p Değerleri Yöntemi	28
3.2.2.1 Z Skorlarının Lineer Birleşimi Yöntemi	28
3.2.2.2 Lehmaner – Wassmer Yöntemi	29
3.2.2.3 Cui – Hung – Wang Yöntemi	30
3.3 Uyarlamalı Tasarımların Avantaj ve Dezavantajları	31
3.4 Uyarlamalı Tasarım Türleri	32
3.4.1 Uyarlamalı Tasarımlarda Örneklem Büyüklüğünün Yeniden Hesaplanması	34
3.5 Grup Ardışık Planlar ile Uyarlamalı Tasarımların Karşılaştırılması	35
3.6 Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Uyarlamalı Tasarımlarla Hesaplanması	37
<b>4. UYGULAMALAR</b>	<b>39</b>
4.1 Grup Ardışık Test Yöntemlerinin Sağkalım Analizinde Uygulanması ve Harcama Fonksiyonlarının Güç Analizinin Uyarlamalı Tasarımlar ve Grup Ardışık Planlar İçin Karşılaştırılması	39
4.2 Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Uyarlamalı Tasarımlar ve Grup Ardışık Planlarla Hesaplanarak Karşılaştırılması	46
4.3 Sağkalım Analizi Çalışmalarında Örneklem Büyüklüğünün Uyarlamalı Tasarımlarla Yeniden Hesaplanması	55
<b>5. SONUÇ VE TARTIŞMA</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>
<b>EK 1. Özgeçmiş</b>	

## ÖZET

### Yüksek Lisans Tezi

# SAĞKALIM ANALİZİ ÇALIŞMALARINDA GRUP ARDIŞIK PLANLARIN VE UYARLAMALI TASARIMLARIN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜKLERİ İLE GÜÇ ANALİZLERİ BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI VE BİR UYGULAMA

Münevvere YILDIZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
İstatistik Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yüksel TERZİ

Tıbbi çalışmalarda, özellikle ölümlü sonuçlanan hastalıkların tedavisinde uygulanan yöntemlerden hangisinin kullanılmasının yaşam süresi üzerinde etkili olacağına karar vermek önemlidir. Bu çalışmanın amacı klinik çalışmalarda son yıllarda oldukça sık kullanılan grup ardışık planlar ile uyarlamalı tasarımları örneklem büyüklüğü ve güç analizleri bakımından karşılaştırmaktır.

Çalışma beş bölümden oluşmaktadır. İlk bölümünde konu hakkında kısa bir bilgilendirme yapıldı. İkinci bölümde grup ardışık test yöntemleri incelendi ve sağkalım analizi konusu ele alındı. Üçüncü bölümde uyarlamalı tasarım yöntemleri, özellikleri, avantaj ve dezavantajları yer aldı.

Dördüncü bölümde uygulama çalışmaları yapıldı. İlk uygulama, grup ardışık test yöntemlerinin sağkalım analizinde uygulanması ve harcama fonksiyonlarının güç analizinin uyarlamalı tasarımlar ve grup ardışık planlar için karşılaştırılması üzerine yapıldı. O'Brien&Fleming harcama fonksiyonunun Pocock'a göre her iki plan içinde daha yüksek güce sahip olduğu görüldü. İkinci uygulama örneklem büyüklüğü hesaplanması üzerine yapıldı. Aynı güç değeri altında uyarlamalı tasarımların grup ardışık planlara göre daha az örneklem ve olay (ölüm) sayısı gerektirdiği bulundu. Son uygulama ise uyarlamalı tasarımların en önemli avantajlarından biri olan örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması üzerine yapıldı. Çalışmanın son bölümünde yapılan uygulamaların sonuçları tartışıldı.

**2009, 64 sayfa**

**Anahtar kelimeler:** Uyarlamalı Tasarım, Grup Ardışık Plan, Sağkalım Analizi,  
Örneklem Büyüklüğü, Harcama Fonksiyonları, Güç

## **ABSTRACT**

**M. Sc. Thesis**

### **COMPARISON of GROUP SEQUENTIAL DESIGNS and ADAPTIVE DESIGNS FROM SAMPLE SIZE with POWER ANALYSIS IN SURVIVAL ANALYSIS STUDIES and AN APPLICATION**

**Münevvere YILDIZ**

**Afyon Kocatepe University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Statistics**

**Supervisor: Assist. Prof. Dr. Yüksel TERZİ**

In clinical trials, it is important to decide which method used for treatment of illness especially fatal illness has more effect on survival times. The aim of this study is to compare from sample size and power analysis the group sequential designs and adaptive designs which are used usually in clinical trials recent times.

This thesis consists five chapter. At the first chapter, a short information is given about the subject. At the second chapter, the group sequential test methods are viewed and the survival analyze is dealed. At the third chapter adaptive design methods, its properties, its advantages and disadvantages are put in an apperiance.

At the fourth chapter applications are made. First application is examining group sequential test methods on survival analyses and comparing the power analyses of spending functions by group sequential designs and adaptive designs. It is understood that O'Brien&Fleming spending function's power is higher than Pocock's for both designs. Second application is made on calculation of sample size. It's founded that adaptive designs require less sample size and events than group sequential designs at the same power value. The last application is made on recalculation of sample size which is the one of major advantage of adaptive designs. The results of the applications are argued at last chapter of the study.

**2009, 64 pages**

**Keywords:** Adaptive Design, Group Sequential Design, Survival Analyze, Sample Size, Spending Functions, Power

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi, önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni yönlendiren, tüm yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Yüksel TERZİ'ye;

Tez çalışma süreci boyunca daha rahat çalışabilmem için çalışma ortamı konusunda yardımcı olan Afyon Kocatepe Üniversitesi İstatistik Bölümü'ndeki değerli Hocalarıma;

Tüm öğrenim hayatım boyunca bana olan güvenleriyle beni bugünlere getiren aileme, moral desteğini hiçbir zaman esirgemeyip, her türlü fedakârlığı göstererek karşılaştığım zorlukları atlatmamda yardımcı olan sevgili Eşime;

İçtenlikle teşekkür ederim.

Münevvere YILDIZ  
Afyonkarahisar, 2009



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### 1. Simgeler

$T$	Sağkalım Zamanı
$S(t)$	Sağkalım Fonksiyonu
$F(t)$	Birikimli Dağılım Fonksiyonu
$H(t)$	Birikimli Hazard Fonksiyonu
$h(t)$	Hazard Fonksiyonu
$f(t)$	Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu
$\Phi(\cdot)$	$N(0,1)$ için Birikimli Standart Normal Dağılım Fonksiyonu
$\Phi^{-1}(\cdot)$	Ters Birikimli Standart Normal Dağılım Fonksiyonu
$N(m, s^2)$	Normal Dağılım
$HR$	Hazard Oranı
$cP_k$	Koşullu Güç
$m$	Ortalama
$d, \Delta$	Fark Operatörü

### 2. Kısaltmalar

ESP	Efficacy Stopping Probability (Etkin Sonuç Elde Edildiğinde Durdumanın Koşulsuz Olasılığı)
FSP	Futility Stopping Probability (Etkin Sonuç Elde Edilmediğinde Durdurmanın Koşulsuz Olasılığı)
FDA	United States Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurulu)
TER	Traditional Escalation Rule (Geleneksel Artış Kuralları )
DLT	Dose Limiting Toxicity (Doz Zehir Limiti)
OMÜ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
GAT	Grup Ardışık Test
UT	Uyarlamalı Tasarım

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 4.1	KHAK ve KHDAK Hastalarının Sağkalım Eğrisi	40
Şekil 4.2	N=224 Akciğer Kanseri Verisi İçin $\alpha=0,05$ ve $\alpha=0,10$ 'a Göre 5 Harcama Fonksiyonunun Güç Analizi Sonuçları	43
Şekil 4.3	Farklı N ve Değişik Sağkalım Oranları Göre 5 Harcama Fonksiyonunun Simülasyon Çalışması ile Güç Analizlerinin Grup Ardışık Planlar İçin Karşılaştırılması	44
Şekil 4.4	Farklı N ve Değişik Sağkalım Oranları İçin O'Brien&Fleming ve Pocock Harcama Fonksiyonlarının Simülasyon Çalışması ile Güç Analizlerinin Adaptive Planlar İçin Karşılaştırılması	45
Şekil 4.5	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 3$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları	49
Şekil 4.6	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 3$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları	50
Şekil 4.7	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 4$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları	50
Şekil 4.8	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 4$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları	51
Şekil 4.9	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 5$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları	51

Şekil 4.10	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 5$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları	52
Şekil 4.11	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 3$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları	52
Şekil 4.12	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 3$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları	53
Şekil 4.13	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 4$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları	53
Şekil 4.14	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 4$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları	54
Şekil 4.15	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 5$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları	54
Şekil 4.16	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 5$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları	55

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No	
Çizelge 2.1	Pocock Testi $C_p(K, a)$ Kritik Değerleri	6
Çizelge 2.2	O'Brien&Fleming Testi $C_b(K, a)$ Kritik Değerleri	7
Çizelge 2.3	Wang&Tsiatis Testi $C_{WT}(K, a, \Delta)$ Kritik Değerleri	8
Çizelge 2.4	Haybittle-Peto Testi $C_{HP}(K, a)$ Kritik Değerleri	8
Çizelge 4.1	İki Hasta Grubuna Ait Özet İstatistikler	40
Çizelge 4.2	Dört Adıma Göre Analiz Sonuçları	41
Çizelge 4.3	$\alpha=0,05$ ve $\alpha=0,10$ İçin Grup Ardışık Test Sonuçları	42
Çizelge 4.4	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 3$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Uyarlamalı Tasarımla Hesaplanması	46
Çizelge 4.5	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 4$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Uyarlamalı Tasarımla Hesaplanması	47
Çizelge 4.6	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 5$ durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Uyarlamalı Tasarımla Hesaplanması	47
Çizelge 4.7	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 3$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Grup Ardışık Planla Hesaplanması	48

Çizelge 4.8	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 4$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Grup Ardışık Planla Hesaplanması	48
Çizelge 4.9	Sağkalım Analizi Çalışmalarında $K = 5$ Durumunda, $a = 0,05$ , $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Grup Ardışık Planla Hesaplanması	49
Çizelge 4.10	Sonraki Aşama İçin Örneklem Büyüklüğünün Yeniden Hesaplanması	56
Çizelge 4.11	Sonraki Aşamalar İçin Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması	57

## 1. GİRİŞ

İstatistiğin amaçlarından biri örnek veri toplamak ve bu verilerden hareketle anakütle hakkında tahminler yapmaktır. Bunun için belirli sayıda gözlemler toplanır. Ancak, çoğu zaman gerekli olan verinin tamamını toplamak zor veya zaman açısından uygun olmayabilir. Özellikle klinik çalışmalar daha çok insanlar üzerinde çeşitli araştırma ve uygulamayı gerektirmesi bakımından, geçmişten bugüne araştırmacıların bu konuda pek çok güçlüklerle karşılaşmasına yol açmıştır. Uzun yıllar boyunca en iyi ve en etkili çözüm yolları bulunmaya çalışılmıştır. Bu sebepten dolayı, çalışmaya giren bireylerin nasıl ve ne şekilde ele alınarak değerlendirileceği ve analizlerin nasıl yapılacağına karar verilirken çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

Bireyler çalışmaya girme durumlarına göre sabit örneklem büyüklüğüne sahip planlar veya ardı ardına giriş olması durumunda da ardışık planlar oluşturabilmektedirler.

Sabit örneklem büyüklüğüne sahip planlarla çalışmalar yapılırken tüm hastaların durumlarının gözlemlenmesi beklenir. Örneğin iki tedavi ya da iki ilaç türü karşılaştırılmak isteniyorsa, hangi tedavi yönteminin ya da hangi ilacın daha iyi olduğuna çalışma sonunda karar verilebilir. Ancak daha iyi sonucu tespit etmek için çalışmanın sonu beklendiğinde, bazı hastalarda istenmeyen sonuçlar (ölüm gibi) görülebilir. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla ardışık deneme planları geliştirilmiştir. Bu planlarla çalışma bitmeden daha erken bir aşamada hangi tedavi yönteminin ya da ilacın daha iyi olduğu tespit edilerek, hastaların o tedavi ya da ilaca yönlendirilmeleri mümkün olmaktadır. Böylece daha sağlıklı bir sonuca ulaşılmış olur. Ancak bu düzenlerde ortaya çıkan problem, her bir veri çifti geldiğinde analizlerin yapılmasının çok masraflı ve zaman alıyor olmasıdır. Ardışık planlarda çalışma sonuçlarının sürekli değişmesinden dolayı araştırmacı açısından daha elverişli olan grup ardışık test planları geliştirilmiştir. Grup ardışık test planları araştırmacının kendi belirlediği zaman aralıklarında çözümlenme yapmasına ve çalışmanın sonu beklenmeden ara analizler ile karar vermeyi sağlayan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Grup ardışık test yöntemleri üzerine ilk çalışma Armitage ve ark. (1969) tarafından yapılmıştır. Daha sonraları ise Pocock (1977), O'Brien&Fleming (1979) çalışmalarıyla konuyu geliştirmişlerdir. Lan&DeMets (1983) ise grup ardışık testinin alfa maliyet

fonksiyonu yaklaşımı ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Reboussin ve ark. (1992) farklı grup tasarımları için örneklem genişliği ve güç analizi hesabı için metotlar geliştirmişlerdir. Bu metotlarla iki sağkalım eğrisini karşılaştırmak amacıyla kullanılan grup ardışık düzenleri için örneklem genişliği ve testin gücü hesaplanabilmektedir.

Klinik araştırmalarda son yıllarda oldukça sık kullanılan yöntemlerden birisi de sağkalım analizidir. Sağkalım analizi daha çok ölüm ile sonuçlanabilen (kanser gibi) hastalıklar üzerinde uygulanmaktadır. Sağkalım analizi ile yaşam sürelerinin tahmini ve farklı tedavi yöntemlerinin hangisinin daha iyi olduğuna karar verilebilir.

Klinik çalışmaların literatürdeki son gelişmeleri ise uyarlamalı tasarımlar üzerine olmuştur. Uyarlamalı tasarımlar çalışmaya esneklik sağlaması ve çalışma gerçekleştirilirken çeşitli değişikliklere izin vermesi bakımından oldukça ilgi görmüştür. Uyarlamalı tasarım yöntemleri daha çok gözlenen muamele etkisine dayandırılarak geliştirilmişlerdir. Yani bir ara analizde elde edilen tüm sonuçlar kullanılarak daha sonraki aşamada ne yapılacağına karar verilir. Uyarlamalı tasarımların izin verdiği değişikliklerden bazıları örnek ölçümü ve test istatistiğidir (Müler and Scäfer 2001). Ayrıca çalışmanın belirli bir aşamasında güç ya da koşullu güç üzerinde değişiklik yapma imkanı sağlaması önemli bir özelliğidir (Jennison and Turnbull 2006). Uyarlamalı tasarımlarda 1. Tip hata olasılığı çalışma boyunca yükselmeksizin korunur. Çalışmanın güvenilirliği açısından yöntemin bu özelliği ön plana çıkmaktadır (Chow and Chang 2007).

Bauer ve Köhne (1994) istatistiksel testleri çalışmanın her aşamasındaki verilere uygulayıp,  $p$  değerlerinin stokastik bağımsızlığını kullanarak birleştirdiler. Proschan ve Hunsberger (1995) buna alternatif olarak çalışmanın farklı aşamalarındaki bağımsız test istatistiklerinin doğrudan birleşimi üzerine çalıştılar. Wassmer (1998) yaptığı çalışma ile bu iki tip uyarlamalı tasarım prosedürünü karşılaştırdı. Banik, Köhne, Bauer (1996) ile Wassmer (1997) Fisher'in birleşim testi için güç hesaplamaları üzerinde çalıştılar. Daha sonraki zamanlarda ise Cui, Hung, Wang (1999) ve Lehmacher, Wassmer (1999) konu hakkında çalışmalar yapmışlar ve örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanmaları ile ilgilenmişlerdir. Ayrıca, Chow ve Chang (2007) uyarlamalı

tasarımların klinik denemelerde kullanımı, Chang (2008) ise SAS paket programında konunun uygulanması üzerine kitap yayınlamışlardır.

Bu tez çalışmasının amacı; grup ardışık planlar ile uyarlamalı tasarımları çeşitli yönlerden karşılaştırmaktır. Bu amaç çerçevesinde, tezin ilk bölümünde grup ardışık planlar ve uyarlamalı tasarımlarla ilgili bilgiler verildi. İkinci bölümde grup ardışık planlar ve sağkalım analizi hakkında daha detaylı bilgi verilerek literatürde yer alan çalışmalardan bahsedildi. Üçüncü bölümde klinik denemelerde son yıllarda oldukça ilgi çeken bir konu olan uyarlamalı tasarım yöntemleri ve özellikleri, avantaj ve dezavantajları ayrıca grup ardışık planlar ile olan farklılıkları ele alındı. Çalışmanın dördüncü bölümünde de konu üzerine simülasyon çalışmaları yapıldı. Son bölümde, yapılan uygulamalardan elde edilen sonuçlar yorumlandı.



## 2. GRUP ARDIŞIK TEST YÖNTEMLERİ

Ardışık metot çalışma boyunca verinin periyodik olarak analizidir ve metot bir deneyde sürekli sınımayı içerir. Eğer iki tedavi yöntemi karşılaştırılıyorsa, veriler her tedavi grubundan bir gözlem alınarak çiftler halinde analiz edilir. Her çiftin ardından bir test istatistiği hesaplanır ve bir sonlanma sınırıyla karşılaştırılır. Eğer test istatistiği sınırı geçerse, bu durumda çalışmaya (denemeye) son verilir. Aksi takdirde deneme bir sonraki analize kadar devam eder. Bir denemeyi sonlandırma kararı sadece bir tedavinin sonucunun diğerinden anlamlı bir şekilde daha iyi veya daha kötü olmasına bağlıdır (Jennison and Turnbull 2000).

Klasik ardışık metotlarda her veri çiftinden sonra, veri sürekli olarak değerlendirildiğinden dolayı, klinik deneylerde çok kullanışlı değildir. Bunun yerine grup ardışık test yöntemleri tercih edilmektedir.

Grup ardışık test yöntemleri; araştırmacıya her yeni veri geldiğinde değil de, kendi belirlediği zaman aralıklarında çözümlenmesi ve uygulama kolaylığı sağlaması bakımından araştırmacıların tercih ettiği bir yöntemdir (Lan and DeMets 1983). Grup ardışık test yöntemleri uygulanırken ara analizler kullanılır. Ara analiz, çalışmada yer alan bireylerin tamamına ilgili tedaviyi uygulamadan, aşama aşama belirli sayıda hastaya uygulanmasıdır. Örneğin bir yıl sürecek bir çalışma için iki tedavi yönteminin hangisinin daha iyi sonuç verdiğini araştırıyor olalım. Çalışma 3'er aylık dört periyoda ayrılarak, herbir periyotta iki tedavi yöntemi karşılaştırılabilir. Böylece bir yıl dolmadan periyotların herhangi birinde tedavi yöntemlerinden hangisinin daha iyi sonuç verdiği tespit edilebilir. Böylece, hastalar daha iyi sonuç veren tedavi grubuna yönlendirilebilir.

Grup ardışık test yöntemiyle ilgili olarak Pocock ve O'Brien&Fleming grup sayılarının eşit olduğu durumlar için çalışma yaparken, Slud&Wei ve Lan&DeMets grup büyüklüklerinin farklı olduğu durumlarda nasıl bir yöntem izleneceği üzerine çalışmalar yapmışlardır (Klein and Moeschberger 1997, Rebussion et al. 1992).

Grup ardışık deneme düzenlerinde iki grup arasında fark olup olmadığı araştırılırken, maksimum  $K$  tane analiz gerçekleştirilir. Grup ardışık test yöntemleri ile  $A$  ve  $B$  gibi

iki muamele karşılaştırılmak istendiğinde ortalamalar arasında fark olup olmadığına karar vermek için kurulacak hipotezler aşağıdaki gibi olur.

$$\begin{aligned} H_0 : m_A &= m_B \\ H_1 : m_A &\neq m_B \end{aligned} \quad (2.1)$$

Genel olarak kullanılan testler bu hipotezlere göre değerlendirilir. Bu testler için bir test istatistiği hesaplanır, her bir ara analiz ve son analizden sonra test istatistiği kritik değer ile karşılaştırılarak testin sonucuna karar verilir.

## 2.1 Pocock Testi

Pocock (1977), her bir grupta aynı sayıda örneklemin bulunduğu durumlar için, iki grubun karşılaştırılması üzerine çalışmalar yapmıştır. Pocock'a göre, grup sayısının 5'ten büyük olması gruplardaki örneklem büyüklüklerini azaltacağından dolayı uygulamada bir avantaj sağlamamaktadır.

