



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



İKİLİ YANIT DEĞİŞKENİ İÇİN ÇOK MERKEZLİ KLİNİK DENEMELER

Okan ATEŞ

BIYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr.Yasemin YAVUZ

2013- ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İKİLİ YANIT DEĞİŞKENİ İÇİN
ÇOK MERKEZLİ KLİNİK DENEMELER

Okan ATEŞ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin YAVUZ

2013 – ANKARA

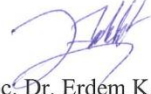
KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

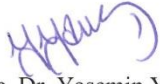
Biyostatistik Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülen bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 04 /07 / 2013



Doç. Dr. Erdem KARABULUT
Hacettepe Üniversitesi
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Yasemin YAVUZ
Ankara Üniversitesi
Danışman



Doç. Dr. Derya ÖZTUNA
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. S.Kenan Köse
Ankara Üniversitesi



Yrd. Doç. Dr. Selcen YÜKSEL
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Önsöz	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller	vi
Çizelgeler	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Neden Çok Merkezli Klinik Deneme?	1
1.1.1. Sürekli Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler	4
1.1.2. Sağ Kalım Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler	5
1.1.3. Sıralı Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler	6
1.2. İkili Yanıt Değişkeni İçin Çok Merkezli Klinik Denemelerin Tasarlanması	8
1.2.1. Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması	10
1.2.1.1. Sürekli Veri Tipi İçin Örneklem Büyüklüğü Hesabı	11
1.2.1.1.1. Durum 1	11
1.2.1.1.2. Durum 2	12
1.2.1.1.3. Durum 3	13
1.2.1.2 Sürekli Olmayan Veri İçin Örneklem Büyüklüğü Hesabı	14
1.2.2. Rastgeleleştirme	17
1.2.2.1. Değiştirilmiş Bloklar Rastgeleleştirmesi	19
1.2.2.2. Minimize Etme	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1 Sabit Etkili Model	23
2.1.1 Sabit Etkili Etkileşimsiz Model	24
2.1.2 Sabit Etkili Etkileşimli Model	26

2.2 Rastgele Etkili Model	28
2.2.1 Rastgele Etkili Etkileşimsiz Model	29
2.2.2 Rastgele Etkili Etkileşimli Model	31
2.3. Mantel-Haenszel Yaklaşımı	32
2.4. Seyrek Veri Yapısı	33
2.4.1. Seyrek Veri Yapısının Giderilmesi İçin Kullanılan Düzeltme Yöntemleri	35
2.4.1.1. Sabit Değer Ekleme	36
2.4.1.2 Benzer Merkezlerin Birleştirilmesi	37
2.4.1.3 Merkezlerin Çalışmadan Çıkarılması	37
2.5. Uygulama	38
2.5.1. Şizofrenide Özürlülük	38
2.5.1.1 Kısaltılmış Özürlülük Ölçeği	40
2.5.2. Merkezlerin Çalışma Dışında Bırakılması	41
2.5.3. SAS’da Veri Girişi	42
3. BULGULAR	44
3.1. Sabit Etkili Model	44
3.2. Rastgele Etkili Model	46
3.3. Mantel-Haenszel Yaklaşımı	48
4. TARTIŞMA	49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
ÖZET	53
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	57
Ek-1 : Çok Merkezli Klinik Denemeler Etik Komite Uygulama Formu	57
Ek-2: Çalışmaya Katılan Denekleri Gösteren Veri Tablosu	67
Ek-3: Sas Makroları	70
ÖZGEÇMİŞ	72

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının amacı, klinik çalışmalarda yaygın bir kullanım alanına sahip olan çok merkezli klinik denemelerin analizinde, yanıt değişkeninin ikili olması durumunda kullanılacak analiz yöntemleri ve bu yöntemlerin güçlü ve zayıf yönleri hakkında araştırmacıya önsel bir bilgi sağlamaktır.

Tez çalışması süresince, benden desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Yasemin YAVUZ'a, başarılı bir çalışma olması için uygun çalışma ortamını sağlayan Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Sayın Atilla Halil ELHAN'a,

İhtiyaç duyduğum her anda değerli vaktini bana ayırarak her türlü yardımda bulunan sayın hocalarım Doç. Dr. Serdal Kenan KÖSE'ye, Doç. Dr. Derya GÖKMEN ÖZTUNA'ya ve tüm A. Ü. Biyoistatistik Anabilim Dalı ailesine,

Tez için uygulama verilerini sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prf. Dr. Eşref Cem ATBAŞOĞLU'na,

Eğitim hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen ve her zaman güvenen sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

- PVÇG** : Polisitemia Vera çalışma grubu.
- OB** : Örneklem büyüklüğü.
- US. FDA** : Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi.
- M-H** : Mantel – Haenszel Yaklaşımı
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- KÖÖ** : Kısaltılmış Özürülük Ölçeği
- DMS** : Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

ŞEKİLLER

Şekil 1: Değiştirilmiş Bloklar Rastgeleleştirmesine bir örnek	20
Şekil 2: Örneklem popülasyonu.....	29

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Klinik bir çalışmanın hazırlanmasında izlenecek adımlar.	9
Çizelge 1.2: Eşitlik 4’de yer alan değişkenler.	12
Çizelge 1.3: İki bağımsız oranın 0.80 güç ve 0.05 anlamlılık düzeyinde karşılaştırılmasında her bir çalışma grubunun örneklem büyüklüğü. (İki oran arasında P1 küçük, P2 büyük oranı temsil eder.)	16
Çizelge 1.4: Minimize etme rastgeleleştirmesine bir örnek.	21
Çizelge 2.1: Çok merkezli klinik denemedeki verileri gösterir özet tablo.	34
Çizelge 2.2: Frekansçı yaklaşım için SAS’da veri girişi.	42
Çizelge2.3: Mantel-Heanszel yaklaşımı için SAS’da veri girişi.	43
Çizelge 3.1: Frekansçı yaklaşım için sabit etkili model analizi sonuçları(Veri Düzeltmesi yok)	44
Çizelge 3.2: Frekansçı yaklaşım için sabit etkili model analizi sonuçları(Veri Düzeltmesi var)	45
Çizelge 3.3: Frekansçı yaklaşım için rastgele etkili model analizi sonuçları.	47
Çizelge 3.4: Mantel-Haenszel yaklaşımı için veri analizi.	48

1. GİRİŞ

Çok Merkezli Klinik Denemeler, klinik bir denemenin, aynı anda birden çok klinikte yürütülmesine verilen isimdir. Çok merkezli klinik denemeler, 1940'larda ve 1950'lerde Brandford Hill'in klasik kontrollü çoklu klinik denemeleri tasarlamasından bu yana giderek popülerliğini arttırmış ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu denemelerde, bir deneme, farklı merkezlerde birbirinden ayrı ve ilişkisiz çalışmalar olarak yürütülmek yerine, tek bir çalışmanın farklı merkezlerde yürütülen parçaları olarak ele alınır(Fleiss, 1986).

1.1. Neden Çok Merkezli Klinik Deneme?

Analizde, birden fazla merkezin kullanılması, çok merkezli klinik denemelerin, meta-analizi ile benzer bir yapıda olmasına neden olmaktadır. Meta-analizinde de, çok merkezli klinik denemelerde olduğu gibi, farklı merkezlerde yürütülen benzer çalışmalar kombine edilerek genel bir sonuç elde edilebilir. Ancak, meta-analizi, kendisini çok merkezli klinik denemelerden ayıran bir özelliğe sahiptir. Bu özellik ise, çalışmanın yürütüldüğü merkezlerde, çok merkezli klinik denemelerde olduğu gibi, aynı çalışma prosedürünün takip edilmiş olması gibi bir kısıtlayıcıya sahip olmamasıdır. Bu tür bir kısıtlayıcının bulunmaması pek çok araştırmacı için meta-analizini daha cazip kılsa da, popülasyondaki beklenen varyansın, çok merkezli klinik denemeye göre daha yüksek olacağı göz önünde bulundurulmalıdır(Higgins ve ark., 2011).

Bir denemenin tek bir merkezde yürütülmesinde, istenilen güç düzeyine ulaşmak için gerekli olan denek sayısının sağlanması, özellikle nadir görülen

hastalıklarda uzun bir süre gerektirir. Çok merkezli klinik denemeler ise, istenilen denek sayısına ulaşılması için gerekli süreyi, önemli ölçüde azaltarak, çalışmanın daha kısa sürede tamamlanmasına olanak sağlar. 1967 yılında yapılmış olan “Polisitemia Vera” deneyi bu duruma örnek olarak gösterilebilir.