Maksimum  $K$  tane ara analiz ( $k = 1, 2, \dots, K$ ), testin gücü  $(1 - b)$  ve  $a$  anlamlılık düzeyi önceden belirlenir. Yeterli anlamlılık tespit edilse de edilmese de  $K$ . analizde denemeye son verilir.  $i$ . gruba kadar elde edilen veri için aşağıdaki istatistik hesaplanır. Her bir grupta  $m$  sayıda örneklem olmak üzere  $A$  ve  $B$  gibi iki grup olduğu varsayıldığında  $X_{Ai} \sim N(m_A, S^2)$ ,  $X_{Bi} \sim N(m_B, S^2)$  olmak üzere test istatistiği (2.2) deki gibi olacaktır.

$$Z_k = \frac{1}{\sqrt{2mks^2}} \left( \sum_{i=1}^{mk} X_{Ai} - \sum_{i=1}^{mk} X_{Bi} \right) \quad k = 1, 2, \dots, K \quad (2.2)$$

Her analiz sonlandırma sınırı olan  $C_p(K, a)$  ile karşılaştırılır.  $k$ . aşamadan sonra ( $k = 1, 2, \dots, K - 1$ ),  $|Z_k| \geq C_p(K, a)$  ise  $H_0$  hipotezi reddedilir ve çalışma sonlandırılır. Aksi takdirde  $(k + 1)$ . grup ile çalışmaya devam edilir. Bir denemeyi sonlandırma ardışık bir süreç gösterir. Eğer  $|Z_1| \geq C_p(K, a)$  ise ilk analizde çalışma sonlandırılır.

$|Z_1| < C_p(K, \alpha)$ ,  $|Z_2| \geq C_p(K, \alpha)$  ise çalışma ikinci analizde durdurulur. Çalışmada sonuncu adıma gelinmişse ( $k = K$ ),  $|Z_k| \geq C_p(K, \alpha)$  için  $H_0$  hipotezi reddedilerek çalışma tamamlanır. Aksi takdirde  $H_0$  hipotezi kabul edilerek deneme sonlandırılır. Çizelge 2.1 Pocock testi için kritik değerleri göstermektedir (Chow et al. 2003, Jennison and Turnbull 2000).

Çizelge 2.1 Pocock Testi  $C_p(K, \alpha)$  Kritik Değerleri

$K$	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.10$
1	2,576	1,960	1,645
2	2,772	2,178	1,875
3	2,873	2,289	1,992
4	2,939	2,361	2,067
5	2,986	2,413	2,122
6	3,023	2,453	2,164
7	3,053	2,485	2,197
8	3,078	2,512	2,225
9	3,099	2,535	2,249
10	3,117	2,555	2,270
11	3,133	2,572	2,288
12	3,147	2,588	2,304
15	3,182	2,626	2,344
20	3,225	2,672	2,392

## 2.2 O'Brien&Fleming Testi

O'Brien&Fleming (1979) tarafından geliştirilen bu testte,  $H_0$  hipotezini reddetmek için gerekli olan nominal anlamlılık düzeyi çalışmanın devam ettiği süre içerisinde arttığı için, başlarda  $H_0$  hipotezini reddetmek zordur. Ancak sonraki çözümlenelerde reddetmek daha kolay olmaktadır.

Test istatistiği Pocock testinde olduğu gibi eşitlik (2.2)'deki gibi hesaplanmaktadır. Test düzeni ve işleyişi bakımından iki test birbirine çok benzerdir ancak kritik değerler konusunda farklılık mevcuttur. Her ara analizden sonra  $|Z_k| \geq C_B(K, \alpha) \cdot \sqrt{K/k}$  ise  $H_0$  hipotezi reddedilir ve çalışma sonlandırılır. Aksi durumda çalışmaya bir sonraki adımla

devam edilir. Eğer son analizden sonra ( $k = K$ ) test yapılıyorsa,  $|Z_k| \geq C_B(K, \alpha)$  için  $H_0$  hipotezi reddedilir. Aksi durumda,  $H_0$  hipotezi kabul edilerek çalışma sonlandırılır (Chow et al. 2003, Jennison and Turnbull 2000).

Çizelge 2.2 O'Brien&Fleming Testi  $C_B(K, \alpha)$  Kritik Değerleri

<b>K</b>	<b><math>\alpha = 0,01</math></b>	<b><math>\alpha = 0,05</math></b>	<b><math>\alpha = 0,10</math></b>
<b>1</b>	2,576	1,960	1,645
<b>2</b>	2,580	1,977	1,678
<b>3</b>	2,595	2,004	1,710
<b>4</b>	2,609	2,024	1,733
<b>5</b>	2,621	2,040	1,751
<b>6</b>	2,631	2,053	1,765
<b>7</b>	2,640	2,063	1,776
<b>8</b>	2,648	2,072	1,786
<b>9</b>	2,654	2,080	1,794
<b>10</b>	2,660	2,087	1,801
<b>15</b>	2,681	2,110	1,826
<b>20</b>	2,695	2,126	1,842

### 2.3 Wang&Tsiatis Testi

Wang&Tsiatis bir  $\Delta$  parametresi ile özelleştirilen,  $\Delta = 0$  alındığında O'Brien&Fleming kritik sınırlarını,  $\Delta = 0,5$  alındığında Pocock kritik sınırlarını veren bir test ailesi önerdiler. Yine bu testte çalışmaya her bir gruptan eşit sayıda bireyin girmesi durumunda kullanılmaktadır.

Test istatistiği Pocock testinde belirtildiği gibi hesaplanmaktadır. Test istatistiğinin hesaplanmasının ardından karşılaştırılacak kritik değer çalışmanın son analizinden sonra  $C_{WT}(K, \alpha, \Delta)$  biçiminde, herhangi bir ara analizden sonra ise  $C_{WT}(K, \alpha, \Delta)x(k/K)^{\Delta-1/2}$  şeklinde olur ve her bir ara analiz için farklı bulunur. Yokluk hipotezinin reddedilmesi test istatistiğinin kritik değeri aşması ile gerçekleştirilecektir. Aksi takdirde çalışma bir sonraki adımla devam edecektir (Chow et al. 2003, Jennison and Turnbull 2000). Bu test için kritik değerler Çizelge 2.3'teki gibidir.

Çizelge 2.3 Wang&Tsiatis Testi  $C_{WT}(K, a, \Delta)$  Kritik Değerleri

$K$	$\Delta = 0,10$	$\Delta = 0,25$	$\Delta = 0,40$
1	1,960	1,960	1,960
2	1,994	2,038	2,111
3	2,026	2,083	2,186
4	2,050	2,113	2,233
5	2,068	2,136	2,267
6	2,083	2,154	2,292
7	2,094	2,168	2,313
8	2,104	2,180	2,329
9	2,113	2,190	2,343
10	2,120	2,199	2,355
15	2,146	2,229	2,397
20	2,162	2,248	2,423

## 2.4 Haybittle - Peto Testi

Haybittle ve Peto  $k < K$  olan analizlerde yani, tüm ara analizler için test istatistiği ile karşılaştırılacak olan kritik değeri 3 olarak almışlardır. Eğer ara analizden elde edilen test istatistiği 3'ten büyük ise yokluk hipotezi reddedilecek aksi takdirde çalışmaya sonraki aşamayla devam edilecektir. En son analizden elde edilen test istatistiğinin karşılaştırıldığı kritik değer ise  $C_{HP}(K, a)$  şeklindedir ve Çizelge 2.4'teki gibidir (Chow et al. 2003, Jennison and Turnbull 2000).

Çizelge 2.4 Haybittle-Peto Testi  $C_{HP}(K, a)$  Kritik Değerleri

$K$	$C_{HP(K,a)}$
1	1,960
2	1,967
3	1,975
4	1,983
5	1,990
6	1,997
7	2,003
8	2,010
9	2,016
10	2,021
15	2,046
20	2,068

## 2.5 $\alpha$ - Harcama Fonksiyonları

Lan&DeMets (1983) ve Kim&DeMets (1987) çalışmalarında alfa harcama fonksiyonuna dayalı grup ardışık test yöntemi önerdiler. Bu harcama fonksiyonuna göre;  $Z_1, Z_2, \dots, Z_k$  test istatistikleri dizisi için  $b_1, b_2, \dots, b_k$  sınır değerleri belirlenir. Bu sınır değerleri ardışık hipotez testlerinin kritik değerleridir. Çalışmanın her bir aşamasından sonra  $Z_k$  ve  $b_k$  değerleri kıyaslanır, eğer  $|Z_k| < b_k$  ise çalışma devam ettirilir,  $|Z_k| \geq b_k$  ise çalışma durdurulur ve ortalamaların eşit olduğu  $H_0$  hipotezi reddedilir.

$\alpha$  – harcama fonksiyonunda yer alan zaman göstergesi  $t$  geçen zamanın maksimum deneme sürecine oranını veya aşamadaki olay sayısının tüm olay sayısına oranını ifade eder ( $t = n/N$  veya  $t = d/D$ ). Zaman göstergesi  $t$  bir oranı ifade ettiğinden 0 ve 1 aralığında değerler alır.

Alfa harcama fonksiyonunun sahip olduğu karakteristikler  $\alpha(0)=0$  ve  $\alpha(1)=\alpha$  ki bu karakteristik deneme tamamlandığında sabit bir  $\alpha$  seviyesini garanti etmektedir yani  $\Pr(|Z_1| \geq b_1 \text{ or } |Z_2| \geq b_2, \dots, \text{ or } |Z_k| \geq b_k) = \alpha(t)$ 'dir. 5 farklı harcama fonksiyonu aşağıdaki gibi verilebilir:

i) O'Brien&Fleming :  $2 - 2\Phi(Z_{\alpha/2} / \sqrt{t})$

ii) Pocock :  $\alpha \ln(1 + (e-1)t)$

iii) Alfa\*Time :  $\alpha t$

iv) Alfa\*Time<sup>1.5</sup> :  $\alpha t^{1.5}$

v) Alfa\*Time<sup>2</sup> :  $\alpha t^2$

Terzi ve ark. (2007) iki gruptaki sağkalım oranları birbirine yakın olduğunda grup ardışık test yöntemlerinde kullanılan yukarıdaki 5 harcama fonksiyonundan O'Brien&Fleming'in diğerlerine göre daha güçlü sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

$a$  - harcama fonksiyonları ile çalışmalar yapılırken testin gücü yokluk hipotezine bağlı olarak gerçekleştirilir. Hesaplamalarda  $q$  iki grup arasındaki ilgili parametre için farkı ve  $G(z; q)$  yokluk hipotezinin reddilmesi olasılığı,

$$G_k(z; q) = \Pr_q \{ |Z_1| < c_1, \mathbf{K}, |Z_{k-1}| < c_{k-1}, Z_k \geq z \} \quad (2.3)$$

şeklinde gösterilmek üzere eşitlik (2.3)'de  $z$ 'ye göre türev alınarak,

$$g_k(z; q) = \int_{-c_{k-1}}^{c_{k-1}} g_{k-1}(u; q) \frac{\sqrt{I_k}}{\sqrt{\Delta_k}} f \left( \frac{z\sqrt{I_k} - u\sqrt{I_{k-1}} - q\Delta_k}{\sqrt{\Delta_k}} \right) du \quad (2.4)$$

elde edilir. Güç  $g_1, \mathbf{K}, g_k$  yoğunluklarından hareketle eşitlik (2.5) ile hesaplanır.

$$p_1(q) + \mathbf{K} + p_K(q) \quad (2.5)$$

$$p_k(q) = \int_{-\infty}^{-c_k} g_k(z; q) dz + \int_{c_k}^{\infty} g_k(z; q) dz, \quad k = 1, \mathbf{K}, K \quad (2.6)$$

Yapılan çalışmalarda güç hesaplamalarını elle çözmek mümkün değildir, bu sebeple güç hesaplamaları bilgisayar programları kullanılarak kolaylıkla bulunabilmektedir (Jennison 2000).

## 2.6 Sağkalım Analizi

Sağkalım analizi özellikle ölüm ile sonuçlanan hastalıklarla ilgili araştırmaların yapılmasında çalışmaya giren bireylerin zaman içerisinde izlenmesi ve yaşam sürelerinin tahmin edilmesini sağlayan istatistiksel bir yöntemdir. Sağkalım analizi,  $T$  zaman süresinde (araştırma periyodu)  $n$  sayıda izlenen denekten elde edilen sağkalım sürelerinin (izleme süresi) dağılımını incelemek, sağkalım süresini etkileyen ve etkilemesi mümkün değişkenleri içeren modellerin kurulmasını sağlar. Ayrıca, kurulan bu modellere göre parametre tahminleri yapmayı ve bunları kullanarak bir karara varmayı amaçlamaktadır (Terzi 2003). Ayrıca sağkalım analizi yaşam ya da iyileşme

sürelerinin tahmini ile bunlara ilişkin sağkalım eğrilerinin oluşturulmasında, bu eğriler arasında fark olup olmadığına karar vermede kullanılır.

1662 yılında John Graunt'ın tarafından Londra'da yayınlanan kitabındaki 10 senelik doğum ve ölüm raporları sağkalım analizi hakkındaki ilk çalışma olarak görülebilir. Daha sonra Edmund Halley 1687-1691 yılları arasında ilk yaşam tablosunu tasarlamıştır (Marubini and Valsecchi 1995). Kaplan-Meier (1958) sağkalım fonksiyonlarının tahmini için çarpım-limit yöntemini geliştirirken, Cox (1972) sağkalım verilerinin analizi için oransal hazard modelini geliştirmiştir. Klinik denemelerdeki çeşitli istatistiksel yöntemler üzerine Peto ve Peto (1972) çalışmalar yapmışlardır. Sağkalım analizi çalışmaları yalnızca sağlık alanında değil pek çok alanda kendine yer bulmuştur. Örneğin fen, mühendislik, endüstri ve sigortacılık alanlarında araştırmacılar bu analiz yöntemini sıkça kullanmaktadırlar.

### **2.6.1 Sansürlü Veriler**

Sağkalım analizi çalışmalarında kullanılan veriler sansürlü verilerdir. Çalışmada araştırılan olay (ölüm gibi) çalışma süresince gerçekleşmişse, bu durumda kesin sağkalım süresi bilinmiş olur. Ancak çalışma süresince araştırılan olay meydana gelmemiş, çalışma süresince hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan ayrılmış veya tedaviyi reddedip başka yöntemi seçmiş olabilir. İşte bu durumda olan hastalara ait veriler sansürlü veri olarak adlandırılır (Marubini and Valsecchi 1995). Sansürlü veri sağkalım süresinin tam olarak bilinmemesi anlamını taşımaktadır.

Sansürleme farklı şekillerde görülebilmektedir. İzleme zamanının kaybolması şeklindeki sansürlemede çalışmanın başlangıcında yer alan bir birey çeşitli nedenlerle kaybolmaktadır. Tedaviden ayrılmada ise bireyin tedavi yöntemini istememesi sonucunda çalışmadan ayrılışı söz konusudur, belirlenen sürenin sonunda ilgilenilen olayın meydana gelmemesi halinde ki bu tür veriler sansürlü olacaktır.

Çalışmadaki herhangi bir bireyde istenilen olay, çalışmanın bitim noktasından daha sonraki bir zamanda gerçekleşiyorsa bu veriler *sağdan sansürlü* veriler olarak



adlandırılır. İlgilenilen olayın başlangıç zamanı hakkında kesin bir bilgi mevcut değilse, yani olayın başlangıç zamanı tam olarak bilinemiyorsa bu tür verilere *soldan sansürlü* veriler denir. Eğer bir bireye ait veriler hem sağdan hem de soldan sansürlü ise *iki yönlü sansürleme* mevcuttur denir. İlgilenilen olay belli bir zaman noktasında değil de belli bir zaman aralığında gerçekleşiyorsa bu tür verilerde *aralıklı sansürlü* adı verilir (Cook et al. 2003, Bravo et al. 1995).

## 2.6.2 Sağkalım Analizi Fonksiyonları

Sağkalım analizi fonksiyonları hakkında bilgi vermeden önce sağkalım zamanının ne olduğu konusuna değinmek yerinde olacaktır. Çünkü bu fonksiyonlar sağkalım zamanının dağılımını tanımlarlar. Sağkalım zamanı; herhangi bir olayın gerçekleşmesine kadar geçen süredir. Buna örnek olarak hastalığın tekrarlaması, bireyin iyileşmesi verilebilir.

**Sağkalım fonksiyonu**, bir bireyin belirli bir  $t$  zamanından daha uzun yaşaması olasılığını yani sağkalım sürelerinin olasılık dağılımını ifade eder. Sağkalım fonksiyonu  $S(t)$  ile gösterilir ve bireyin gerçek hayatta kalma süresi olan  $t$  zamanından daha uzun yaşaması olasılığını gösterir. Sağkalım fonksiyonu aşağıdaki gibidir.

$$S(t) = P(T > t) , 0 \leq t < \infty \quad (2.7)$$

Çalışmanın başlangıcında tüm bireyler hayatta olduğu için  $t = 0$  zamanında  $S(t) = 1$  olur. Zaman ilerledikçe ölümler artacağından dolayı sağkalım olasılığı giderek azalacak ve  $t = \infty$  anında  $S(t) = 0$  olacaktır.  $t$  zamanından önce başarısız olma olasılığı için birikimli dağılım fonksiyonu  $F(t) = P(T \leq t)$  ile, buradan sağkalım fonksiyonu da  $S(t) = 1 - F(t)$  eşitliğindeki gibi ifade edilecektir. Ayrıca, sağkalım dağılımlarında, verilerdeki aşırı küçük ve aşırı büyük değerlerin ortalamayı etkilemesi bakımından bu tür verilerde aritmetik ortalama yerine ortanca (medyan) kullanılır (Le 1997).

**Hazard fonksiyonu**; belirli bir zaman aralığında sağ olan bir bireyin  $\Delta t$  zamanı içinde ölme olasılığıdır ve  $h(t)$  ile gösterilir.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t) | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.8)$$

$T$  zamanı içinde belirli bir  $t$  zamanı için hesaplanmış olan ölüm olasılıklarının birikimli fonksiyonuna birikimli hazard fonksiyonu denir ve  $H(t)$  ile gösterilir ve

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\ln [S(t)] \quad (2.9)$$

şeklindedir. Birikimli hazard fonksiyonunun değerler kümesi  $[0, \infty)$  olur (Lee 1992).  $T$  sağkalım zamanını ifade eden sürekli bir fonksiyon olsun, çok küçük bir zaman aralığında  $(t, t + \Delta t)$  bir bireyin başarısız olma olasılığının limitine  $T$ 'nin **olasılık yoğunluk fonksiyonu** denir ve aşağıdaki gibi gösterilir.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (2.10)$$

(2.7), (2.8) ve (2.10) eşitlikleri birbirleriyle ilişkilidir, birinin bilinmesi halinde diğer iki fonksiyonun hesaplanabileceği açıktır.

### 2.6.3 Sağkalım Analizinde Kullanılan Parametrik Olmayan Testler

Sağkalım analizinde kullanılan parametrik olmayan testler sansürlü verilerin yer aldığı iki grubun karşılaştırılmasında çok sık kullanılırlar. Bu testlerden Logrank testinde farklı gruptaki bireylerin hazard oranlarının tüm zaman boyunca aynı olduğu varsayılır.

Yokluk hipotezi  $H_0: S_1(t) = S_2(t)$  yani iki grubun sağkalım eğrileri (fonksiyonları) arasında fark yoktur biçiminde kurulur.

$$Z_k(t) = \sum_{A \leq T_i \leq T} W(T_i) r_{ik} \left( \frac{d_{ik}}{r_{ik}} - \frac{d_i}{r_i} \right), k = 1, 2, \dots, K - 1 \quad (2.11)$$

$$d_i = \sum_{k=1}^K d_{ik} \quad , \quad r_i = \sum_{k=1}^K r_{ik} \quad , \quad L(d) = \sum_{i=1}^d \left( x_i - \frac{r_{ic}}{r_{ic} + r_{it}} \right)$$

$$Z_k = \frac{L(d_k)}{\sqrt{d_k}} \quad (2.12)$$

(2.11) formülündeki ölümlere farklı ağırlıklandırmalar ( $W_i$ ) verilebilir. Logrank testinde tüm ölümlere eşit ağırlık verilir yani  $w_i=1$  ise Logrank testi,  $w_i=r_i$  olursa Gehan testi ve  $w_i=(r_i)^{1/2}$  alınırsa Tarone-Ware testi elde edilir (Klein and Moeschberger 1997).

Test	Ağırlık	Açıklama
<b>Logrank</b>	1	Çoğunlukla kullanılan ve önerilen bir testtir. Tüm zamanlarda eşit ağırlıklandırma yapılır. Hazard oranları birbirine orantılı ise bu test maksimum güce sahiptir.
<b>Gehan</b>	$r_i$	Çalışmanın başında hazard oranları üzerinde ağırlıklandırma çok fazladır.
<b>Tarone-Ware</b>	$\sqrt{r_i}$	Çalışmanın başında hazard oranları üzerinde ağırlıklandırma fazladır.

## 2.7 Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Grup Ardışık Test Yöntemleri ile Hesaplanması

Sağkalım analizi çalışmalarında beklenen olay (ölü) sayısı grup ardışık test yöntemleri ile aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanabilir:

$$d_k = \left[ \frac{(1+HR)q}{1-HR} \right]^2 \quad (2.13)$$

(2.13)'deki eşitlikte HR hazard oranı olup  $HR = \log(S_2)/\log(S_1)$  ile elde edilir. Burada  $S_1$  ve  $S_2$  sırasıyla I. ve II. gruptaki sağkalım oranlarını göstermektedir  $q$  parametresi ise

$$q = \frac{|1 - HR| \sqrt{d_k}}{(1 + HR)} \quad (2.14)$$

eşitliğiyle bulunur. Ayrıca bu  $q$  parametresi “drift parametresi” olarak tanımlanır ve bilgisayar programıyla da hesaplanabilir.  $d_k$  ve  $q$  değerleri bulunduktan sonra, grup ardışık test yöntemleri için sağkalım analiz çalışmalarında örneklem büyüklüğü.

$$N = \frac{2d_k}{2 - S_1 - S_2} \quad (2.15)$$

şeklinde hesaplanır (Rebussion et al. 1992, Chow et al. 2003).

### 3. UYARLAMALI TASARIMLAR

Klinik çalışmaların pek çoğunda etik sebepler, yönetsel sebepler ve ekonomik zorlamalardan dolayı ara analizler yapılmaktadır (Jennison and Turnbull 2000). Klinik çalışmalar genelde insanlar üzerinde yapıldığından çalışmanın etik açıdan sürekli olarak izlenmesi ve güvenli olmayan ya da etkisi görülmeyen bir muamele karşısında erken sonlandırmaya gidilmesi gerekir. Yönetsel sebeplere bakıldığında, ara analizler klinik çalışmaların planlandığı gibi gerçekleştirilmesini sağlamaktadırlar. Burada amaç çalışma prosedürünü, doz miktarını ve muamele sürecini çalışma protokolüne bağli kalarak sağlamaktır. Ayrıca klinik denemeler çok masraflı olabileceği için erken sonlanmanın yani çalışmanın sonunu beklemeden belli bir aşamada karar vermenin hem maddi hem de zaman yönünden faydaları da bulunmaktadır.

Daha önceki çalışmalara bakıldığında daha çok istatistiksel prosedürü kabul etmeye yönelik eğilimler bulunur ve bu istatistiksel prosedür klinik çalışma planlarına direkt olarak uygulanır (Lan 2002). Ancak bu prosedürler klinik çalışmaların uygulamalarında kendilerine yer bulamadılar ve bu bakımdan gerçek durumu elde etmek için iyi bir araç olamayabilecekleri ileri sürüldü (Chow and Chang 2007). İşte bu amaç doğrultusunda çalışmada çeşitli değişikliklere izin veren, çalışmaya esneklik katan uyarlamalı tasarımlar geliştirilmiştir.

İlaç araştırmaları üzerinde yapılan çalışmalarda, başarı oranında bir artış gözlemlenmediği fark edilmiştir. Bunun üzerine Woodcock (2005) düşük başarı oranı üzerine çalışma yapmış ve Woodcock (2005) bunun sebeplerini şu şekilde açıklamıştır; geliştirme, iyileştirme çalışmaları için ayrılan payın azaltılması, kronik hastalıklar gibi çalışılması zor konularda basit hedeflere odaklanması, başarısızlık oranlarında iyileşme sağlanamaması, maliyetlerin ve çalışmanın karmaşıklığının hızlı bir şekilde artmasıdır. Sonrasında bu amaca yönelik Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurulu (FDA) Kritik Yol Girişimi'ni (Critical Path Initiative) başlatmıştır. 2006 yılında bu faaliyet doğrultusunda Kritik Yol Fırsatları Listesi olarak adlandırılan, özellikle deneme planlarında toplanan bilgiye ya da öncelikli deneylerin kullanılmasına yönelik yeniliklerdeki artışları nitelendiren bu liste FDA tarafından yayınlanmıştır. Liste klinik denemelerde yenilikçi uyarlamalı tasarım yöntemlerinin kullanılmasını ve klinik

araştırma-geliştirme çalışmalarında Bayesci yaklaşımın potansiyel kullanımını teşvik niteliğindedir. Bundan sonra uyarlamalı tasarımların kullanımı hız kazanmış ve sürekli geliştirilmiştir (Chow and Chang 2008).

Uyarlamalı tasarım yöntemleri daha çok gözlenen muamele etkisine dayandırılarak geliştirilmişlerdir. Yani bir ara analizde elde edilen tüm sonuçlar kullanılarak daha sonraki aşamada ne yapılacağına karar verilir. Bu yöntem ile çalışmada çeşitli noktalarda değişiklik yapılırken 1. Tip hata olasılığının kontrolü de gerçekleştirilir. 1. Tip hata olasılığı çalışma boyunca yükselmeksizin korunur. Çalışmanın güvenilirliği açısından yöntemin bu özelliği ön plana çıkmaktadır (Chow and Chang 2007).

Çalışmada yapılan bir uyarlamanın anlamı genel olarak deneme ya da istatistiksel prosedürde klinik çalışmanın gidişatı boyunca yapılan değişikliktir. Gerçekleştirilen bir adaptasyonun etkisi denemeyi ya da istatistiksel yöntemleri çalışma gidişatının öncesi, çalışma boyunca ve sonrasında önemli yapabilmektedir. Yani klasik bir klinik çalışmada önemli olmayan bir sonuç yapılan bir uyarlama ile önemli hale gelebilmektedir. Uyarlama çalışmayı büyütmeyi amaçlayan bir plan özelliği olup eksik tasarım için bir çözüm değildir (Chow and Chang 2007). Devam eden bir klinik çalışmada uyarlama çalışma prosedürleri ile yapılır. Çalışma prosedürü, denemeye girmek üzere uygun hastaların seçilebildiği hedef hasta popülasyonunu tanımlamak için seçilen uygunluk kriterleri setini ifade eder (çalışma dozu, muamele süreci, çalışma bitiş noktaları ve klinik cevapların değerlendirilmesi gibi) (Chow and Chang 2007).

Genel anlamda bir klasik çalışma planı ile kıyaslandığında, uyarlamalı tasarım toplanan bilgiye dayalı karakteristiklerde değişime izin verir. Klasik bir klinik çalışmada iki tedavi türü iki grup hastaya uygulanır ve çalışma sonucunda hangisinin daha iyi olduğuna karar verilir. Uyarlamalı tasarımlarda ise başlangıç aşamasında elde edilen sonuçlar daha sonra çalışmaya girecek olan hastaların lehine kullanılabilir ya da hastalar için uygun olmayan bir durum gözlenmişse çalışma sonlandırılabilir ya da plan değiştirilebilir. Uyarlamalı tasarım kullanımı ile maliyetler azalır, daha az zaman gerektirir, doğru ilaç doğru hastaya doğru zamanda verilir ve bunlar gerçekleştirilirken geçerlilik ve doğruluk korunur (Chang 2008).

### 3.1 Uyarlamalı Tasarımların Teorisi

Uyarlamalı tasarımların ardındaki teori incelendiğinde klasik planlara göre çok daha karmaşık olduğu görülür. Bu bakımdan uyarlamalı tasarımın özelliklerini ve planın nasıl işlediğini incelemek gerekecektir. Planın özellikleri ve işleyişi bakımından durdurma olasılığı, uyarlamalı denemenin beklenen süresi, beklenen örneklem büyüklüğü, koşullu güç ve yokluk hipotezini kabul-red noktalarında inceleme yapılabilir.

*Durdurma olasılığı* çalışmanın herhangi bir aşamasında denemenin tamamlanma olasılığını gösterir. Her bir aşamadaki durdurma olasılığı başarı olasılığıyla ilişkili olması ve denemenin maliyeti konusunda bilgi sağlaması açısından uyarlamalı tasarımlar için önemli bir yer tutmaktadır. Uyarlamalı tasarımla ilgili pek çok işlemin hesaplanmasında durdurma olasılığına gerek duyulmaktadır. Durdurma olasılığı, etkin sonuç elde edildiğinde durdurmanın koşulsuz olasılığı (ESP) ( $H_0$  hipotezinin reddedilmesi), etkin sonuç elde edilmediğinde durdurmanın koşulsuz olasılığı (FSP) ( $H_0$  hipotezinin kabul edilmesi) olmak üzere iki tipte karşımıza çıkmaktadır.

$$ESP_k = y_k(a_k) \quad (3.1)$$

$$FSP_k = 1 - y_k(b_k) \quad (3.2)$$

*Uyarlamalı denemenin beklenen süresini* belirlemek için durdurma olasılıkları kullanılır ve yine durdurma olasılıklarını hesaplamada olduğu gibi iki tip olarak incelenir.  $t_k$ ,  $k$ . ara analizde ilk hastanın bulunma zamanını göstermek üzere etkinlik iddia edildiğinde şartlı beklenen deneme süresi

$$\bar{t}_e = \sum_{k=1}^K ESP_k \cdot t_k \quad (3.3)$$

şeklindedir. Etkin sonuç elde edilmediğinde şartlı beklenen deneme süresi de

$$\bar{t}_b = \sum_{k=1}^K FSP_k \cdot t_k \quad (3.4)$$

gibi olur. *Beklenen örneklem büyüklüğü* bir deneme için daha çok maliyet ya da denemenin zamanının planlanmasında etkinlik ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Beklenen örneklem büyüklüğü parametrelerin varsayımsal değerlerine dayandırılır. Bu sebepten dolayı da parametrelerin çeşitli kritik ya da mümkün değerleri altında beklenen örneklem büyüklüğünü hesaplamak önemlidir (Chang 2008).  $k$ . analizdeki her bir gruptaki örneklem büyüklüğü  $n_k$  olmak üzere, her bir grubun toplam beklenen örneklem büyüklüğü, aşağıdaki formülle hesaplanacaktır.

$$N_{\text{exp}} = \sum_{k=1}^K n_k (ESP_k + FSP_k) = \sum_{k=1}^K n_k (1 + y(a_k) - y(b_k)) \quad (3.5)$$

Uyarlamalı tasarımlarda *koşullu güç*; ara analizlerde gözlenen verilerden deneme süreci içerisinde  $H_0$  hipotezinin reddedilmesinin koşullu olasılığını ifade eder. Koşullu güç genellikle devam eden bir denemenin izlenmesinde kullanılır (Chang 2008).  $k$ . aşamadaki koşullu güç,  $(k + 1)$ . aşamadan  $K$ . aşamaya kadar olan yokluk hipotezlerinin reddedilmesinin toplam olasılığını ifade eder.  $t_i$ ,  $i$ . aşamada  $T_i$ 'nin gözlenen test istatistiği olmak üzere koşullu güç (3.6)'daki gibi olur.

$$cP_k = \sum_{j=k+1}^K \Pr\left(\prod_{i=k+1}^{j-1} (a_i < T_i < b_i) \mathbf{I} T_j \leq a_j \mid \prod_{i=1}^k T_i = t_i\right) \quad (3.6)$$

İki aşamalı bir plan için koşullu gücün gösterimi

$$cP_1 = \Pr(T_2 \leq a_2 \mid t_1) \quad (3.7)$$

olacaktır. Uyarlamalı tasarımların bu özellik ve işleyişlerinin ardından incelenmesi gereken bir başka konu ise uyarlamalı tasarımı oluşturan başlıca bileşenlerin ele alınmasıdır. Uyarlamalı tasarımları oluşturan dört temel bileşenden bahsetmek mümkündür. Bu bileşenler aşağıda ayrı ayrı incelenecektir.



### 3.1.1 Durdurma Sınırlarının Belirlenmesi

$K$  aşamalı uyarlamalı tasarımda yokluk hipotezi her bir ara analiz için belirlenir ve sonrasında tüm ara analizlerin yokluk hipotezlerinin kesişimi alınarak genel bir yokluk hipotezi oluşturulur.

$$H_0 : H_{01} \cap \mathbf{K} \cap H_{0K} \quad (3.8)$$

$p_i$ ,  $i$ . aşamada belirlenen  $p$  değeri ve  $T_k$ ,  $p_i$  değerlerinin birleşimi ile oluşturulmuş olan test istatistiği olmak üzere durdurma kuralı,  $a_k < b_k$  ( $k=1, \mathbf{K} K-1$ ) ve  $a_k = b_k$  olduğu durumda aşağıdaki gibi olacaktır.

$$\begin{cases} T_k \leq a_k & , & H_0 \text{ red} \\ T_k > b_k & , & H_0 \text{ kabul} \\ a_k < T_k \leq b_k & , & \text{uyarlamaya devam} \end{cases} \quad (3.9)$$

Uyarlamalı tasarımlarda oluşturulan genel hipotezin  $a$ 'nın kontrolünde kullanılıyor olmasından dolayı her bir aşamadaki hipotezin iyi bir şekilde oluşturulması gerekmektedir. Herhangi bir adımda yokluk hipotezinin reddedilmesi tüm klinik çalışmayı etkileyecektir (Chang 2008). Özellikle hipotezlerde uyarlama yapılırken buna çok dikkat edilmelidir.

### 3.1.2 Güç ve Ayarlanmış $p$ Değeri

Bir test istatistiği ile ilişkili olan bir  $p$  değeri, yokluk hipotezinin reddedildiği durum için en küçük  $\alpha$  anlamlılık seviyesini ifade eder (Robert 1997).  $y_k(t)$ ,  $T_k$  test istatistiğinin  $t$ 'ye eşit ya da daha küçük olması olasılığıdır. Diğer bir deyişle yokluk hipotezi doğru olduğunda, çalışma  $k$ . adımda durdurulursa  $y_k(t)$ ,  $p$  değeri olur ve koşullu  $p$  değeri olarak adlandırılır (Chang 2008).

$$p_c(t; k) = y_k(t | H_0) \quad (3.10)$$

şeklinde ifade edilir. Buradan  $k$ . aşama için koşullu hata oranına ( $\alpha$  harcama) geçilecek ve sonrasında yokluk hipotezinin reddindeki koşullu güce ulaşılacaktır. Koşullu hata oranı;

$$p_k = \gamma_k(a_k | H_0) \quad (3.11)$$

olur.  $k$ . aşamada yokluk hipotezinin reddedilmesinin koşullu gücü;

$$v_k = \gamma_k(a_k | H_a) \quad (3.12)$$

şeklinde ifade edilir. Etkinlik durdurma sınırlarında 1. Tip hata olasılığı  $\alpha$ 'ya bakılmaksızın  $p_c(a_k; k) = \gamma_k(a_k | H_0)$  olur. Bir aşamada etkinlik söz konusu ise çalışma durdurulur. Ayrıca farklı aşamalardaki 1. Tip hata olasılıkları birbiriyle ilişkili değildir. 1. Tip hata olasılığı aşağıdaki gibi yazılabilir (Chang 2008).

$$\alpha = \sum_{k=1}^K p_k \quad (3.13)$$

Benzer şekilde güç ise aşağıdaki gibi olur:

$$Power = \sum_{k=1}^K v_k \quad (3.14)$$

Ayarlanmış  $p$  değerleri hakkında literatürde çeşitli tanımlamalar yer almaktadır. Burada bahsedilecek olan, aşamalar için sıralı  $p$  değerleri olacaktır.

$$p(t; k) = \sum_{i=1}^{k-1} p_i + p_c(t; k) \quad (3.15)$$

Ayarlanmış  $p$  değerlerinin en önemli özelliği, test istatistiği  $t$ , durdurma sınırı  $a_k$  üzerinde iken  $p_k$ 'nin  $\alpha$  harcamaya eşit olmasını gerektirmesidir (Chang 2008). Ayarlanmış  $p$  değeri  $H_0$ 'a karşı tam istatistiksel gücün ölçüsüdür.  $H_0$  ne kadar sonra reddedilirse ayarlanmış  $p$  değeri o kadar büyük ve istatistiksel sonuç zayıf olacaktır (Chang 2008).

### 3.1.3 Test İstatistiklerinin Seçimi

$h_{k1}$  ve  $h_{k2}$  iki gruba ait belirli bir özellik için karşılaştırma yapılacak olan parametreleri ifade etmek üzere,  $k$ . aşamada iki grup karşılaştırıldığında genelliği kaybetmeksizin yokluk ve alternatif hipotezleri

$$H_{ok} : h_{k1} \geq h_{k2} \quad \text{ve} \quad H_{ak} : h_{k1} < h_{k2} \quad (3.16)$$

olacaktır.  $h_{k1} = h_{k2}$  olması durumunda  $k$ . aşamadaki bir  $p$  değeri  $p_k$  düzgün dağılım  $[0,1]$  gösterecektir. Bu özellik uyarlamalı tasarımlarda test istatistiklerinin düzenlenmesinde kullanılacaktır.  $p$  değerlerinin pek çok birleşim şekli mevcuttur.  $p$  değerlerinin lineer birleşimi gerçekleştirildiğinde test istatistiği aşağıdaki gibi olur (Chang 2007).

$$T_k = \sum_{i=1}^k w_{ki} p_i, \quad k = 1, 2, \mathbf{K}, K \quad (3.17)$$

Bir diğer birleşim şekli ise aşamalardaki  $p$  değerlerinin sonucuna dayandırılarak Fisher'in birleşim kuralına göre birleştirilmesidir (Bauer and Kohne 1994).

$$T_k = \prod_{i=1}^k p_i, \quad k = 1, \mathbf{K}, K \quad (3.18)$$

Son olarak ise ters normal  $p$  değerlerinin lineer birleşimidir. Burada kullanılan ağırlıklandırma  $w_{ki} > 0$  sabit ya da önceki aşamalardaki verilerin bir fonksiyonu olabilir (Lehmacher and Wassmer 1999, Cui et al. 1999, Lan and DeMets 1983).

$$T_k = \sum_{i=1}^k w_{ki} \Phi^{-1}(1 - p_i), \quad k = 1, 2, \mathbf{K}, K \quad (3.19)$$

### 3.1.4 Güven Aralıklarının Belirlenmesi

$d_0 = 0$  için  $T$  test istatistiği kullanıldığında yokluk hipotezi  $H_0 : d = d_0$  olacaktır. Yokluk hipotezi altında  $T_0(d_0)$  fonksiyonu  $T$ 'nin bekleneni ve  $T_0(0) = 0$  olmak üzere aşağıdaki test istatistiği kullanılır.

$$\tilde{T} = T - T_0(d_0) \quad (3.20)$$

$100(1-\alpha)\%$  güven aralığının tüm  $d_0$ 'ları içermesi durumunda  $H_0$  hipotezi reddedilemeyecektir.  $k$ . aşama için alt ve üst sınırlar  $\tilde{T} = a_k$  tarafından bulunur.  $d = 0$  olması durumunda  $T$ ,  $d = d_0$  olması durumunda da  $\tilde{T}$ 'nin aynı dağılıma sahip oldukları varsayımı ile aynı durdurma sınırı  $a_k$  kullanılabilir (Chang 2008).

$$T - T_0(d_0) = \pm a_k \quad (3.21)$$

$d_0$ 'ın güven sınırları aşağıdaki gibi bulunur:

$$d_0 = T_0^{-1}(\hat{T} \mathbf{m} a_k) \quad (3.22)$$

Eğer aşamalar için sıralı  $p$  değeri kullanılırsa yukarıdaki güven sınırları deneme  $k$ . aşamada durdurmuş ise  $(1 - \sum_{i=1}^k p_i)\%$  şeklinde olacaktır.  $\sum_{i=1}^K w_{ki}^2 = 1$  için uyarlamalı tasarım test istatistiği aşağıdaki gibi olur:

$$T = \sum_{i=1}^k w_{ki} \frac{d_i}{S} \sqrt{\frac{n_i}{2}} \quad (3.23)$$

$$T_0(d_0) = \sum_{i=1}^k w_{ki} \frac{d_0}{S} \sqrt{\frac{n_i}{2}} \quad (3.24)$$

Buradan da  $(1 - \sum_{i=1}^k p_i)\%$  güven sınırları aşağıdaki gibi bulunur.

$$d_0 = \frac{\sum_{i=1}^k w_{ki} \frac{d_i}{s} \sqrt{\frac{n_i}{2}} \mathbf{m} a_k}{\sum_{i=1}^k w_{ki} \frac{1}{s} \sqrt{\frac{n_i}{2}}} \quad (3.25)$$

### 3.2 Uyarlamalı Tasarım Yöntemleri

Uyarlamalı tasarımlarla ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde bu konuda pek çok yöntem geliştirildiği görülecektir. Bu yöntemler daha çok  $p$  değerlerinin çeşitli şekillerde birleştirilmesine dayandırılan yöntemlerdir. Aşamalara ait  $p$  değerleri, her bir aşamadaki alt örnekleme dayandırılarak belirlenir. Bu  $p$  değerleri birbirlerinden bağımsızdırlar ve düzgün dağılım  $[0,1]$  gösterirler. Bu bölümde literatürde sıkça üzerinde durulan  $p$  değerlerinin direkt birleşimine dayandırılan yöntem ve ters normal  $p$  değerleri yöntemi üzerinde durulacak, yöntemlerin içeriği ve özellikleri incelenecektir.

#### 3.2.1 $p$ Değerlerinin Direkt Birleşimi Yöntemi

Uyarlamalı tasarım yöntemlerinden  $p$  değerlerinin direkt birleşimi yöntemi, farklı test istatistiklerinin aşamalarından elde edilen  $p$  değerlerinin direkt birleşimini konu alan bir yöntemdir. Bu yöntemde  $p$  değerleri çeşitli şekillerde birleştirilebilmektedir. Birleşim şekilleri; özel  $p$  değerlerine dayandırılan yöntem,  $p$  değerleri toplamına dayandırılan yöntem ve  $p$  değerlerinin sonucuna dayandırılan yöntem şeklinde sıralanabilir.