Polisitemia Vera, doğal sonuçları arasında inme, kanama, lösemi ve ölüm bulunan yüksek hematokrit ile karakterize edilen oldukça nadir rastlanan kronik bir hastalıktır. 1960’ların sonlarında bu hastalığın tedavisinde kullanılan birkaç yöntem bulunmasına karşın, alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesine yönelik ciddi bir çalışma yapılmamıştı. 1967 yılına gelindiğinde, ABD Ulusal Kanseri Enstitüsünün desteği ile bu hastalığın klinik araştırmasının yapılması amacıyla “Polisitemia Vera Çalışma Grubu(PVÇG)” oluşturulmuştur. Bu grubun başlıca çalışması olan PVÇG-01 isimli denemede, kan alma(phlebotomy), kemoterapi(chlorambucil) ve radyoaktif fosfor(32P) tedavileri karşılaştırılmıştır. 431 tanesi uygun bulunan 478 deneğin katıldığı bu çalışma 4 farklı ülkeden 40 ayrı merkezde aynı anda yürütülmüştür. Çalışma bu kadar geniş bir alana yayılmış olmasına rağmen, yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılması ise 8 yıl (1967-1974) sürmüştür(Berry, 1990). Benzer bir çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi, yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşmak için geçen süreyi şüphesiz çok daha uzun hale getirecektir.

Çok merkezli klinik denemelerin, tek merkezde yürütülen bir çalışmaya göre, çalışma süresini ciddi şekilde azaltma avantajına sahip olmalarına rağmen, tek merkezli bir denemede kullanılan çok daha fazla kaynağa ihtiyaç duymaları gibi bir dezavantajı vardır(Yamaguchi ve ark., 2002). Ancak, çalışma sonucunda elde edilebilecek potansiyel faydalar, bu dezavantajın görmezden gelinmesine neden olur. Elde edilecek bu faydaları ise ikiye ayırmak mümkündür. Bunlardan ilki, çok merkezli klinik denemeleri sıklıkla kullanan ilaç firmalarının sağlayacağı faydadır. Buna göre, bir çalışma, ne kadar geç tamamlanırsa, kullanılan yöntemin(ilacın) modasının geçmesi ve daha yeni yöntemlerin(ilaçların) rakip firmalar tarafından üretilmesi ihtimali o derecede artar. Bu da, çalışmayı düzenleyen firmanın potansiyel

kar kaybına neden olur. İkinci fayda ise, tıp biliminin amacına yönelik faydadır; Bir tedavinin(ilacın) gecikmesi, bundan yararlanacak olan hastaların sağlıklarını ve belki de hayatlarını kaybetmelerine neden olacaktır(Yamaguchi ve ark., 2002, Weiss ve ark., 1983). Çok merkezli klinik denemenin sonucunda elde edilecek olan bu iki potansiyel fayda, çalışma için kullanılacak olan kaynağın görmezden gelinmesi için yeterlidir.

Çok merkezli klinik denemelerin bir diğer avantajı ise, çalışma sonuçlarının birden fazla tedavi(ya da ilaç) için veya birden fazla hasta türü için genelleştirilebilir olmasıdır(Fleiss, 1986).

Çok merkezli klinik denemeler uygulamada çok sık kullanılmasına karşın, verilerin analiz edilmesinde kullanılacak yöntemler konusunda pek çok fikir ayrılığı bulunmaktadır. Bu fikir ayrılıkları, verinin analizinde kullanılacak modelin sabit etkili mi yoksa rastgele etkili mi olması gerektiği ya da belirlenen modelin etkileşim içerip içermeyeceği konularında yoğunlaşmaktadır. Belirlenen modelin analiz edilmesinde ise, iki farklı yaklaşım kullanılabilir. Bunlar, geleneksel yöntem olan, Frekansçı Yaklaşım ve buna alternatif olarak geliştirilmiş olan Bayesçi Yaklaşımdır. Fikir ayrılıklarına ve analizde kullanılacak yaklaşımlara ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak değinilecektir.