### 3.2.1.1 Özel $p$ Değerlerine Dayandırılan Yöntem

$p_k$ , denemenin  $k$ . aşamasından elde edilen  $p$  değerini göstermek üzere test istatistiği aşağıdaki gibi olacaktır.

$$T_k = p_k \quad (3.26)$$

Uyarlamalı tasarım teorisi kapsamında daha önce bahsedilen bilgiler ışığında bir  $a$  test düzeyi gerekmektedir.

$$a = \sum_{k=1}^K a_k \prod_{i=1}^{k-1} (b_i - a_i) \quad (3.27)$$

(3.27) eşitliği kullanılarak durdurma sınırları  $(a_i, b_i)$  belirlenebilir (Chang 2008). İki aşamalı bir deneme için yukarıdaki eşitlik düzenlenirse (3.28)'deki gibi olacaktır.

$$a = a_1 + a_2(b_1 - a_1) \quad (3.28)$$

Ayarlanmış  $p$  değerleri formülü yardımıyla aşamaya ait sıralı  $p$  değeri (3.29)'daki gibidir.

$$p(t; k) = \begin{cases} t & , \quad k = 1 \\ a_1 + t(b_1 - a_1) & , \quad k = 2 \end{cases} \quad (3.29)$$

Bu yöntem uygulananın kolay olması bakımından oldukça kullanışlıdır ve farklı yöntemlerin karşılaştırılmasında bir temel dayanak oluşturur.

### 3.2.1.2 $p$ Değerlerinin Toplamına Dayandırılan Yöntem

Chang (2007) tarafından ortaya konulan bu yöntemdeki test istatistiği,

$$T_k = \sum_{i=1}^k p_i, \quad k = 1, \mathbf{K} \mathbf{K} \quad (3.30)$$

şeklinde ifade edilmektedir. İki aşamalı bir plan için birinci ve ikinci aşamada  $a$  'nın harcanması;

$$p_1 = \int_0^{a_1} dt_1 = a_1 \quad (3.31)$$

$$p_2 = \begin{cases} \int_{a_1}^{b_1} \int_{t_1}^{a_2} dt_2 dt_1, & b_1 \leq a_2 \\ \int_{a_1}^{a_2} \int_{t_1}^{a_2} dt_2 dt_1, & b_1 > a_2 \end{cases} \quad (3.32)$$

şeklinde.  $a$  'nın harcanmasını gösteren (3.31), (3.32) eşitlikleri ve 1.Tip hata oranını gösteren (3.13)'den yola çıkılarak aşağıdaki gösterim ile durdurma sınırları belirlenebilecektir.

$$a = \begin{cases} a_1 + a_2(b_1 - a_1) - \frac{1}{2}(b_1^2 - a_1^2), & b_1 < a_2 \\ a_1 + \frac{1}{2}(a_2 - a_1)^2, & b_1 \geq a_2 \end{cases} \quad (3.33)$$

$a$ ,  $a_1$  ve  $b_1$  verildiğinde durdurma sınırlarını hesaplarken (3.33),  $a_2$  için çözümlenmelidir. Yine bu yöntemde aşamaya ait sıralı  $p$  değerinin belirlenmesi; eğer deneme 1. aşamada durursa  $a_1$  ve  $t$  (3.31)'de yerine yazılarak, deneme ikinci aşamada durursa  $a_2$  ve  $t$ 'nin (3.32)'de yerlerine yazılması ile gerçekleştirilecektir (Chang 2008).

$$p(t;k) = \begin{cases} t & , k=1 \\ a_1 + t(b_1 - a_1) - \frac{1}{2}(b_1^2 - a_1^2), & k=2 \text{ ve } b_1 < a_2 \\ a_1 + \frac{1}{2}(t - a_1)^2 & , k=2 \text{ ve } b_1 \geq a_2 \end{cases} \quad (3.34)$$

### 3.2.1.3 $p$ Değerlerinin Sonucuna Dayandırılan Yöntem

Bu yöntemde test istatistiği alt örneklerdeki  $p$  değerlerinin sonucuna dayandırılmaktadır. İki aşamadan oluşan bir deneme için test istatistiğinin gösterimi aşağıdaki gibi olacaktır.

$$T_k = \prod_{i=1}^k p_i, \quad k=1,2 \quad (3.35)$$

Her iki aşama için  $\alpha'$ 'nın harcanması (3.36) ve (3.37) gibi olur.

$$p_1 = \int_0^{a_1} dt_1 = a_1 \quad (3.36)$$

$$p_2 = \int_{a_1}^{b_1} \int_0^{a_2} \frac{1}{t_1} dt_2 dt_1 \quad (3.37)$$

Durdurma sınırları belirlenirken

$$a = a_1 + a_2 \ln \frac{b_1}{a_1}, \quad a_1 < b_1 \leq 1 \quad (3.38)$$

kullanılacaktır. Deneme 1. aşamada durursa  $t = p_1$ , ikinci aşamada durursa  $t = p_1 p_2$  şeklinde alınarak aşamaya ait sıralı  $p$  değeri (3.39) ile belirlenir.



$$p(t;k) = \begin{cases} t & , k = 1 \\ a_1 + t \ln \frac{b_1}{a_1} & , k = 2 \end{cases} \quad (3.39)$$

Özel  $p$  değerlerine dayandırılan yöntemde erken etkin sonuç elde edilmediğinde sınırların sonraki aşamalar için durdurma sınırları olarak kullanılması, bu yöntemin klasik plandan farklılık göstermesine sebep olmaktadır. Ayrıca bu yöntemi diğer iki yöntem ve başka yöntemlerle karşılaştırarak farklı aşamalardan birleştirilen veriler ile ne kadar etkinlik kazanıldığı belirlenebilir.

### 3.2.2 Ters Normal $p$ Değerleri Yöntemi

Ters normal  $p$  değerleri yönteminde  $k$ . aşamadaki test istatistiği  $T_k$  ağırlıklandırılmış ters normal  $p$  değerlerinin lineer birleşimidir. Buradaki ağırlıklandırma sabit ya da bilgi zamanının bir fonksiyonu olabilir (Chang 2008). Ters normal  $p$  değerleri yöntemini kendi içerisinde  $Z$  skorlarının lineer birleşimi, Lehmacher-Wassmer yöntemi ve Cui-Hung-Wang yöntemi şeklinde incelemek mümkündür.

#### 3.2.2.1 Z Skorlarının Lineer Birleşimi Yöntemi

$z_k$ ,  $k$ . aşamaya ait normal test istatistiği olmak üzere bir grup ardışık planda test istatistiği aşağıdaki gibi olacaktır.

$$T_k^* = \sum_{i=1}^k w_{ki} z_i \quad (3.40)$$

Burada ağırlıklandırmalar  $\sum_{i=1}^k w_{ki}^2 = 1$  olacaktır. Ayrıca ağırlıklandırmalar bilgi zamanı ya da örnek büyüklüğü bölümünün bir fonksiyonu olabilirler. (3.40) eşitliğindeki ağırlıklandırma sabit ise  $T_k^*$  normal dağılıma sahip olur, eğer bilgi zamanının bir

fonksiyonu ise  $T_k^*$  Brownian<sup>1</sup> süreci formunda olur. Buradaki sabit ağırlıklandırma ara analizlerin zamanlarında ve toplam örneklem büyüklüğünde değişime izin verir. Fonksiyonel ağırlıklandırmalar ise yine ara analizlerin zamanlarının ve analiz sayısının değişimine izin verirler. (3.40)'da  $\Phi$  standart normal dağılımın birikimli yoğunluk fonksiyonu olmak üzere  $T_k = 1 - \Phi(T_k^*)$  dönüşümü yapılırsa

$$T_k = 1 - \Phi\left(\sum_{i=1}^k w_{ki} z_i\right) \quad (3.41)$$

eşitliği elde edilir. (3.41)'deki eşitlik elde edilir. Bu yöntemde güç ve durdurma sınırları yalnızca nümerik integrasyon ya da simülasyon ile hesaplanabilmektedir (Chang 2007).

### 3.2.2.2 Lehmacher - Wassmer Yöntemi

Lehmacher ve Wassmer (1999) çalışmalarında  $z$  skorlarının lineer birleşimi yöntemini geliştirerek, aşamalardaki bağımsız  $p$  değerlerini ters normal yöntemle birleştirerek  $k$ . aşama için test istatistiğini

$$T_k^* = \sum_{i=1}^k w_{ki} \Phi^{-1}(1 - p_i) \quad (3.42)$$

şeklinde ifade etmişlerdir. Buradaki ağırlıklandırmalar  $\sum_{i=1}^k w_{ki}^2 = 1$  özelliğine sahiptirler ve  $\Phi^{-1}$ ,  $\Phi$ 'nin ters fonksiyonunu ifade etmektedir. Rasgele değişkenler  $z_i = \Phi^{-1}(1 - p_i)$  ve  $T_k^*$  standart normal dağılıma sahiptirler. Bu yöntemde ağırlıklandırmalar eşit ve  $w_{ki} = \frac{1}{\sqrt{k}}$  şeklindedir. Yine dönüşüm yapılarak,

$$T_k = 1 - \Phi^{-1}\left(\sum_{i=1}^k w_{ki} \Phi^{-1}(1 - p_i)\right) \quad (3.43)$$

---

<sup>1</sup> Sıvı ve gazların kendi termal enerjileriyle oluşturdukları hareket Brownian sürecinin bir örneğidir.

elde edilir. (3.43) test istatistiğinin kullanılması durumunda zamanlama ya da örneklem büyüklüğü düzenlemesine bakmaksızın klasik grup ardışık sınırları geçerli olacaktır (Chang 2007).

### 3.2.2.3 Cui-Hung-Wang Yöntemi

Cui, Hung ve Wang (1999) tarafından geliştirilen bu uyarlamalı tasarım yöntemi ara analizlerin kör olmayan sonuçlarına dayandırılarak örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanmasına izin verir (Chang 2007). Grup ardışık denemede iki grup bir ara analizde karşılaştırıldığında;

$$T_2^* = w_1 z_1 + w_2 z_2 \quad (3.44)$$

olur.  $n_1$  ve  $n_2$  orijinal örneklem büyüklükleri olmak üzere ağırlıklandırmalar

$w_i = \sqrt{\frac{n_i}{n_1 + n_2}}$  dir.  $w_i$  ağırlıklandırmalar herhangi bir pozitif değer almakta ve

$w_1^2 + w_2^2 = 1$  olmaktadır. Kullanılan ağırlıklandırmalar herhangi bir değişiklik yapılmış olan örneklem büyüklüğüne değil, orijinal örneklem büyüklüğüne bağlıdır. Örneklem büyüklüğünde bir değişiklik olmadığı sürece test istatistiği klasik grup ardışık plandaki gibi olacaktır. Bu yöntem kullanıldığında ikinci aşama için yeni örneklem büyüklüğü

$$n_2^* = \left( \frac{d}{\hat{d}_1} \right)^2 (n_1 + n_2) - n_1 \quad (3.45)$$

şeklinde hesaplanır.  $d$  birinci aşama için tahmin edilen muamele farklılığını,  $\hat{d}$  ise birinci aşama için gözlenen farklılığı ifade etmektedir. Ayrıca bu yöntemdeki durdurma sınırları klasik grup ardışık planıyla aynıdır (Chang 2007).

### 3.3 Uyarlamalı Tasarımların Avantaj ve Dezavantajları

Uyarlamalı tasarım yöntemleri klinik araştırma ve geliştirme çalışmalarında, tıbbi uygulamaların rahatlıkla gerçekleştirilebilmesinde ve inceleme altındaki test muamelesinin hem etkinliğini hem de güvenilirliğini etik açıdan ortaya koymada kullanılan önemli bir yöntemdir. Uyarlamalı tasarımlar klinik çalışmalarda sağladığı esnekliğin yanında özellikle denemelerin erken ve geç aşamalarında etkinlik göstermesinden dolayı araştırmacılar için ilgi çekici olmuştur (Chow and Chang 2007). Ayrıca çalışmada etkin veya kötü bir sonuç gözlemlendiğinde, çalışmanın erken durdurulması ile zaman ve maliyet açısından avantajlı olmaktadır.

Herhangi bir çalışmada uyarlama yapılırken çalışmacı her türlü durumu göz önünde bulundurmalı ve adaptasyonu titizlikle gerçekleştirmelidir. Uyarlamalı tasarımlar ile araştırmacı çalışmadaki verileri gözlemleyerek denemeyi yeniden planlama şansına sahip olur. Daha öncede değinildiği gibi çalışmanın erken aşamalarında elde edilen sonuçlar çalışmanın devamına ışık tutacaktır. Çalışmalarda 1. Tip hata olasılığının korunabilmesi de diğer bir avantajdır. 1. Tip hata olasılığının korunması ile yapılan çalışmaya duyulan güven fazla olacaktır. (Chow and Chang 2008).

Uyarlamalı tasarımlar sağkalım analizi çalışmalarında da önemli bir yere sahiptir. Sağkalım analizi planlarında problem genel test istatistiğinden doğmaktadır. Bu test istatistiği başlangıçtaki ardışık aşamalarda risk altında bulunan hasta bilgilerini kullanır. Fakat dikkate alınan aşamadan önce herhangi bir ölüm gerçekleşmeyebilir. Grup ardışık test planlarında olduğu gibi ölüm artışları stokastik bağımsız olsa bile, parçalı aşamalardan elde edilen test istatistiği stokastik olarak bağımsız olmayacaktır. (Wassmer and Eisebitt 2007). Uyarlamalı tasarımla bu stokastik bağımsızlık sağlanmaktadır.

Uyarlamalı tasarımın avantajlarının yanında dezavantajları da bulunmaktadır. Denemeler ya da istatistiksel prosedürlerle yapılan uyarlamalarla mevcut hasta popülasyonu ile hedef hasta popülasyonu arasında temel farklılıklar olabilir. (Chow and Chang 2007). Çalışma devam ederken denemede ya da istatistiksel prosedürde yapılan temel bir uyarlama tamamen farklı bir deneme içerisinde sonuçlanabilir (Chow and Chang 2008). Tıbbi soruların bulunduğu deneme ile cevapların elde edileceği adres

farklı olabilir. Ayrıca gözlenen klinik sonuçlar tekrar üretilebilir olmayabilir. Yani ilk yapılan denemede ya da adımda pozitif sonuç gözlemlenirken sonraki deneme ya da adımda pozitif sonuç elde edilemeyebilir. Ayrıca konunun uygulamalarının gerçekleştirilebileceği yaygın bir bilgisayar programının bulunmaması da diğer bir dezavantajdır.

### 3.4 Uyarlamalı Tasarım Türleri

Son yıllarda uyarlamalı tasarım yöntemlerinin klinik araştırma ve geliştirme çalışmalarında kullanımı esneklik ve etkinlik açısından oldukça popüler olmuştur. Uyarlamalı tasarımlarda en önemli konulardan biri uyarlamadır. “Uyarlama” klinik çalışmanın gidişatı boyunca, deneme prosedürü ya da istatistiksel prosedürleri üzerinde yapılan değişikliği ifade eder. **Deneme prosedürü**; uygunluk kriterleri, çalışma dozu, muamele süreci, çalışmanın bitiş noktaları ve klinik cevapları içerirken, **istatistiksel prosedür**; rasgeleliği, çalışma planını, çalışma hipotezlerini, örneklem büyüklüğünü, veri izleme ve ara analizleri, istatistiksel analiz planını ve veri analiz yöntemlerini ihtiva etmektedir. Uyarlamalı tasarımlar, uyarlamaların uygulamalarına dayalı olarak 3 gruba ayrılabilirler. Bunlar; ileriye dönük durumlar için (prospective), çalışma esnasında (concurrent) ve geriye dönük durumlar içindir (retrospective) (Chow and Chang 2008). İleriye dönük durumlarda yapılabilecek uyarlamalar ara analizlerde, çalışmanın güvenilir, etkin ya da etkin olmayan sonuçlara göre erken durdurulmasında ve örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması konularında uygulanmaktadır. Çalışma devam ederken doz miktarı ve muamele sürecinde uyarlama yapılabilmektedir. Geriye dönük uyarlama çalışmanın bitiş noktası gibi konular üzerine uygulanabilmektedir. Uyarlamalı tasarım türleri; uyarlamalı rasgelelik tasarımı, uyarlamalı hipotez tasarımı, uyarlamalı muamele değiştirme tasarımı, uyarlamalı grup ardışık tasarım, örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması, uyarlamalı doz-artış tasarımı şeklindedir. Bunlardan örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması adaptasyonuna 3.4.1’de ayrıntılı olarak değinilecektir.

**Uyarlamalı Rasgelelik Tasarımı:** Uyarlamalı rasgelelik tasarımı, başarı olasılığını yükseltmek amacıyla muamelelerden belirlenen çeşitli ve eşit olmayan olasılıklara

dayandırılan rasgelelik programında değişikliğe izin veren bir plandır. Rasgelelik prosedürü yalnızca klinik deneme için seçilen konunun çalışma altındaki hedef hasta popülasyonunun bir örneği olmasını sağlamayıp aynı zamanda araştırmadaki test muamelesinin etkinlik ve güvenilirliğine dair tarafsız ve açık değerlendirme öngörür (Chow and Chang 2007). Kısaca uyarlamalı rasgelelik tasarımı ile mevcut hastaların hangi gruba dahil edilecekleri rasgelelik yöntemlerine göre belirlenir. Burada amaç hangi hastanın hangi grupta yer alacağına rasgele olarak tarafsız ve güvenilir bir şekilde karar vermektir. Uyarlamalı rasgelelik prosedürü uygulamaya yönelik olarak muamele-uyarlamalı rasgelelik, covariate-uyarlamalı rasgelelik ve cevap-uyarlamalı rasgelelik şeklindedir.

***Uyarlamalı Hipotez Tasarımı:*** Uyarlamalı hipotez tasarımı ara analizlerin sonuçlarına dayandırılan hipotezlerde değişikliğe izin verir. Devam eden bir klinik çalışmada hipotezlerde yapılacak bir değişiklik, önceden seçilmiş örneklem büyüklüğünde hipotezlerin test edilmesi için toplanan veriler istatistiksel güç üzerinde etkilidir. Örneğin bir grubun diğerinden üstün olduğunu test eden bir hipotez tam aksi şekline dönüştürülerek çalışma yapılabilir.

***Uyarlamalı Muamele Değiştirme Tasarımı:*** Etkin olmayan ya da güvenli muamele ipuçları elde edilmesi durumunda araştırmacıya hastaları bir muameleden diğerine geçirmesine izin veren tasarımıdır. Uygulamada hastaların % 80'inden fazlasının bir muameleden diğerine geçmesi pek yaygın değildir. Klinik çalışmalar daha çok kanser, HIV gibi rahatsızlıkların görüldüğü hastalar üzerinde gerçekleştirildiği için sağkalım süreleri önemlidir. Çalışmada böyle bir uyarlamanın gerçekleştirilmesi sağkalım eğrileri üzerinde etki yaratacaktır. Bu nedenle araştırmacı hastaları gözlemleyerek sağkalım sürelerinin daha uzun olabileceği muameleye hastayı yönlendirebilmektedir (Chang 2008).

***Uyarlamalı Grup Ardışık Tasarım:*** Grup ardışık prosedür ara analizler için hangi muamelenin daha iyi olduğuna karar verme konusunda hipotezlerin testini içerir. Ancak kanser ilaçları gibi çok yeni muameleler üzerinde yapılan çalışmalar oldukça pahalı ve risklidir. Bu sebepten dolayı bu yeni muameleden sağlanan faydanın derecesi minimum klinik anlamlılık koşulunu geçse bile, daha sonra tasarlanan tıbbi koşullara göre olan

muamele için düşünülebilir. Bir uyarlamalı grup ardışık tasarım; ara analizlerin sonuçlarına dayandırılarak yapılan uyarlama ile güvenilir, kötü ya da etkin sonuç gözlenmesi durumlarına göre denemenin erken sonlandırılmasına izin verir (Chow and Chang 2008). Eğer hedef hasta popülasyonunda uyarlamalar yüzünden bir değişiklik mevcut ise grup ardışık planlar için standart yöntemler uygun olmayabilir ve 1. Tip hata olasılığının kontrolü mümkün olmayabilir, bu sebeple uyarlamalı grup ardışık tasarımı kullanılır.

***Uyarlamalı Doz-Artış Tasarımı:*** Bu uyarlamalı tasarım türü, daha az hastanın riske maruz kalmasına ve daha fazla hastanın etkin doz seviyesinde tedavi olmasını sağlar. Klinik çalışmalarda doz cevabı çalışmalarında güvenilirlik ve etkinlik için biyolojik yanıtlar aranır. Bu çalışmalar ilacın etkisi konusunda ipuçları olup olmadığı, en uygun dozun ne olduğu konularına cevap aramaktadır. Örneğin; bir toksik doz çalışmasında amaç maksimum tolerans dozunu belirlemektir. Bu çalışmalarda “3 + 3” adı verilen geleneksel artış kuralları (TER) kullanılmaktadır. Hastalar çalışmaya üçerli gruplar halinde dahil edilmekte ve doz zehir limiti (DLT) gözleninceye kadar bu durum devam ettirilmektedir. Altı hasta değerlendirildikten sonra ise çalışmanın bu doz seviyesinde ya da doz seviyesinin artışı ile durdurulup durdurulamayacağı konusunda belirlemeler yapılır (Chow and Chang 2007).

### **3.4.1 Uyarlamalı Tasarımlarda Örneklem Büyüklüğünün Yeniden Hesaplanması**

Örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması tüm mümkün olan uyarlama tipleri içerisinde en çok ilgi çekenidir. Burada esas amaç varyansın daha önceki durumlarda belirlenememesi halinde, yeniden planlama gücünü korumaktır (Bauer and Brannath, 2004). Ara analizlerde gözlemlenen verilere dayandırılarak örneklem büyüklüğü yeniden hesaplanır. Örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanmasında önceki aşamadaki her türlü bilgi kullanılarak, sonraki aşamanın örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilir. Bu yöntemlerde kullanılan formüller analizin türüne göre farklılık göstermektedir. Burada yer alan gösterimler sağkalım analizi çalışmaları için geçerlidir. Belirli bir güç altında sonraki aşamanın örnek büyüklüğü yeniden hesaplaması (3.46)'daki gibi olur.

$$d_k - d_{k-1} = \frac{(1+r)^2}{r} \left( \frac{\left( \left( \sum_{\tilde{k}=1}^k w_{\tilde{k}}^2 \right)^{1/2} u_k - \sum_{\tilde{k}=1}^{k-1} w_{\tilde{k}} z_{\tilde{k}} \right) : w_k + \Phi^{-1}(1 - b_k)}{\ln(w_1)} \right)^2 \quad (3.46)$$

(3.46)'da  $r$  dağılım oranını ( $n_1/n_2$ ),  $1 - b_k$  koşullu gücü,  $d_k - d_{k-1}$  ilave edilecek olay sayısını,  $u_k$  bir önceki aşamanın kritik değerini,  $w_k$  bilgi oranı ( $t_k$ ) yerine kullanılan özel bir ağırlıklandırmayı ve  $w_1$  hazard oranını göstermektedir (Wassmer 2006).

### 3.5 Grup Ardışık Planlar ile Uyarlamalı Tasarımların Karşılaştırılması

Grup ardışık planlarında tekrarlı anlamlılık testleri, önceden tanımlanmış zaman noktalarındaki birikimli verilere, çoklu testler için düzenlenmiş kritik sınırlar ile uygulanmaktadır. Bauer ve Köhne (1994) ileri sürdükleri uyarlamalı tasarımdaki istatistiksel testler çalışmanın her bir aşamasında verilere ayrı ayrı uygulanır ve sonuçtaki  $p$  değerleri Fisher'ın birleşim kuralı gibi bir kurala göre birleştirilir, bu birleştirmenin amacı  $p$  değerlerinin stokastik bağımsızlığını kullanmaktır (Müler and Scäfer 2001). Buna alternatif olarak çalışmanın farklı aşamalarından elde edilen bağımsız test istatistikleri doğrudan birleştirilebilirler (Proschan and Hunsberger 1995).

Grup ardışık testlerde kritik sınırların mümkün olan seçimleri için bir süreç vardır. Grup ardışık testler bir çalışmanın planlamasında, klinik durumlar ve özel araştırma problemleri için çok uygun olabilmektedir. Araştırmacı literatürde yer alan farklı sayıda planın dışında bir plan seçebilir ya da basit sayısal birleştirme metodunu kullanarak özel çalışma gereksinimlerine göre kendi sınırlarını düzenleyebilir (Müler and Scäfer 2001).

Uyarlamalı tasarımın avantajı deney koşullarına göre uyarlamaya izin veren esnekliğidir. Örneğin; örneklem büyüklüğünün, test istatistiği ya da sonuç değişkeninin muamele etki ölçümünde kullanılabilir olması verilebilir (Müler and Scäfer 2001). Diğer yandan grup ardışık planlar çalışmaya devam edildiği sürece verilerde değişikliklere esneklik göstermezler. Ayrıca uyarlamalı tasarım yöntemi, klinik bir çalışmanın belli bir aşamasında güç ya da koşullu güç üzerinde değişiklik yapma imkanı



sağladığından, son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Jennison and Turnbull 2006).

Uyarlamalı tasarımlar ara analizlerden elde edilen tam bilgiye dayandırarak denemenin yeniden planlanmasına olanak sağlaması bakımından grup ardışık planlardan farklılık göstermektedir (Bauer and Brannath 2004) .

Uyarlamalı tasarımın klasik grup ardışık plan üzerindeki en önemli avantajı, örneklem ölçümünün büyütülmesinde, çalışma sürecinde ya da genel anlamda mümkün olan en erken sonlandırmaya esneklik göstermesidir. Ancak uyarlamalı tasarımla ilgili ilk yapılan çalışmaların pek çoğunda hızlı sonuç alınmasıyla ilgilenilmiştir. Hastaların çalışmaya aşamalı olarak girişi ve sağkalım zamanlarının sansürlü olmasından dolayı, sağkalım verileri için ardışık yöntemler hızlı sonuç alınmasına göre önemli ölçüde karmaşıktı (Li et al. 2005).

Jennison ve Turnbull (2003, 2004), Tsiatis ve Mehta (2003) çalışmalarında uyarlamalı ve grup ardışık yaklaşımlarını teorik açıdan karşılaştırmışlardır. Tsiatis ve Mehta, herhangi bir uyarlamalı tasarım için aynı beklenen örneklem büyüklüğüne sahip daha güçlü bir grup ardışık plan bulunabileceğini göstermişlerdir. Ancak grup ardışık planlar, uyarlamalı tasarımlara göre daha fazla ara analiz gerektirmektedir. Jennison ve Turnbull (2004), optimum uyarlamalı tasarımların aynı sayıda ara analiz ile grup ardışık planlardan daha güçlü olabileceğini göstermişlerdir. Ancak bu avantaj çok düşük ve optimum planların hesaplamalarının oldukça sıkıntılı olduğu görülmüştür. Hem Jennison ve Turnbull, hem de Tsiatis ve Mehta uyarlamalı tasarım yaklaşımının esnekliğini onaylamışlardır (Kelly et al. 2005).

Literatürdeki çalışmalar göstermektedir ki, uyarlamalı tasarımın grup ardışık plana bir alternatif olduğu düşünülmemelidir. Daha çok grup ardışık yaklaşımına değer katan ve devamı şeklinde olduğu düşünülebilir (Mehta 2005). Bu yöntemin teorisinde grup ardışık plan genel anlamda konuya ışık tutmaktadır. Bu tür çalışmalarda plan sıklıkla ilk aşamada doğru olmaz. Uyarlamalı tasarım ile çalışmadaki verilere bakılarak çalışmada değişiklik yapılabilir. Uyarlamalı tasarım denemenin gücünü artırır ve 1. Tip hata olasılığının korunmasını sağlar (Mehta 2005). Uyarlamalı tasarımların çalışmaya

esneklik sağlanması, araştırmacıya zaman ve maliyet açısından kazanç sağlanması gibi konular bakımından üstünlüğe sahip olduğu söylenebilir.

### 3.6 Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Uyarlamalı Tasarımlarla Hesaplanması

Sağkalım analizi çalışmalarında örneklem büyüklüğünün hesaplanması ve bu sayıdan kaç birimin ölmesi gerektiği önemli bir sorundur. Bir klinik denemenin planlanmasındaki en önemli konu ise istenilen gücü elde etmek için gerekli olan örneklem büyüklüğünü hesaplamaktır (Wassmer and Eisebitt 2007). Uyarlamalı tasarımlarla gerekli olan ölü sayısının hesaplanmasında iki yöntem kullanılmaktadır.

Ø Freedman formülü

Ø Schoenfeld formülü

Örneklem hesabı için yapılan bu çalışmalar, örneklem büyüklüğünü ve gereken ölü sayısını belirleyerek çalışmanın ana hatlarının oluşturulması konusunda çalışmacıya bir taslak sağlar. Ölü sayılarının hesaplanması konusunda kullanılan Freedman formülü

$$d = \frac{(\Phi^{-1}(1-a/2) + \Phi^{-1}(1-b))^2}{r/(1+r)^2 (\ln(v_1))^2} \quad (3.47)$$

biçimindedir. Formülde  $\Phi^{-1}(\cdot)$  ters birikimli standart normal dağılım fonksiyonunu,  $a/2$  anlamlılık düzeyini,  $1-b$  gücü,  $r$  örneklem dağılım oranını ( $n_2/n_1$ ) ve  $v_1$  beklenen hazard oranını ifade etmektedir. Schoenfeld formülünde de yine aynı parametreler kullanılarak ölü sayısı,

$$d = \frac{(\Phi^{-1}(1-a/2) + \Phi^{-1}(1-b))^2 (1+r v_1)^2}{r(1-v_1)^2} \quad (3.48)$$

şeklinde hesaplanabilmektedir. Bu formüllerle yapılan hesaplamalarda ölü sayıları farklı bulunacaktır. İki formül arasındaki temel farklılık, dengeli tasarımlarda Schoenfeld formülü ile daha az ölü sayısı çalışma için gerekli görülecektir.

Toplam örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde  $y$  iki muamele grubundaki bir ölümün birleşik olasılığına gerek duyulacaktır.  $p_1$  birinci hasta grubu için ölüm oranını,  $p_2$  ikinci hasta grubu için ölüm oranlarını göstermek üzere (3.49)'deki formül ile  $y$  hesaplanacaktır.

$$y = \frac{p_1 + rp_2}{1+r} \quad (3.49)$$

$y$  değeri bir sonraki aşama olan birinci grubun ölü sayısını belirleyen formülde yerine yazılır. İkinci grubun ölü sayısı ise birinci gruptan elde ettiğimiz sayının örneklem dağılım oranı ile çarpımından bulunur ( $n_2 = rn_1$ ). Birinci grup için örneklem büyüklüğü,

$$n_1 = \frac{(\Phi^{-1}(1-a/2) + \Phi^{-1}(1-b))^2}{yr(1+r)(\ln(v_1))^2} \quad (3.50)$$

ile hesaplanmaktadır.

## 4. UYGULAMALAR

Çalışmanın bu bölümünde konu hakkında uygulamalar yer almaktadır. İlk uygulama çalışması grup ardışık planların ve uyarlamalı tasarımların sağkalım analizi çalışmalarında harcama fonksiyonlarının güç analizleri üzerinedir. İkinci uygulama sağkalım analizi çalışmalarında uyarlamalı tasarımlar ve grup ardışık planlar ile örneklem büyüklüğünün hesaplanması yönündedir. Son uygulama da ise uyarlamalı tasarım türlerinden olan örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması gerçekleştirilmiştir.

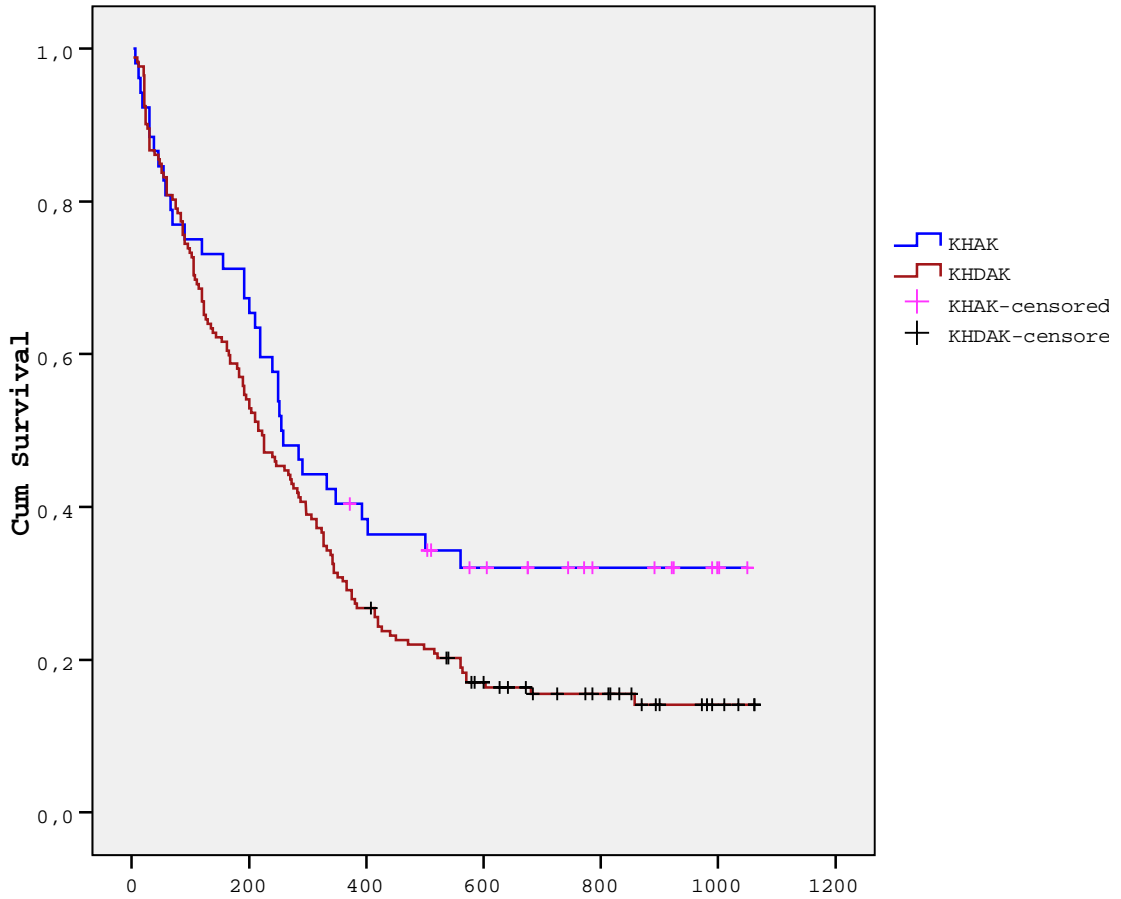
### 4.1 Grup Ardışık Test Yöntemlerinin Sağkalım Analizinde Uygulanması ve Harcama Fonksiyonlarının Güç Analizinin Uyarlamalı Tasarımlar ve Grup Ardışık Planlar İçin Karşılaştırılması

Grup ardışık test yöntemlerinin sağkalım analizinde uygulaması için Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesine 1 Ocak 2001 - 31 Aralık 2002 tarihleri arasında tedavi için gelen 224 akciğer kanseri tanısı olan hasta prospektif olarak araştırıldı (Demirhan ve Bacanlı 2005). Çalışmada kullanılan veriler sağdan sansürlü verilerdir. Hastalar KHAK (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) ve KHDAK (Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri) olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır (Terzi ve ark. 2005). 52 tane KHAK ve 172 tanede KHDAK olan toplam 224 akciğer kanseri hastası, sağkalım süreleri bakımından hangisinin daha çok yaşam sürdürdüğünü belirlemek için ardışık olarak incelendi. Toplam izlenme süresi 1060 gün olup, 4 adımda her 265 gün için hastalar ardışık olarak ayrı ayrı analiz edildi. Burada amaç 1060 günü beklemeden her 265 günde bir iki akciğer kanseri olan hastaları sağkalım süreleri bakımından karşılaştırmak ve daha erken sürede hangi kanser türünün sağkalım süresinin daha uzun olduğuna karar vermektir. İki hasta grubuna ait özet istatistikler Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 İki Hasta Grubuna Ait Özet İstatistikler

	Sansürlü	Ölü	Toplam	Ortanca
<b>KHAK</b>	17	35	52	255
<b>KHDAK</b>	27	145	172	216
<b>TOPLAM</b>	44	180	224	

Çizelge 4.1'e göre ortanca sağkalım sürelerine bakıldığında KHAK olan hastaların sağkalım süresi 255 gün iken, KHDAK olan hastaların ortanca sağkalım süresinin ise 216 gün olduğu görülmektedir. İki akciğer grubu sağkalım analizi ile test edildiğinde Logrank testine göre sağkalım fonksiyonları arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Şekil 4.1'de iki akciğer kanseri hastalarının sağkalım eğrisi verilmiştir.



Şekil 4.1 KHAK ve KHDAK Hastalarının Sağkalım Eğrisi

Grup ardışık test yöntemleriyle 3 duruma göre çözüm yapılabilir. Durum-I de her bir adımda sabit sayıda ölüm gerçekleşene kadar beklenir ve ondan sonra diğer aşamaya geçilir. Durum-II de testin gerçekleştiği zaman aralıkları her adımda eşit alınır. Durum-III de ise rasgele belirlenen zaman aralıkları ile çözüme gidilir (Demirhan ve Bacanlı 2005).

Bu çalışmada Durum II'ye göre analiz yapılmıştır. Bu tür çalışmalarda adım sayısı en çok 5 alınmaktadır. Çalışmadaki toplam çalışma süresi 1060 gün olduğundan, uygulama için  $1060/4=265$  gün alındığında 4 adım verimiz için daha uygun bulmuştur. Her adımda (her 265. günde) muhakkak ölüm olayının gerçekleşmesi gerekmektedir. Her bir adımdaki ölüm oranları ( $t_i$ ) hesaplanarak her 265 gün için analiz sonuçları Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2 Dört Adıma Göre Analiz Sonuçları

N	$t_i$	Ölümler			Logrank
		KHAK	KHDAK	Toplam	
<b>K= 1 (265.gün)</b>	0,67	27	95	<b>122</b>	<b>p= 0,048</b>
<b>K= 2 (530.gün)</b>	0,95	34	137	171	p= 0,378
<b>K= 3 (795.gün)</b>	0,99	35	144	179	p= 0,980
<b>K= 4 (1060.gün)</b>	1,00	35	145	<b>180</b>	<b>p= 0,043</b>

Çizelge 4.2'de iki hasta grubu 4 adıma göre her 265 günde bir ayrı ayrı olarak incelendi. N=1 durumunda ilk 265 günde toplam 122 hasta ölmüştür. I. adımdaki (265. gün) ölüm olasılığı  $t_i=122/180=0,67$  bulunur. Benzer şekilde II. adımda (53. gün) 0,95, III. Adımda (795. gün) 0,99 ve IV. Adımda (1060. gün) 1,00 elde edildi.

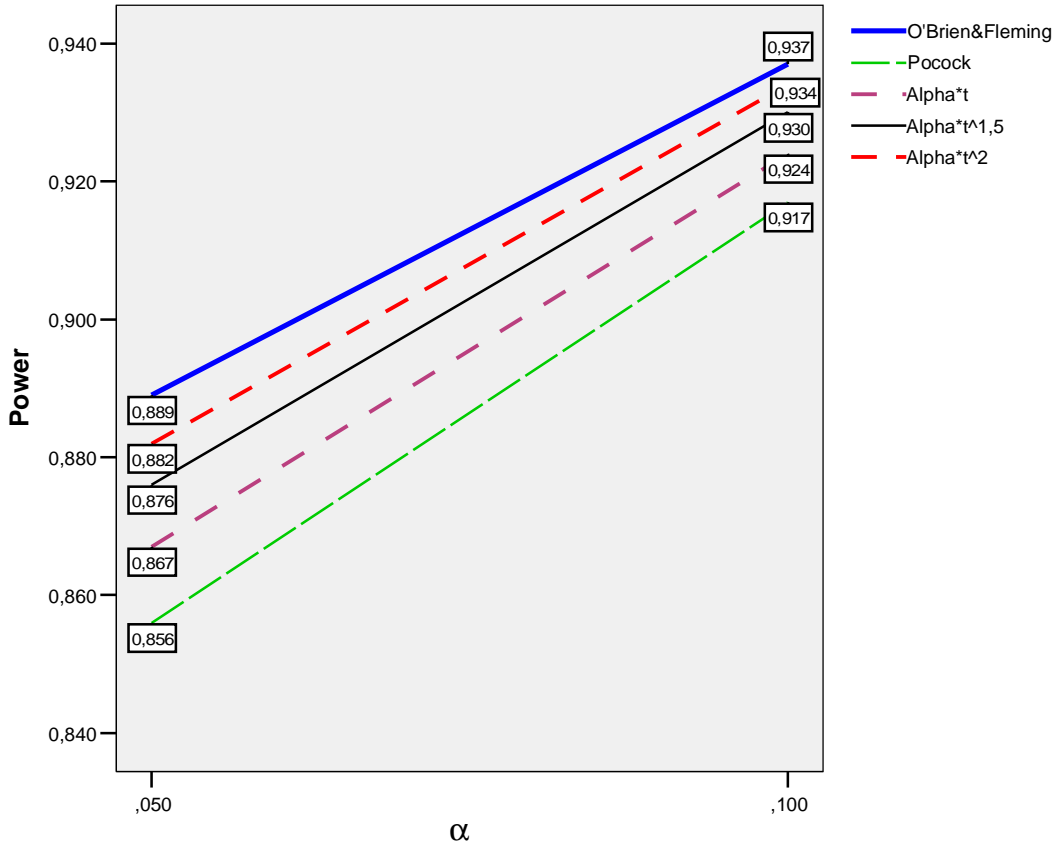
Burada grup ardışık testlerin analizi, güç analizleri ve simülasyon çalışmaları Ncss-Pass programında yapıldı. Simülasyon denemesi 1000 defa yapılmıştır.