Çok merkezli klinik denemelerde, gözlenen yanıt değişkeni sürekli veri tipinde olabileceği gibi kategorik, sağ kalım ve sıralanabilir veri tipinde de olabilir. Kullanılan yanıt değişkenine göre, veri analizinde kullanılacak olan istatistiksel yöntemler de farklılık gösterecektir. Sıradaki bölümde, konunun detaylarına girilmemekle birlikte, araştırmacılar için önsel bir bilgi sağlaması amacıyla bahsi geçen yöntemlere kısaca değinilecektir.

1.1.1. Sürekli Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler

Yanıt değişkeninin nicel veri tipinde ve tek bir ölçümden oluştuğu bu deneme türünde, iki ya da daha fazla sayıda tedavinin karşılaştırılması mümkündür. Bu tür denemelerin analizinde en sık frekansçı yaklaşım içinde yer alan ANOVA modelleri kullanılır. Bunun yanında, son yıllarda bilgisayar ve yazılım teknolojilerindeki gelişimin de etkisi ile alternatif bir yöntem olan ve sonuçları bakımından daha kesin tahminlerde bulunabilen “Bayesçi Yaklaşım” da sıklıkla kullanılır olmaya başlamıştır. ANOVA analizi için kurulacak olan istatistiksel model:

$$y_{ijk} = \mu + \beta_i + t_j + (\beta t)_{ij} + \varepsilon_{ijk} \quad \text{Eşitlik (1)}$$

şeklinde olmakla beraber burada y sürekli veri tipindeki yanıt değişkenini, μ genel ortalamayı, β merkezlerin etkisini, t tedavilerin etkisini ve (βt) ise tedavi*merkez etkileşim etkisini ifade etmektedir. Modelde, tedavi, merkez ve tedavi*merkez etkileşim etkileri sabit etkili olabileceği gibi rastgele etkili de olabilir.

Çok merkezli klinik denemelerin ortaya çıktığı ilk dönemlerde etkileşim etkisinin modele dahil edilmesi araştırmacının vereceği karara bağlı olmakla beraber, kimi durumlarda araştırma sonuçlarının yanlı olmasına neden olan bir durumdur. Ancak, 1985 Yılında U.S. FDA tarafından ilaç uygulamalarının istatistik bölümüne yönelik düzenleyici bir yayında; “çok merkezli çalışmalarda merkezler, tedaviler ve bunların etkileşimlerini içeren bir varyans analizi tablosu bulunmalıdır” ibaresi ile incelenmesi zorunlu kılınmıştır. Buna göre, tedavi*merkez etkileşim etkisinin

anlamli bulunmasi durumunda modele dahil edilmesi gerekliligi ortaya cikmistir. Tedavi*merkez etkileşim etkisinin model için anlamlılığına karar verilmesinde, sabit etkili model için elde edilen p değerine, rastgele etkili model için ise etkileşim etkisinin varyansın ne kadarını açıkladığına bakılır.

1.1.2. Sağ Kalım Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler

Tıp alanında araştırmacıların karşılaşılabileceği durumların çokluğu, bu durumlarla başa çıkabilmek içinde oldukça fazla sayıda yöntemin olmasını gerektirir. Söz gelimi, kronik ya da genetik sorunlar, araştırmacıların tespit etmede, tedavi etmede ve tedavi sürecini gözlemlenmede oldukça zorlandıkları sorunların başında gelir. Bunun nedeni, bu tür rahatsızlıkların genelinin, tespit edilmesinden itibaren, hastanın ölümüne kadar devam edecek olan bir tedavi sürecini gerektirmesidir. Buna paralel olarak da bu alanda yürütülecek olan bir çalışmanın, uzun soluklu bir çalışma olması gerekir.

Bu tür bir çalışma, incelenen durumun özelliklerine göre deneğin doğum, hastalığın teşhisi, tedavinin ilk defa uygulanması, ölüm ya da deneğin çalışmada takip dışında kalması gibi evrelerini kapsayabilir(Bull K., Spiegelhalter D. J., 2004). Sağ kalım veri tipinin kullanıldığı çok merkezli klinik denemelerin analizinde kullanılan başlıca üç model bulunur; Tabakalandırılmış Cox Modeli, Sabit Etkili Cox Modeli ve Rastgele Etkili Cox Modeli(Glidden D. V., Vittinghoff E., 2004). Bu

modellerin arasındaki temel farklılık merkezlerin değerlendirilme şekilleri olup, modeller genel olarak aşağıdaki şekilde kurulur:

$$\lambda_{ki}(t) = \lambda_{0k} \exp(\beta^T Z_{ki}) \quad \text{Eşitlik (2)}$$

Burada, λ_{0k} merkez etkilerini (ki bu etkiler merkeze özgü başlangıç riskleri ile birleşmiştir), $(\beta^T Z_{ki})$ ise merkez etkilerine (aynı zamanda başlangıç risklerine) etki eden yardımcı değişkenleri ifade eder.

1.1.3. Sıralı Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler

Çok merkezli klinik denemelerde yanıt değişkenlerinin sunulmasında kullanılan bir diğer yöntem de sıralı (ordinal) veri yapısının kullanılmasıdır. Bu tür yanıt değişkenleri arasında hiyerarşik bir ilişki olmakla beraber, yanıt değişkenleri kesikli veri yapısında olacaktır. Yanıt değişkeninin rakamsal olarak ifade edilmesinde ardışık hiyerarşik yanıtlar arasında eşit aralıklar kullanılıyor olsa da bu değerlerin ifade ettikleri durumlar arasındaki derecelendirme/sıralama matematiksel olarak eşit olmayabilir. Örneğin, araştırmaya konu olan bir hastalığın belirli bir semptomunun ne sıklıkla görüldüğünün incelendiği bir durum için; “hiç”, “günde bir defa”, “iki günde bir defa”, “üç günde bir defa”... şeklinde bir hiyerarşik yapı oluşturulabilir. Ancak, ilk bakışta eşit aralıklar matematiksel olarak da bir eşitliği ifade ediyor gibi görülse de “hiç” ile “günde bir defa” arasında diğer ardışık kategoriler arasındakine benzemeyen bir matematiksel uzaklık vardır.

Sıralı yanıt değişkeninin kullanıldığı bir çok merkezli klinik denemede, analiz için sıralı odds oranları gibi lojistik regresyon temelli yöntemler kullanılır. Analizde kullanılacak modelin istatistiksel gösterimi ise;

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}^*}{1 - \pi_{ijk}^*}\right) = \alpha_j + \gamma_k + \beta_i \quad \text{Eşitlik (3)}$$

şeklinde olacaktır.

Yapılan klinik bir çalışmanın, uygun önemlilik derecesinde, yeterli bir güce sahip olması ve mümkün olan en kısa sürede tamamlanması istenir. Çok merkezli denemeler, çalışmanın birden fazla merkezde yürütülmesi nedeniyle, istenilen bu koşulların sağlanmasındaki en etkili yoldur. Bu tez çalışmasında, genel olarak “İkili Yanıt Değişkenli Çok Merkezli Klinik Denemeler” ile ilgilenilecektir.

Bu tez çalışmasında amaç, ikili yanıt değişkenine sahip çok merkezli klinik bir denemenin tasarlanması, örneklem genişliğinin belirlenmesi, rastgeleleştirme yöntemleri, verilerin analizinde kullanılan yöntemler ve hangi durumda hangi yöntemin kullanılmasının daha iyi sonuç vereceği konularında araştırmacılar için önsel bir bilgi sağlamaktır.

1.2. İkili Yanıt Değişkeni İçin Çok Merkezli Klinik Denemelerin Tasarlanması

Klinik bir denemenin başarılı sayılabilmesi(güvenilir sonuçlar verebilmesi) için tasarım aşamasının iyi yürütülmüş olması gerekir. Bu aşamada, çalışmanın amacının açıkça belirlenmiş olması büyük önem taşır. Bunun nedeni, çalışmanın, belirlenmiş olan bu amaca göre tasarlanacak olmasıdır. Araştırmacıların, bu amaç doğrultusunda, çalışma sonunda yapılacak olan analiz için klinik olarak anlamlı en küçük fark, testin önemlilik derecesi ve testin gücü gibi konularda bir karara varmaları gerekir. Vermiş oldukları bu karar, ilerleyen aşamada çalışma için gerekli olan örneklem büyüklüğünü etkileyecektir. Çalışmanın tasarımı sırasında bu aşamalardan herhangi birinin iyi planlanmamış olması, çalışmadan elde edilecek olan sonuçların güvenilirliğini yitirmesine neden olabilir. Klinik bir çalışmanın tasarlanmasında üzerinde tartışılacak bir fikir birliğine varılması gereken konular ve alt başlıklarını içeren bir örnek, Çizelge 1.1’de görülebilir(David G. Weiss et al).