Çizelge 4.3  $\alpha=0,05$  ve  $\alpha=0,10$  için Grup Ardışık Test Sonuçları

a	Adım	Log-rank	O'Brien& Fleming		Pocock		at		at <sup>1.5</sup>		at <sup>2</sup>	
			Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır
0,05	1	1,977	2,502	-2,502	2,072	-2,072	2,126	-2,126	2,205	-2,205	2,283	-2,283
	2	0,883	2,062	-2,062	2,264	-2,264	2,197	-2,197	2,138	-2,138	2,106	-2,106
	3	1,655	2,096	-2,096	2,381	-2,381	2,293	-2,293	2,214	-2,214	2,164	-2,164
	4	2,022	2,123	-2,123	2,427	-2,427	2,333	-2,333	2,250	-2,250	2,196	-2,196
0,10	1	<b>1,977</b>	<b>1,929</b>	-1,929	<b>1,771</b>	-1,771	<b>1,832</b>	-1,832	<b>1,920</b>	-1,920	2,006	-2,006
	2	0,883	1,758	-1,758	1,946	-1,946	1,878	-1,878	1,820	-1,820	1,790	-1,790
	3	1,655	1,802	-1,802	2,059	-2,059	1,968	-1,968	1,889	-1,889	1,839	-1,839
	4	<b>2,022</b>	<b>1,831</b>	-1,831	2,104	-2,104	<b>2,008</b>	-2,008	<b>1,923</b>	-1,923	<b>1,869</b>	-1,869

Çizelge 4.3'de farklı N değerleri için 5 harcama fonksiyonunun güç analiz sonuçlarına bakıldı. Çizelge 4.3'de  $\alpha=0,05$  ve  $\alpha=0,10$  için Logrank testi ile 5 harcama fonksiyonunun alt ve üst sınır değerleri verilmektedir.  $\alpha=0,05$  için grup ardışık test yöntemlerine göre iki grup (KHAK-KHDAK) arasında fark bulunmamaktadır. Ancak  $\alpha=0,10$  alındığında I. ve IV. adımlarda iki grup arasında fark olduğu görüldü. I. adımda O'Brien&Fleming, Pocock, at ve at<sup>1.5</sup> fonksiyonlarının üst sınır değerlerinin Logrank test istatistik değerini aştığından, I. adımda (265. günde) iki akciğer kanseri hastası arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Yine IV. adımda O'Brien&Fleming, at, at<sup>1.5</sup> ve at<sup>2</sup> fonksiyonlarının üst sınır değerlerinin Logrank test istatistik değerinden yüksek olduğu görülmektedir. Yani IV. adımda (1060. günde) iki akciğer kanseri hastası arasında anlamlı fark olduğu söylenebilir.

Çalışmada kullanılan N=224 akciğer kanseri verisi için  $\alpha=0,05$  ve  $\alpha=0,10$ 'a göre 5 harcama fonksiyonunun güç analizi sonuçları Şekil 4.2'de görülmektedir.

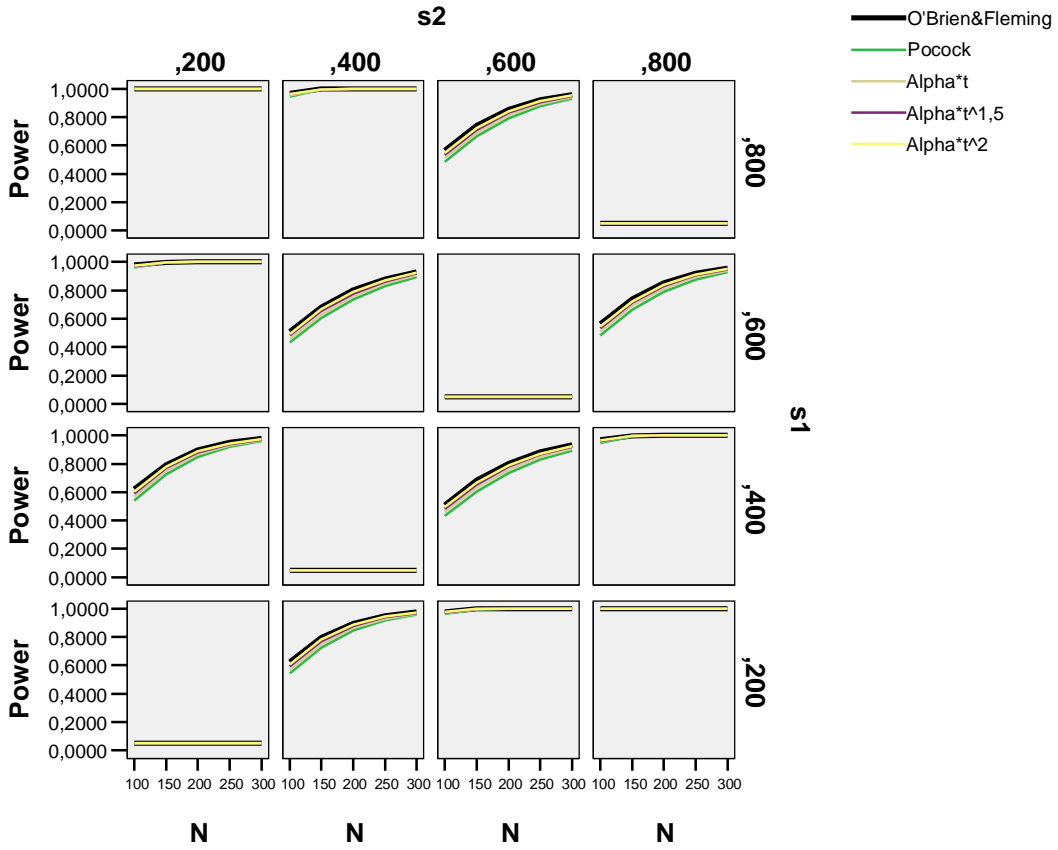


Şekil 4.2 N=224 Akciğer Kanseri Verisi İçin  $\alpha=0,05$  ve  $\alpha=0,10$ 'a Göre 5 Harcama Fonksiyonunun Güç Analizi Sonuçları

Şekil 4.2'ye göre 224 hasta ile yapılan çalışmanın istatistiksel olarak ne kadar güçlü olduğuna bakıldı.  $\alpha=0,05$  ve  $\alpha=0,10$  için 5 harcama fonksiyonuna göre güç analizleri karşılaştırıldı.  $\alpha=0,05$  için en yüksek güç değerini O'Brien&Fleming (0,889) ve  $\alpha t^2$  (0,882), en düşük güç değerini ise Pocock (0,856) verdi.  $\alpha=0,10$  için ise en yüksek güç değerini O'Brien&Fleming (0,937) ve  $\alpha t^2$  (0,934), en düşük güç değeri ise Pocock (0,917) ile elde edildi.

Gerçek verilerle elde edilen sonuçlarının güvenilir olup olmadığını araştırmak için simülasyon çalışması yapılarak, farklı gözlem sayıları (N=100, 150, 200, 250 ve 300) ile farklı sağkalım oranlarına ( $S_1$  ve  $S_2$ : 0,2 0,4 0,6 0,8) göre 5 harcama fonksiyonunun güç analizleri sonucu Şekil 4.3'de verilmiştir.

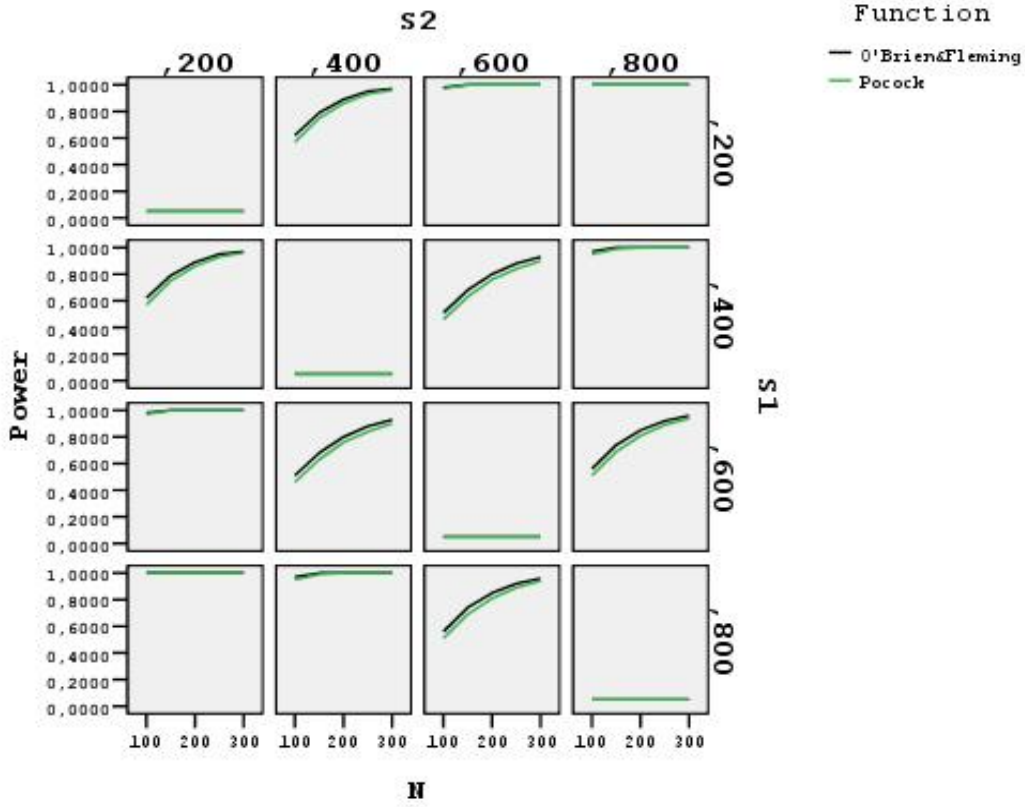




Şekil 4.3 Farklı N ve Değişik Sağkalım Oranları Göre 5 Harcama Fonksiyonunun Simülasyon Çalışması ile Güç Analizlerinin Grup Ardışık Planlar İçin Karşılaştırılması

Şekil 4.3'e göre iki gruba ait sağkalım oranları eşit olduğunda, bir grupta düşük diğer grupta çok yüksek ve bir grupta yüksek diğer grupta çok düşük olduğunda 5 harcama fonksiyonu arasında fark olmadığı görüldü. Ancak iki gruptaki sağkalım oranları birbirinden çok farklı değilse ( $S_1=0,2$  ile  $S_2=0,4$  gibi) O'Brien&Fleming harcama fonksiyonu çalışmamızda olduğu gibi en yüksek güç değerini verdi. (Terzi ve ark. 2007)

Benzer bir çalışma ADDPLAN programı kullanılarak uyarlamalı tasarımlar için gerçekleştirilmiştir. Aynı parametreler kullanılarak O'Brien&Fleming ve Pocock harcama fonksiyonları için grup ardışık testlerin ve uyarlamalı tasarımların karşılaştırılmasını amaçlayan bu çalışmada elde edilen sonuçlar Şekil 4.4'deki gibidir.



Şekil 4.4 Farklı N ve Değişik Sağkalım Oranları Göre O'Brien&Fleming ve Pocock Harcama Fonksiyonlarının Simülasyon Çalışması ile Güç Analizlerinin Uyarlamalı Tasarımlar İçin Karşılaştırılması

Uyarlamalı tasarımlar için yapılan bu güç analizinde grup ardışık testler için yapılan çalışmadakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. İki grubun sağkalım oranları birbirlerine eşit iken her iki harcama fonksiyonu için güç oldukça düşük bulunmuştur. Sağkalım oranları birbirinden çok farklı değilken yine O'Brien&Fleming harcama fonksiyonunun daha yüksek güç değerine sahip olduğu gözlemlenmiş ancak toplam örneklem büyüklüğü arttığında bu güç değerinin de arttığı görülmüştür. Oranlar birbirinden çok farklıyken ise güç çok yüksek bulunmuştur. Grup ardışık testler için yapılan güç analizinden farklı olarak burada iki formüle göre hesaplama yapılmış ve Schoenfeld formülü ile yapılan güç sonuçları Freedman'a göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca harcama fonksiyonları gibi ardışık sınırların kullanıldığı bu tür çalışmalarda testin gücü sabit örneklem büyüklüğü ile yapılan çalışmalara göre daha azdır ve en az azalma O'Brien&Fleming harcama fonksiyonunda görülmektedir (Reboussin 2009).

## 4.2 Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Uyarlamalı Tasarımlar ve Grup Ardışık Planlarla Hesaplanarak Karşılaştırılması

Sağkalım analizi çalışmaları klinik denemeler de son yıllarda çok sık kullanılan bir yöntemdir. Sağkalım analizi çalışmalarında örneklem sayısının belirlenmesi ve bu sayıdan kaç birimin ölmesi gerektiği önemli bir sorundur. Bu uygulamada uyarlamalı tasarımlar ve grup ardışık planlar için aynı değerler altında kaç birim örneklem alınması gerektiği ve bu birimlerden kaçının öleceği hesaplandı. Hesaplamalar farklı ölüm oranları için ve O'Brien&Fleming, Pocock kritik sınırları için ( $K = 3,4,5$ ) durumlarına göre hesaplandı. Çizelge 4.4, 4.5 ve 4.6'da her bir aşamaya göre ( $K = 3,4,5$ ) uyarlamalı tasarımlar için örneklem sayıları ve olay sayıları (ölmesi gereken birim sayıları) O'Brien-Fleming ve Pocock kritik sınırlarına göre verilmiştir. Bunun için ADDPLAN 4.0 programı kullanıldı (Terzi ve ark. 2008).

Çizelge 4.4 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 3$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Uyarlamalı Tasarımla Hesaplanması

p1	p2	Formül	O'Brien-Fleming's		Pocock's	
			Olay	Birikimli_n	Olay	Birikimli_n
0,1	0,2	Freedman	54	398	63	457
0,1	0,4	Freedman	12	63	12	72
0,1	0,6	Freedman	6	27	6	31
0,2	0,3	Freedman	144	592	165	679
0,2	0,5	Freedman	24	78	27	90
0,3	0,4	Freedman	246	714	282	819
0,3	0,6	Freedman	33	85	39	97
0,4	0,5	Freedman	339	767	390	879
0,4	0,7	Freedman	42	82	48	94
0,5	0,6	Freedman	408	749	468	858
0,5	0,8	Freedman	42	71	48	81
0,1	0,2	Schoenfeld	57	368	66	422
0,1	0,4	Schoenfeld	12	48	15	55
0,1	0,6	Schoenfeld	6	18	9	20
0,2	0,3	Schoenfeld	147	575	168	659
0,2	0,5	Schoenfeld	24	68	30	78
0,3	0,4	Schoenfeld	249	704	285	807
0,3	0,6	Schoenfeld	36	78	42	89
0,4	0,5	Schoenfeld	342	760	393	871
0,4	0,7	Schoenfeld	42	78	51	89
0,5	0,6	Schoenfeld	411	744	471	853
0,5	0,8	Schoenfeld	45	68	51	78

Çizelge 4.5 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 4$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Uyarlamalı Tasarımla Hesaplanması

p1	p2	Formül	O'Brien-Fleming's		Pocock's	
			Olay	Birikimli n	Olay	Birikimli n
0,1	0,2	Freedman	56	401	64	471
0,1	0,4	Freedman	12	63	12	74
0,1	0,6	Freedman	4	27	4	32
0,2	0,3	Freedman	144	596	168	699
0,2	0,5	Freedman	20	79	28	92
0,3	0,4	Freedman	248	719	288	844
0,3	0,6	Freedman	32	85	40	100
0,4	0,5	Freedman	344	772	400	906
0,4	0,7	Freedman	40	83	48	97
0,5	0,6	Freedman	408	753	480	885
0,5	0,8	Freedman	40	72	48	84
0,1	0,2	Schoenfeld	56	371	68	435
0,1	0,4	Schoenfeld	12	48	16	56
0,1	0,6	Schoenfeld	8	18	8	21
0,2	0,3	Schoenfeld	148	579	172	680
0,2	0,5	Schoenfeld	24	69	28	81
0,3	0,4	Schoenfeld	248	708	292	832
0,3	0,6	Schoenfeld	36	78	44	92
0,4	0,5	Schoenfeld	344	765	400	898
0,4	0,7	Schoenfeld	44	78	52	92
0,5	0,6	Schoenfeld	412	749	484	879
0,5	0,8	Schoenfeld	44	69	52	81

Çizelge 4.6 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 5$  durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Uyarlamalı Tasarımla Hesaplanması

p1	p2	Formül	O'Brien-Fleming's		Pocock's	
			Olay	Birikimli n	Olay	Birikimli n
0,1	0,2	Freedman	55	403	65	481
0,1	0,4	Freedman	10	63	10	76
0,1	0,6	Freedman	5	27	5	33
0,2	0,3	Freedman	145	598	170	715
0,2	0,5	Freedman	20	79	25	94
0,3	0,4	Freedman	245	722	295	863
0,3	0,6	Freedman	35	85	40	102
0,4	0,5	Freedman	345	775	410	926
0,4	0,7	Freedman	40	83	50	99
0,5	0,6	Freedman	410	757	490	904
0,5	0,8	Freedman	40	72	50	86
0,1	0,2	Schoenfeld	55	372	70	445
0,1	0,4	Schoenfeld	10	48	15	57
0,1	0,6	Schoenfeld	5	18	5	21
0,2	0,3	Schoenfeld	145	581	175	694
0,2	0,5	Schoenfeld	25	69	30	82
0,3	0,4	Schoenfeld	250	711	300	850
0,3	0,6	Schoenfeld	35	79	45	94
0,4	0,5	Schoenfeld	345	768	415	917
0,4	0,7	Schoenfeld	45	79	50	94
0,5	0,6	Schoenfeld	415	752	495	898
0,5	0,8	Schoenfeld	45	69	55	83

Çizelge 4.7, 4.8 ve 4.9’da her bir aşamaya göre ( $K = 3,4,5$ ) grup ardışık planlar için örneklem sayıları ve ölmesi gereken birim sayıları O’Brien-Fleming ve Pocock kritik sınırlarına göre verilmiştir. Bunun için Ncss-Pass programı kullanıldı (Pass, NCSS).