Tüm klinik denemeler için önemli olan tasarım aşaması, çok merkezli klinik denemeler için daha fazla dikkat ve daha iyi bir planlama gerektirmektedir. Bunun nedeni, çalışmanın birden fazla merkezde yürütülecek ve çalışmaya katılan tüm merkezlerin aynı çalışma protokolünü takip edecek olmasıdır. Bu sebeple, özellikle çalışmanın amacı konusunda, çalışmaya katılacak olan tüm araştırmacıların tam bir fikir birliği içinde olmaları gereklidir(Berry, 1990).

Çalışmanın amacının belirlenmesinin ve gerekli olan örneklem büyüklüğünün hesaplanmasının ardından, çalışmaya dâhil edilecek merkezlerin belirlenmesi aşamasına gelinecektir. Bu aşama, çok merkezli klinik denemelere adını veren ve bu denemeleri diğer klinik denemelerden ayıran aşamadır. Çalışmaya dâhil edilecek merkezlerin tümü aynı protokolü takip edeceğini için, mümkün olan en yüksek

benzerliğe sahip olmaları beklenir. Böylelikle, çalışma örnekleme, mümkün olan en yüksek homojenliğe sahip olacaktır. Bu da, meta-analizinde karşılaşılan, “beklenen varyansın büyük çıkması” ihtimalinden kaçınılmasını sağlayacaktır.

Çizelge 1.1: Klinik bir çalışmanın hazırlanmasında izlenecek adımlar.

-
1. Çalışma planı için zaman çizelgesi.
 2. Çalışma liderliğinin oluşturulması.
 3. Planlama ile ilişkili sorumlulukların yetkilendirmesi.
 4. Çalışma protokolünün geliştirilmesi.
 - a. Çalışma amaçları, mantığı ve önemi
 - (1) Birincil amaç.
 - (2) İkincil amaç.
 - b. Çalışma tasarımı ve metodoloji.
 - (1) Hasta popülasyonu, çalışmaya alma kriteri, çalışmadan çıkarma kriteri.
 - (2) Tedavi idaresi: rastgeleleştirme, körleme, standartlaştırma prosedürleri.
 - (3) Başlıca çalışma sonuç değişkenleri ve çalışmanın diğer ölçümleri.
 - (4) Takip süresi uzunluğu ve çalışma ölçümlerinin frekansları.
 - (5) Örneklem büyüklüğü hesaplamaları ve istatistiksel önemlilikler.
 - c. Merkez laboratuvarlar ya da merkezi veri skorlama.
 - d. Çalışma veri türleri.
 - e. Gereken özel donanımlar.
 - f. Çalışma bütçesi.
 - g. Kitle bilgilendirme prosedürleri.
 - h. Pilot çalışmalar ve merkez belirlemeleri için planlar.
-

1.2.1. Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Kontrollü klinik bir deneyde katılımcı sayısı çok geniş bir aralıkta değişim gösterebilir(Wittes, 2002). Bu sayı birçok çalışmada keyfi olarak belirlense de bilimsel bir yaklaşım ve başarılı bir klinik deney için, önceden belirlenen önemlilik düzeyi, anlamlı olarak kabul edilen fark ve testin gücü göz önüne alınarak hesaplanmalıdır. Tespit edilecek farkın ve testin önemlilik düzeyinin azalması örneklem büyüklüğünün artmasına neden olurken, aynı şekilde, testin gücünde yaşanabilecek herhangi bir artış da örneklem büyüklüğünü aynı yönde etkileyecektir. Örneklem büyüklüğünde artışa neden olabilecek bu gibi durumların yanında, örneklem büyüklüğünü sınırlayan durumlar da mevcuttur. Kaynak yetersizliği çoğu zaman örneklem büyüklüğünü sınırlar. Kısıtlı bir bütçe ya da küçük bir hasta havuzu ile sınırlandırıldıklarında, araştırmacılar ilgilenilen durum için mümkün örneklem büyüklüğü ile elde edilebilecek çeşitli sonuçlar için denemenin gücünü hesaplamalıdır. Çünkü oldukça düşük güce sahip bir deneme devam ettirilmeye değmeyebilir(Wittes, 2002). Bu durumda, başarılı sayılabilecek bir klinik çalışma için, çalışmanın amacına ve niteliğine en uygun örneklem büyüklüğünün seçilmesi, araştırmacıların çalışma için ayırdıkları zaman ve kaynağı en iyi şekilde kullanmalarını sağlayacaktır.

Fakat pek çok klinik çalışmada, gerekli olan örneklem büyüklüğüne ulaşmak önemli bir sorundur. Polisitemia Vera gibi nadir görülen hastalıklarda bu sorun daha açık görülmektedir. İşte bu noktada, çok merkezli denemeler devreye girer ve uygun örneklem büyüklüğüne ulaşmak için gereken süreyi önemli ölçüde azaltır. Ancak, çok merkezli klinik denemeler, tek bir merkezde yürütülen kontrollü klinik denemelerden daha farklı bir yapıya sahip olduğu için, örneklem büyüklüğü hesabı da bu denemelerden farklı olacaktır.

1.2.1.1. Sürekli Veri Tipi İçin Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Çok merkezli klinik denemelerde örneklem büyüklüğü, ilgilenilen birincil değişkenin türüne göre “Sürekli Veri Tipi” ve “Sürekli Olmayan Veri Tipi” için olmak üzere iki farklı biçimde hesaplanabilir (Brown ve ark., 2006). Sürekli veri tipi için örneklem büyüklüğü hesabı, karşılaştırılması muhtemel üç farklı duruma göre yapılabilir. Bu durumlar;

- Çalışmaya dâhil edilecek merkez sayısı bilindiğinde (Durum 1).
- Her bir merkezde çalışmaya katılacak hasta sayısı bilindiğinde (Durum 2).
- Çalışmaya dâhil edilecek merkez sayısı ve her bir merkezde çalışmaya katılacak hasta sayısı bilinmediğinde (Durum 3).

1.2.1.1.1. Durum 1

Durum 1’de, denemenin yürütülecek olduğu merkez sayısı (c) önceden bilinmektedir. Aynı şekilde, denemede kaç farklı tedavinin (τ) karşılaştırılacağı da önceden bilindiğinden, tahmin edilmesi gereken tek değişken, bir merkezde, her bir tedavi grubunda bulunması gereken hasta sayısı (r) olacaktır. Bu durumda bir merkezdeki her bir tedavi grubunda bulunması gereken hasta sayısı;

$$r = \frac{2(t_{sd,1-\alpha/2} + t_{sd,\beta})^2 \sigma^2}{c\Delta^2 - 2(t_{sd,1-\alpha/2} + t_{sd,\beta})^2 \sigma_{tm}^2} \quad \text{Eşitlik (4)}$$

eşitliği kullanılarak hesaplanacaktır. r değerinin elde edilmesinin ardından örneklem büyüklüğü (OB);

$$OB = c * r * \tau \quad \text{Eşitlik (5)}$$

formülü kullanılarak elde edilir.

Çizelge 1.2: Eşitlik 4’de yer alan değişkenler.

Δ	Klinik olarak anlamlı kabul edilen en küçük fark.
σ^2	Genel varyans
σ_{tm}^2	Tedavi*merkez etkileşimine ait varyans
α	Testin anlamlılık düzeyi.
β	Testin güç düzeyi.
t	t dağılımı.
$sd = (c - 1)(\tau - 1)$	Serbestlik derecesi.

1.2.1.1.2. Durum 2

Durum 2’de ise durum 1’den farklı olarak, çalışmanın kaç merkezde (c) yürütüleceği bilinmiyorken, her bir merkezde, her bir tedavi grubunda bulunması öngörülen hasta sayısı (r) ve kaç farklı tedavinin (τ) karşılaştırılacağı önceden bilinmektedir. Çalışmaya dâhil edilecek merkez sayısının tahmin edilmesinde;

$$c = \frac{2(t_{sd,1-\alpha/2} + t_{sd,\beta})^2 (\sigma^2 + r\sigma_{tm}^2)}{r\Delta^2} \quad \text{Eşitlik (6)}$$

eşitliği kullanılır. Ancak, serbestlik derecesinin hesaplanmasında ($sd = (c - 1)(\tau - 1)$) kullanılan c değeri bilinmediğinden, t dağılımı yerine normal dağılımın Z değeri kullanılarak önsel bir c değeri bulunur. Daha sonra bulunmuş olan bu değer, serbestlik derecesi hesabı formülünde yerine koyulur ve t dağılımı kullanılarak gerçek c değeri elde edilir.