Çizelge 4.7 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 3$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O’Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Grup Ardışık Planla Hesaplanması

p1	p2	O'Brien-Fleming's		Pocock's	
		Olay	Birikimli_n	Olay	Birikimli_n
0,1	0,2	62	413	72	477
0,1	0,4	19	74	21	85
0,1	0,6	13	37	15	42
0,2	0,3	150	600	173	693
0,2	0,5	30	87	35	100
0,3	0,4	252	720	291	832
0,3	0,6	41	92	48	106
0,4	0,5	347	771	401	891
0,4	0,7	49	89	57	103
0,5	0,6	414	752	478	869
0,5	0,8	51	78	59	90

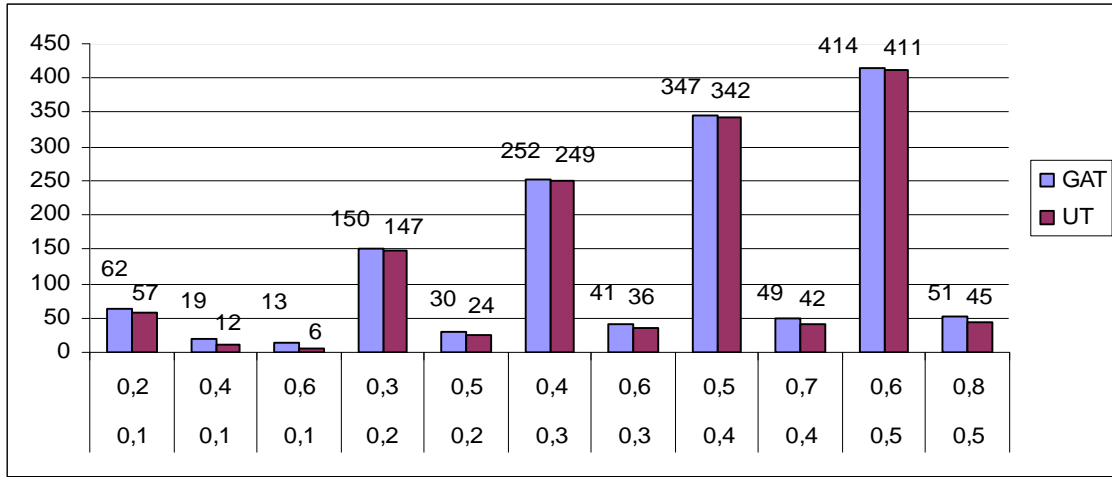
Çizelge 4.8 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 4$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O’Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Grup Ardışık Planla Hesaplanması

p1	p2	O'Brien-Fleming's		Pocock's	
		Olay	Birikimli_n	Olay	Birikimli_n
0,1	0,2	62	416	73	487
0,1	0,4	19	74	22	87
0,1	0,6	13	37	15	43
0,2	0,3	151	604	177	709
0,2	0,5	30	87	36	102
0,3	0,4	254	725	298	850
0,3	0,6	42	93	49	108
0,4	0,5	349	776	410	910
0,4	0,7	50	90	58	105
0,5	0,6	416	757	489	889
0,5	0,8	51	78	60	92

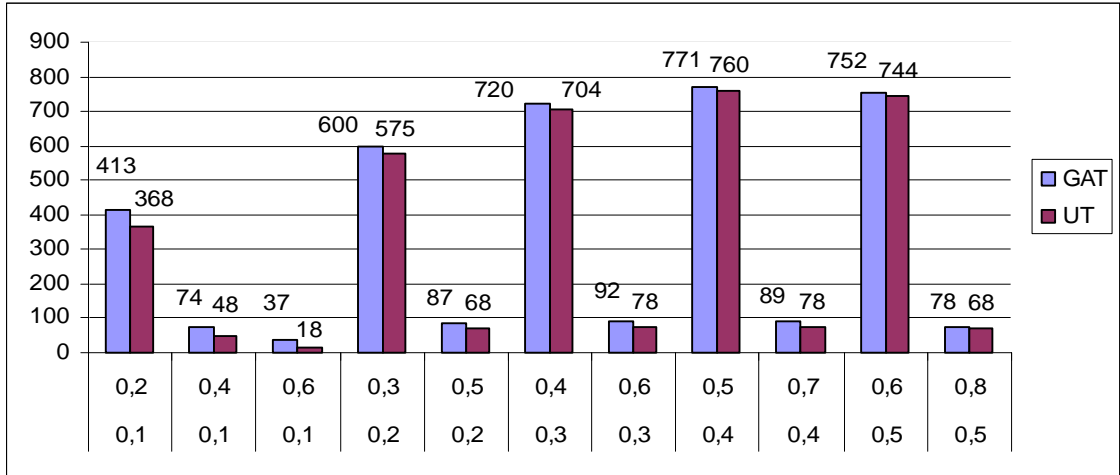
Çizelge 4.9 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 5$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$ , Farklı Ölüm Oranları İçin O'Brien-Fleming ve Pocock Kritik Sınırlarına Göre Birikimli Gözlem Sayıları ve Ölü Sayılarının Grup Ardışık Planla Hesaplanması

p1	p2	O'Brien-Fleming's		Pocock's	
		Olay	Birikimli_n	Olay	Birikimli_n
0,1	0,2	63	418	74	494
0,1	0,4	19	75	22	88
0,1	0,6	13	37	15	44
0,2	0,3	152	607	180	718
0,2	0,5	31	88	36	104
0,3	0,4	255	728	302	862
0,3	0,6	42	93	50	110
0,4	0,5	351	780	415	923
0,4	0,7	50	90	58	106
0,5	0,6	419	761	496	901
0,5	0,8	51	79	60	93

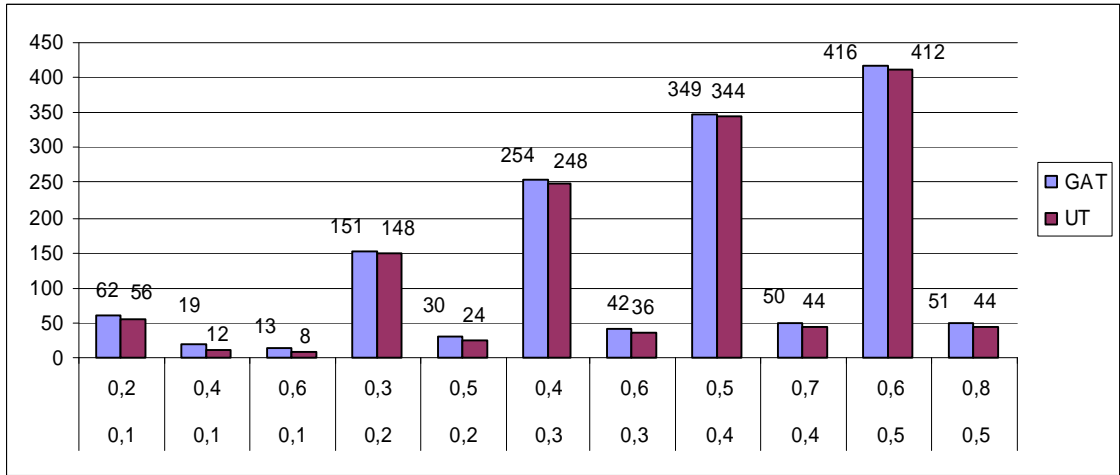
Şekil 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 sağkalım analizi için  $K = 3,4,5$ ,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  için O'Brien&Fleming kritik sınırları bakımından uyarlamalı tasarımların ve grup ardışık planların ölüm sayıları ve birikimli gözlem sayılarını göstermektedir.



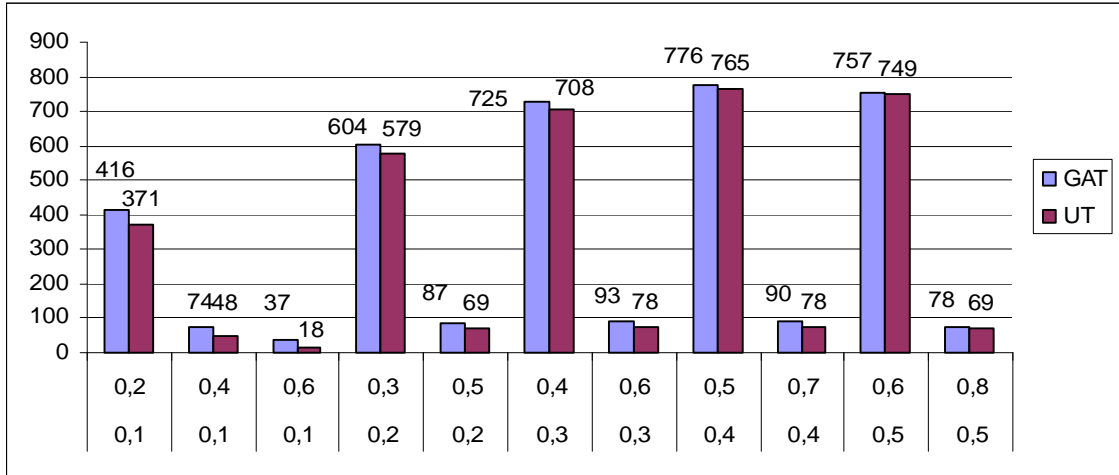
Şekil 4.5 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 3$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları



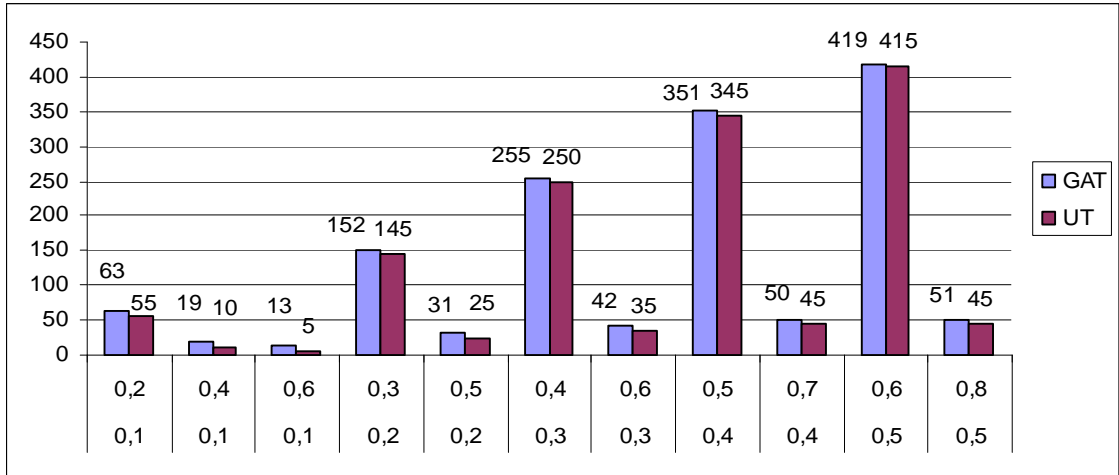
Şekil 4.6 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 3$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları



Şekil 4.7 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 4$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları

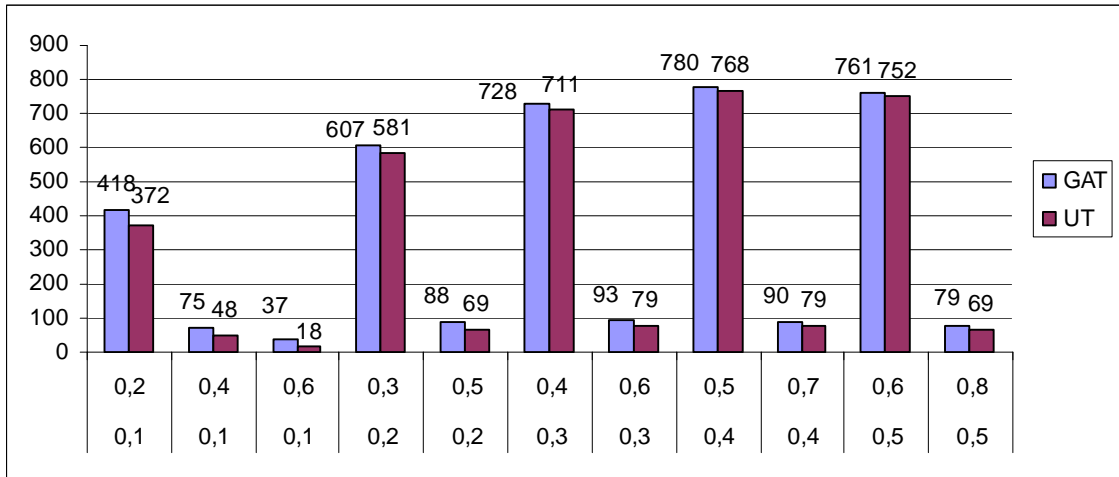


Şekil 4.8 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 4$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları



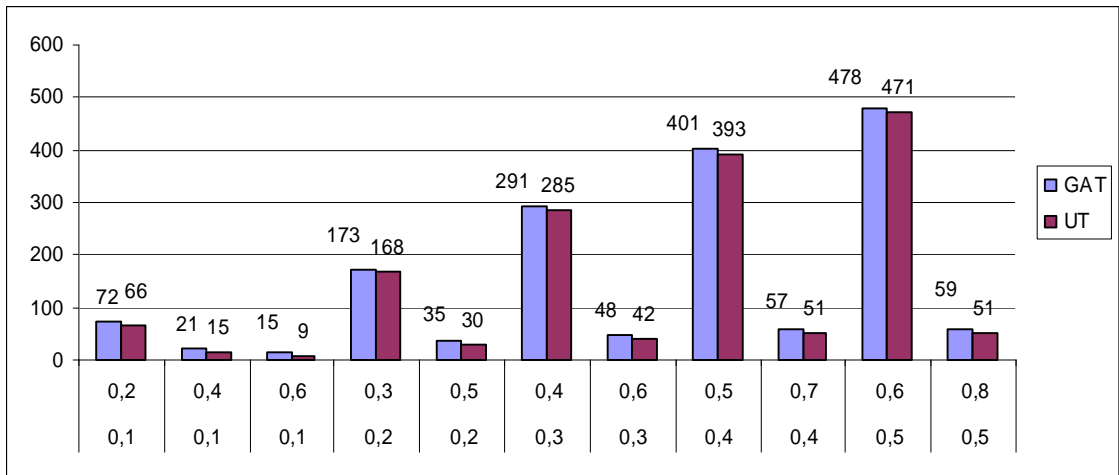
Şekil 4.9 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 5$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları



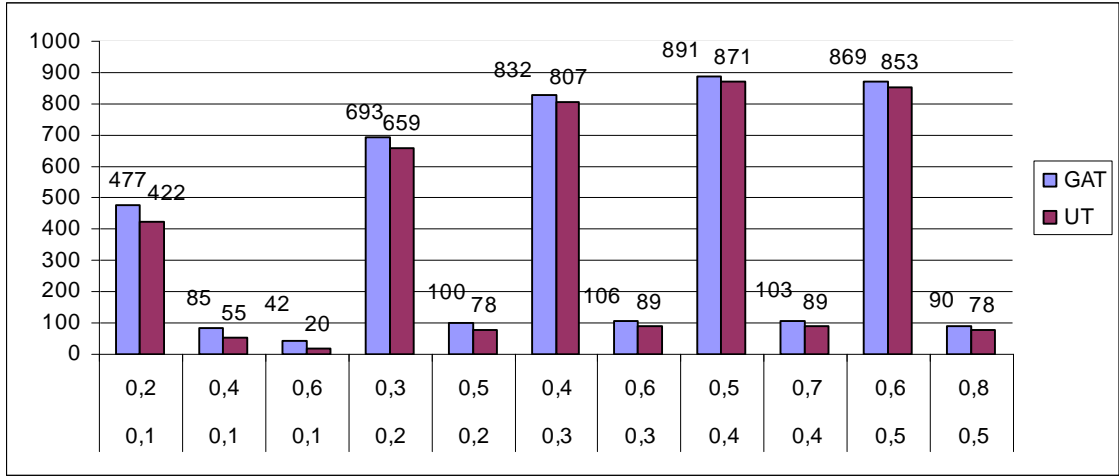


Şekil 4.10 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 5$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin O'Brien-Fleming Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları

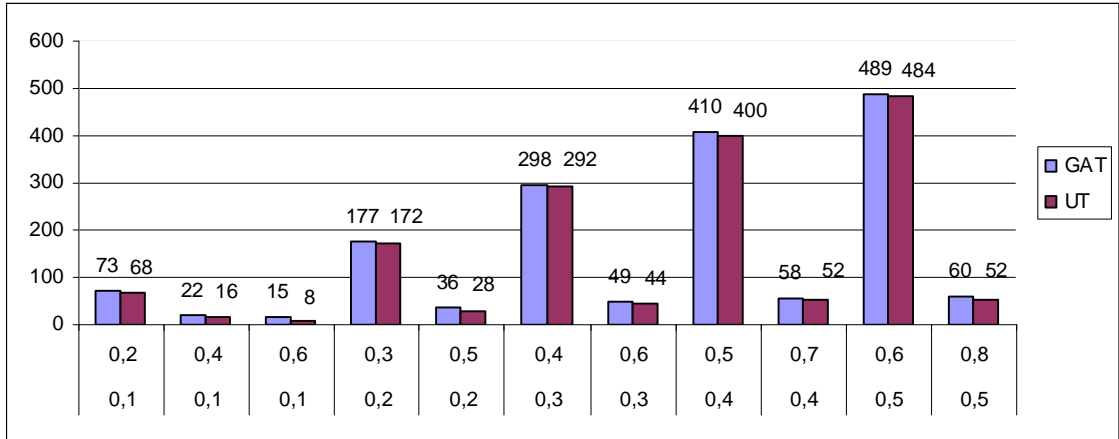
Şekil 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16 sağkalım analizi için  $K = 3,4,5$ ,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  için Pocock kritik sınırları bakımından uyarlamalı tasarımların ve grup ardışık planların ölüm sayıları ve birikimli gözlem sayılarını göstermektedir.



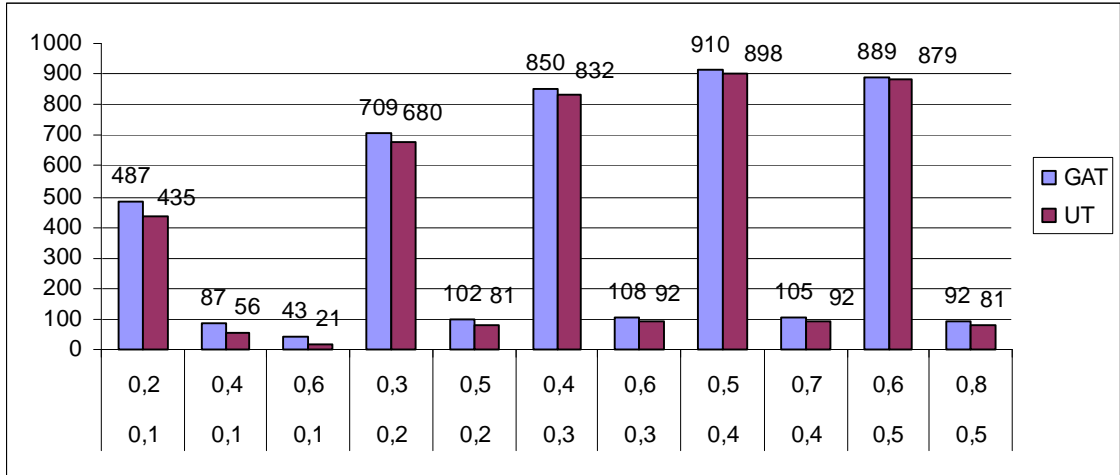
Şekil 4.11 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 3$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları



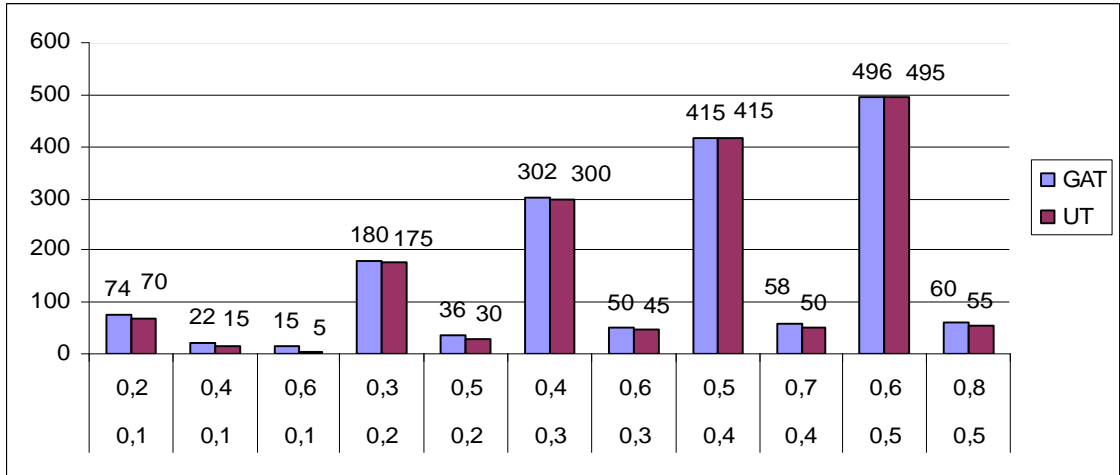
Şekil 4.12 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 3$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları



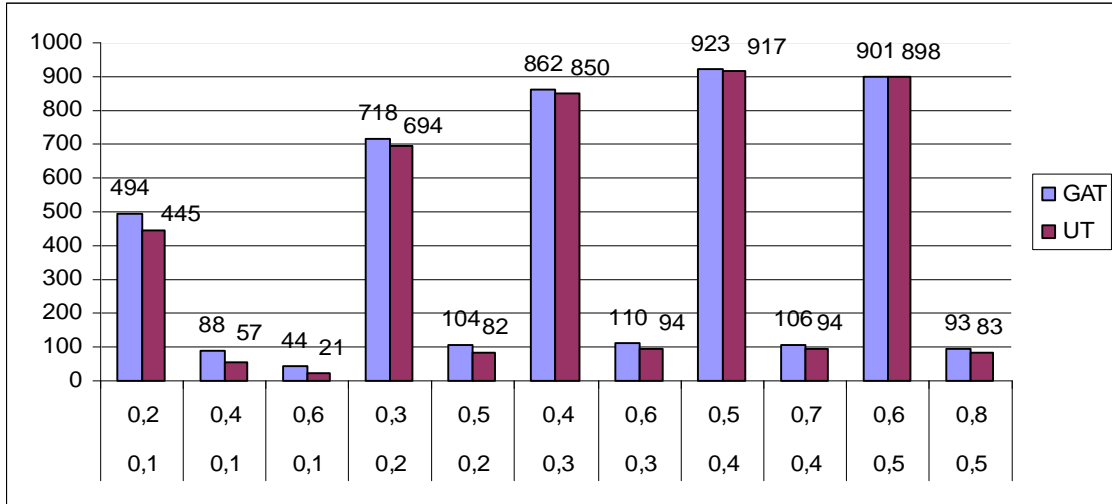
Şekil 4.13 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 4$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları



Şekil 4.14 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 4$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları



Şekil 4.15 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 5$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Ölüm Sayıları



Şekil 4.16 Sağkalım Analizi Çalışmalarında  $K = 5$  Durumunda,  $a = 0,05$ ,  $1 - b = 0,80$  İçin Pocock Kritik Sınırlarına Göre Uyarlamalı Tasarım ve Grup Ardışık Plan İçin Birikimli Gözlem Sayıları

### 4.3 Sağkalım Analizi Çalışmalarında Örneklem Büyüklüğünün Uyarlamalı Tasarımlarla Yeniden Hesaplanması

Ardışık çalışma planları incelendiğinde çalışmanın pek çok özelliği çalışma başında belirlenmekte ve bu özelliklere göre hareket etmek mümkün. Uyarlamalı tasarımlarla çalışmanın aşamalarında değişiklikler yapılabilmektedir. Uygulama 4.1’de yapılan çalışmadaki plan, çalışma öncesinden belirlenmiş ve ona göre devam ettirilmiştir. Bu uygulamada ise 4.1’de yer alan veriler kullanılarak uyarlamalı tasarım türlerinden örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması ADDPLAN 4.0 programı ile incelenmiştir. Uygulamanın amacı grup ardışık planların sağlayamadığı bu esnekliğin uyarlamalı tasarımlarla gerçekleştirilebileceğinin önemini vurgulamaktır. Örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması çalışmasında amaç bir önceki aşamadaki bilgilerin tamamı kullanılarak sonraki aşama ya da aşamalar için örneklem büyüklüğünü yeniden belirlemektir.

KHAK ve KHDAK hastalarının 265. gün sonunda 122’si ölmüştür. Çalışmamız için bu ilk adım verileri baz alınarak sonraki aşama ya da aşamalardaki örneklem büyüklükleri hesaplanmıştır.

İlk olarak bir sonraki aşama için örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmış ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. ADDPLAN 4.0 programı ile belirli bir güç değeri altında bir sonraki aşamanın örneklem büyüklüğünü hesaplamak mümkündür. İlk adımda 122 olay gerçekleşmesinin ardından bir sonraki aşamada % 80 güç elde etmek istiyorsak ilave edilmesi gereken olay sayısı 78 olarak bulunacaktır. % 90 güç istenildiğinde ilave edilmesi gereken olay sayısı 128 olurken, % 95 olduğunda 178 gibi oldukça yüksek bir rakamda olay ilave edilmesi gerektiği gözlenmektedir. Doğal olarak bir sonraki aşamanın ne kadar güçlü olmasını istiyorsak çalışmaya ilave edilecek olay sayısı da o kadar fazla olacaktır.

Çizelge 4.10 Sonraki Aşama İçin Örneklem Büyüklüğünün Yeniden Hesaplanması

Güç	1. Adım	2. Adım
% 80	122	78
% 90	122	128
% 95	122	178

Çalışmanın sonraki aşamaları için ilave edilecek örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılırken programa girilecek olan tek faktör, ilave edilecek toplam olay sayısıdır. Bu sayede 2. 3 ve 4. aşama için örneklem büyüklükleri ve bu büyüklüklerin getireceği güç değerleri hesaplanabilmektedir. Sonuçlar Çizelge 4.11'de görülmektedir. Yine uygulama 4.1'deki veriler kullanılarak ilave edilecek toplam olay sayısı orijinal çalışmamızdaki gibi alındığında (58), çalışmanın diğer aşamalarında ilave edilecek olay sayıları plana benzer sonuçlar vermiştir ve çalışmanın son aşamasında güç % 75,8 olarak bulunmuştur. İlave edilecek olay sayısı 70 olarak belirlendiğinde ise 2. aşamada 59, 3. aşamada 9 ve son aşamada 2 olay ilave edilmesi gerekmektedir. Çalışma sonucunda güç % 79,7 olacaktır. İlave olay sayısı 100 alındığında 2. adıma 85, 3. adıma 12, 4. adıma 3 olay ilave edilmelidir. Bu durumda testin gücü % 86,8 olmaktadır. Çizelge 4.11'de D ilave edilmesi gereken olay sayısını göstermektedir.

Çizelge 4.11 Sonraki Aşamalar İçin Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

<b>İlave Edilecek Toplam Olay Sayısı</b>	<b>1. Adım</b>	<b>2. Adım</b>	<b>3. Adım</b>	<b>4. Adım</b>
58	122	D= 49 Güç=%69,7	D= 7 Güç=%74,7	D= 2 Güç=%75,8
70	122	D=59 Güç=%73,8	D=9 Güç=%78,7	D=2 Güç=%79,7
100	122	D=85 Güç=%81,8	D=12 Güç=%85,9	D=3 Güç=%86,8

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Sağkalım analizi ve grup ardışık test yöntemleri son yıllarda sağlık alanı ile ilgili çalışmalarda çok sık kullanılmaktadır. Bu iki yöntemin bir arada kullanılması sağlık alanında önemli sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Çünkü tıbbi çalışmalarda iki tedavi yöntemi ya da ilaç karşılaştırılıyorsa, çalışmanın sonunda ancak hangi tedavi yönteminin ya da ilacın daha iyi sonuç verdiği tespit edilebilir. Grup ardışık test yöntemleri kullanılarak çalışmanın sonu beklenmeden, hangi tedavi yönteminin ya da ilacın daha iyi sonuç verdiği tespit edilebilir. Böylece çalışma süresince belli bir aşamada hastalar diğer tedavi yöntemine ya da ilaca yönlendirilerek, hastaların sağkalım süreleri uzatılabilir. Bu tür çalışmalar genelde insanlar üzerinde uygulandığından, elde edilen sonuçların ne kadar önemli olacağı açıktır. Uyarlamalı tasarımlar ise çalışmacıya esneklik sunmaktadır. Yani çalışma sadece belirli bir aşamada durdurulmakla kalmayıp çeşitli değişikliklerle daha fazla fayda sağlanabilmektedir.

**Grup ardışık test yöntemlerinin sağkalım analizinde uygulanması ve harcama fonksiyonlarının güç analizinin uyarlamalı tasarımlar ve grup ardışık testler için karşılaştırıldığı** uygulama çalışmasında, sağdan sansürlü 224 akciğer tanısı konan iki grup hastaya (KHAK ve KHDAK) ait verilere grup ardışık test yöntemleri kullanıldı. Logrank testine göre iki grup hastanın sağkalım sürelerinin farklı olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). KHAK (küçük hücreli akciğer kanseri) olan akciğer kanseri hastalarının KHDAK (küçük hücre dışı akciğer kanseri) olanlara göre sağkalım süreleri daha yüksek bulundu. Grup ardışık test yöntemleri kullanıldığında ise hastalar 1060 günün sonunda değil de her 265 günde bir karşılaştırıldı. Her 265. gün bir adım kabul edilerek, grup ardışık test yöntemlerinde kullanılan 5 harcama fonksiyonuna göre her adım için analiz yapıldı. En yüksek güç değeri O'Brien&Fleming harcama fonksiyonu ile bulundu.

Gerçek verilerle bulunan bu sonucu genelleştirebilmek için farklı  $N$  değerleri, değişik sağkalım oranlarına göre simülasyon çalışması yapıldı ve 5 harcama fonksiyonunun güç analizi sonuçları karşılaştırıldı. Simülasyon çalışması sonucunda iki gruba ait sağkalım oranları eşit olduğunda, bir grupta düşük diğer grupta sağkalım oranı çok yüksek olduğunda ve bir grupta yüksek diğer grupta sağkalım oranı çok düşük olduğu

durumlarda 5 harcama fonksiyonu arasında fark olmadığı görüldü. Ancak iki gruptaki sağkalım oranları birbirinden yüksek oranlarda farklı değilse (0,2 ile 0,4 gibi) O'Brien&Fleming harcama fonksiyonu çalışmamızda olduğu gibi en yüksek güç değerini verdi. Benzer bir çalışma ADDPLAN programı kullanılarak uyarlamalı tasarımlar için gerçekleştirildi. Uyarlamalı tasarımlarla yapılan bu uygulamada O'Brien&Fleming ve Pocock harcama fonksiyonları için güç hesaplamaları gerçekleştirildi ve grup ardışık testler ile benzer sonuçlar elde edildi. İki grubun sağkalım oranları birbirlerine eşit iken her iki harcama fonksiyonu için güç oldukça düşük bulundu. Sağkalım oranları birbirinden çok farklı değil iken yine O'Brien&Fleming harcama fonksiyonunun daha yüksek güç değerine sahip olduğu ancak toplam örneklem büyüklüğü arttığında bu güç değerinin de arttığı görüldü. Oranlar birbirinden çok farklı iken güç çok yüksek bulundu. Grup ardışık testler için yapılan güç analizinden farklı olarak burada iki formüle göre hesaplama yapıldı ve Schoenfeld formülü ile yapılan güç sonuçları Freedman'a göre daha yüksek bulundu.

**Sağkalım analizinde örneklem büyüklüğünün uyarlamalı tasarımlar ve grup ardışık planlarla hesaplanarak karşılaştırılması** çalışması için ADDPLAN 4.0 ve Ncss-Pass programları kullanıldı. Sağkalım analizi çalışmalarında uyarlamalı tasarımlar ve grup ardışık planlar kullanılarak çalışmanın her bir aşaması için örneklem büyüklüğü ve bu aşamada ölmesi gereken birim sayıları bulundu.  $K = 3,4,5$  aşama sayıları için örneklem büyüklüğü sayıları arasında önemli bir farklılık bulunmadı. Yani çalışma kaç aşamada olursa olsun örneklem büyüklüğü değişmemektedir.

- Uyarlamalı tasarımlarda örneklem büyüklüğü;  $K = 3,4,5$  aşamaları için ve farklı ölüm oranlarında, Freedman formülü ile Schoenfeld formülüne göre daha yüksek bulundu.
- $K = 3,4,5$  aşama sayılarına göre hem grup ardışık planlarda hem de uyarlamalı tasarımlarda O'Brien-Fleming kritik sınırları ile hesaplanan örneklem büyüklüğü Pocock'a göre daha küçük çıkmaktadır.
- Her iki plan için, iki gruptaki ölüm oranları birbirine yakın olduğunda ( $\pi_1=0,1$  ve  $\pi_2=0,2$  gibi) örneklem büyüklüğü ve ölüm sayısı yüksek bulundu. İki grup arasındaki ölüm oranları arasındaki fark arttığında ise ( $\pi_1=0,1$  ve  $\pi_2=0,4$  gibi) örneklem büyüklüğü ve ölüm sayısı azalma gösterdi.



- Her iki plan için, eğer ölüm sayıları birbirine yakın ancak yüksek oranda ise ( $\pi_1=0,5$  ve  $\pi_2=0,6$  gibi) örneklem büyüklüğü ve ölüm sayıları oldukça yüksek bulundu.
- Tüm durumlar göz önüne alındığında güç, kritik sınırlar ya da ölüm oranları ne olursa olsun uyarlamalı tasarımla hesaplanan örneklem büyüklüğü ve ölüm sayısı grup ardışık plana göre daha düşük çıktı. Bu sonuç uyarlamalı tasarımlar için oldukça önemli bir sonuçtur. Böylece çalışmaya daha az sayıda hasta girerek ve daha az ölüm beklenerek analizler yapılabilecektir. Bu açıdan uyarlamalı tasarımların klinik deneylerde kullanımı grup ardışık planlara göre daha avantajlı olmaktadır.

**Sağkalım analizi çalışmasında örneklem büyüklüğünün uyarlamalı tasarımlarla yeniden belirlenmesi** üzerine yapılan uygulama çalışmasında uyarlamalı tasarım türlerinden biri olan “örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanmasının” uygulamada nasıl yapıldığını göstermek amaçlanmıştır. Bilindiği üzere örneklem büyüklüğü hesaplamaları her çalışma için çalışmanın güvenilirliği açısından çok büyük önem taşımaktadır. Uyarlamalı tasarım türleri içerisinde en çok ilgi çekenlerden birisi olan örneklem büyüklüğünün yeniden hesaplanması, çalışmaya esneklik sağlamasının yanında çalışmacıya araştırmayı istediği yönde yürütmesi konusunda da kolaylık sağlamaktadır. Yapılan uygulama çalışmasında sonraki aşama için örneklem büyüklüğü ilk olarak belirlenen bir güç doğrultusunda hesaplanmış ardından sonraki aşamalara ilave edilecek olay sayısı hesaplamaları yapıldı. Çalışmalar sonucunda güç ne kadar yüksek istenilirse örneklem büyüklüğü de ikinci aşama için o kadar arttığı gözlemlendi.

## KAYNAKLAR

- Armitage, P., Mcpherson, C. K., Rowe, B. C. (1969). Repeated Significance Tests on Accumulating Data. *J. Roy. Stat. Soc. Series A*, 132(2); 235-244.
- Banik N., Kohne K., and Bauer P. (1996). On the power of Fisher's combination test for two stage sampling in the presence of nuisance parameters. *Biometrical Journal*, 38:25-37.
- Bauer, P., Köhne, K. (1994). Evaluation of Experiments With Adaptive Interim Analyses. *Biometrics* 50: 1029-1041. 2, 22, 45, 333, 334, 338, 341, 342.
- Bauer, P. and Brannath, W. (2004). The Advantages and Disadvantages of Adaptive Designs For Clinical Trials, *DDT*, 9 (8), 351-357.
- Bravo, J., Fuentes, I. and Fernandez, A. (1995). A semi-parametric estimation of a survival function from incomplete and doubly censored data. *Commun. Statist. Theory Meth.* 24(11), 2575-2752.
- Chang, M., ( 2008). *Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R*, Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, Boca Raton.
- Chang, M. (2007). Adaptive design based on sum of stagewise p-values. *Statistics in Medicine*. 26:2772–2784. doi: 10.1002/sim.2755.
- Chow, S. C., Chang M. (2008). Adaptive design methods in clinical trials – a Review, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:11.
- Chow, S. C., Chang M. (2007). *Adaptive Design Methods in Clinical Trials*, Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, Boca Raton.
- Chow S. C., Shao J., Wang H. (2003). *Sample Size Calculations in Clinical Research*, Marcel Dekker, New York.
- Cook, D., Duckworth, W. M., Kaiser, M. S., Meeker, W. Q. and Stephenson, W.R., (2003). Principles of maximum likelihood estimation and the analysis of censored data, Part of *Beyond Traditional Statistical Methods*.
- Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life Tables, *Journal of the Royal Statistical Society*, 34, 187-220.
- Cui, L., Hung, H. M. J., Wang, S. J. (1999). Modification of Sample Size in Group Sequential Clinical Trials. *Biometrics* 55: 853–857. 2, 281.
- Demirhan Y. P., Bacanlı S. (2005). Group Sequential Test of Non-Parametric Statistics, for Survival Data, *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*; 34: 67-74.

- Jennison, C., Turnbull W. B., (2006). Adaptive and nonadaptive group sequential tests, *Biometrika*, 93, 1, pp. 1–21.
- Jennison, C., Turnbull, B. W. (2004). Adaptive re-design of clinical trials. Paper presented at International Conference on Statistics in Health Sciences, Nantes, France, June 23–25, 2004.
- Jennison, C., Turnbull, B. W. (2003). Mid-course sample size modification in clinical trials based on the observed treatment effect. *Statistics in Medicine* 22:971–993.
- Jennison, C. and Turnbull, B. W. (2000). *Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials*, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
- Kaplan, E. L., Meier P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations, *Journal of American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Kim, K. and DeMets, D. L. (1987). Design and Analysis of Group Sequential Tests Based on the Type I. Error Spending Rate Function, *Biometrika* 74, 149-154.
- Kelly, P. J., Sooriyarachchi, M. R., Stallard, N. and Todd, S. (2005). A Practical Comparison Of Group-Sequential and Adaptive Designs *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15: 719–738.
- Klein, J. P., Moeschberger, M. L. (1997). *Survival Analysis–Techniques for Censored and Truncated Data*, New York: Springer, p.194-196.
- Lan, K. K. G. (2002). Problems and Issues in Adaptive Clinical Trial Design, Presented at New Jersey Chapter of the American Statistical Association, Piscataway, New Jersey, June 4, 2002.
- Lan, K. K. G., DeMets, D. L. (1983). Discrete Sequential Boundaries for Clinical Trials, *Biometrika*, 70, 659-663.
- Le, C. T. (1997). *Applied Survival Analysis*, Wiley Series in Probability and Statistics, John Wiley&Sons. Inc., New York 257p.
- Lee, E. T. (1992). *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Second Edition, John Wiley&Sons. Inc., New York, 482p.
- Lehmacher, W. and Wassmer, G. (1999). Adaptive Sample Size Calculations in Group Sequential Trials, *Biometrics* 55 , 1286-1290 December.
- Li, G., Shih, J. W., Wang, Y. (2005). Two-Stage Adaptive Design For Clinical Trials With Survival Data *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15: 707–718.
- Marubini, E. and Valsecchi, M. G. (1995). *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*, John Wiley&Sons, 414p.

- Mehta R. C. (2005). Adaptive Clinical Trials: Extending the Group Sequential Methodology, Society for Clinical Trials, Portland, Oregon, May 21.
- Müller, H. H., Schäfer, H. (2001). Adaptive Group Sequential Designs for Clinical Trials: Combining the Advantages of Adaptive and of Classical Group Sequential Approaches, Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Philipps-University of Marburg, Bunsenstrafie 3, D-35037 Marburg, Germany
- O'Brien, P. C., Fleming, T. R.(1979). A Multiple Testing Procedure for Clinical Trials, Biometrics, 35, 549-556.
- Pass Manual, NCSS Inc., <http://www.ncss.com/download.html>, (download:15.11.2006).
- Peto, R., Peto, J. (1972). Assymptotically Efficient Rank Invariant Procedures, Journal of the Royal Society, Series A, 135, 185-207.
- Pocock, S. J. (1977). Group Sequential Methods in the Design and Analysis of Clinical Trials, Biometrika, 64, 191-199.
- Proschan, M. A., Hunsberger, S. A. (1995). Designed Extension of Studies Based on Conditional Power. Biometrics 51: 1315–1324. 182, 269, 270, 271.
- Reboussin, D. M., Demets, D. L., Kim, K., Lan, K. K. G. (1992). Programs for Computing Group Sequential Boundaries Using the Lan-Demets Method, Technical Report 60, Department of Biostatistic, University of Wisconsin-Medison.
- Reboussin D. M. (2009). Yazılı Görüşme, Department of Biostatistical Sciences, University of Wake Forest Health Sciences.
- Robert, C. P. (1997). The Bayesian Choice. Springer-Verlag New York, Inc.
- Terzi, Y. (2003). Sansürlü Veriler İçin Sağkalım Analizi ve Gerçek Verilere Uygulaması, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Terzi, Y., Cengiz, M.A. , Terzi, E., Bek, Y. (2005). Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Sağkalıma Etkisi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 6(4), 344-349.
- Terzi, Y., Sarı, M., Cengiz, MA. ve Öğütlü, AS. (2007). Grup Ardışık Test Yöntemlerinin Sağkalım Analizinde Uygulanması ve Harcama Fonksiyonlarının Güç Analizi, Türkiye Klinikleri J. Med.Sci. 2007, 27: 846-852.
- Terzi Y., Yıldız M., Cengiz M. A. ve Murat N. (2008). Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Uyarlanabilir Tasarımlarla Hesaplanması, VI. İstatistik Günleri Sempozyumu, 28-30 Ağustos 2008, 158.

- Tsiatis, A. A., Mehta, C. (2003). On the inefficiency of the adaptive design for monitoring clinical trials. *Biometrika* 90:367–378.
- Wassmer, G. (1997). A Technical Note on the Power Determination for Fisher's Combination Test. *Biometrical Journal*, 39, 831 – 838.
- Wassmer, G. (1998). A Comparison of Two Methods for Adaptive Interim Analyses in Clinical Trials. *Biometrics* 54: 696–705. 273.
- Wassmer, G., Eisebitt, R. (2007). ADDPLAN: Adaptive Desings – Plans and Analyses. Release 4. Software Documentation, User's Guide.
- Wassmer, G. (2006). Planing and Analyzing Adaptive Group Sequential Survival Trials, *Biometrical Journal* 48, 3, 1-16.
- Woodcock, J. (2005). FDA Introduction Comments; Clinical Studies Design and Evaluation Issues, *Clinical Trials*, 2:273-275.

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı Soyadı</b>	Münevvere YILDIZ
<b>Doğum Yeri</b>	Afyonkarahisar
<b>Doğum Tarihi</b>	06.02.1983
<b>Medeni Hali</b>	Evli
<b>Yabancı Dili</b>	İngilizce

### Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

<b>Lise</b>	Afyon Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi – 2001
<b>Lisans</b>	Ege Üniversitesi İstatistik Bölümü – 2006

### Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl aralığı

<b>2003 – 2005</b>	Ege Üniversitesi Strateji ve Planlama Koordinatörlüğü Üniversitem Programı Birimi
--------------------	---

### Yayımları (SCI ve diğer)

- Terzi Y., **Sarı M.**, Cengiz M.A. ve Öğütlü A.S. (2007) “Application of Group Sequential Test Methods in Survival Analysis and Power Analysis of Spending Function”, Türkiye Klinikleri J.Med.Sci., 27(6), 846-852.
- Terzi Y., **Yıldız M.** (2008) Klinik Denemelerde Uyarlanabilir Tasarımların Kullanımı, VI. İstatistik Günleri Sempozyumu, 28-30 Ağustos 2008, 108.
- Terzi Y., **Yıldız M.**, Cengiz M.A. ve Murat N (2008) Sağkalım Analizinde Örneklem Büyüklüğünün Uyarlanabilir Tasarımlarla Hesaplanması, VI. İstatistik Günleri Sempozyumu, 28-30 Ağustos 2008, 158.
- Terzi Y., **Sarı M.**, Cengiz M.A. ve Öğütlü A.S. (2007) Grup Ardışık Test Yöntemlerinin Sağkalım Analizinde Uygulanması ve Harcama Fonksiyonlarının Güç Analizi, 5.İstatistik Kongresi, 20-24 Mayıs 2007, 778-787.