1.2.1.1.3. Durum 3

Çalışmaya dâhil edilecek merkez sayısının ve bir merkezde, her bir tedavi grubunda bulunması gereken hasta sayısının bilinmediği Durum 3 için örneklem büyüklüğü hesabı ilişkili maliyet değeri kullanılarak hesaplanır. Klinik bir denemede, her bir hastanın tedavi, gözlem gibi nedenler sonucunda oluşan belirli bir maliyeti vardır. Bu maliyet, merkezin maliyetini oluşturan etkenlerden biridir. Ayrıca, çalışmanın yürütüldüğü merkezin durumu da maliyeti etkileyen diğer bir etkidir. Örneğin, uluslar arası bir çalışmada kullanılacak yurt dışındaki bir merkezin maliyeti, yurt içindeki bir merkezin maliyetinden daha fazla olacaktır. Bir merkezin, tüm bu maliyetler toplamına “ilişkili maliyet (g)” denir. İlişkili maliyet;

$$r = \sqrt{\frac{g\sigma^2}{\tau\sigma_{tm}^2}} \quad \text{Eşitlik (7)}$$

eşitliği ile bir merkezde her bir tedavi grubunda bulunacak hasta sayısının sınırlanmasında kullanılır. Eşitlikten elde edilen r değeri;

$$c = \frac{2(t_{sd,1-\alpha/2} + t_{sd,\beta})^2 (\sigma^2 + r\sigma_{tm}^2)}{r\Delta^2} \quad \text{Eşitlik (8)}$$

eşitliğinde yerine koyularak bir c değeri elde edilir. Ancak, t dağılımının serbestlik derecesi hesaplanamayacağından, durum 2’de olduğu gibi t dağılımı yerine normal dağılımın Z değeri kullanılarak geçici bir c değeri elde edilir. Daha sonra bu değer eşitlikteki yerine koyulur ve gerçek c değeri bulunur. En son olarak da, tüm değerler (Durum 1) eşitliğindeki yerine koyularak örneklem büyüklüğü tahmin edilir.

1.2.1.2 Sürekli Olmayan Veri İçin Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Çok merkezli klinik bir denemede, c denemeye katılan merkez sayısını, r bir merkezde bulunan tedavi gruplarından her birindeki hasta sayısını ve τ karşılaştırılacak olan tedavi sayısını gösterebilir. Bu durumda karşılaştırılacak olan tedavi sayısı (τ) önceden bilineceğinden, çalışmadaki merkez sayısının ve bir merkezdeki her bir tedavi grubunda bulunması gereken denek sayısının hesaplanması gerekmektedir. Bazı çalışmalarda bu sayılar önceden verilmiş olabilir. Bu durumda verilmiş olan bu sayılar;

$$OB = c * r * \tau \quad \text{Eşitlik (9)}$$

formülünde yerine koyularak uygun örneklem büyüklüğü hesaplanır.

Denek ve merkez sayısının bilinmediği durumlarda, gerekli örneklem büyüklüğü hesabı merkez örnekleme ve hasta örnekleme ilişkili maliyeti üzerinden hesaplanır. Buna göre çalışmaya dâhil edilen her bir merkezin belirli bir maliyeti bulunmaktadır. Bu maliyet, dâhil edilen merkezin niteliklerine göre değişim gösterecektir. Hasta örnekleminin maliyeti ise çalışmaya katılan her bir hastanın gideri (tedavi, izleme, verilerin kaydedilmesi vb.) üzerinden hesaplanır. Buna göre ilişkili maliyete g diyecek olursak, bir çalışmanın toplam maliyeti;

$$TM = c * r * \tau + c * g \quad \text{Eşitlik (10)}$$

formülü ile hesaplanır. Burada r değerini hesaplamak için ilişkili maliyet g sınırlayıcı bir değer olarak kullanılır. Bu durumda r ;

$$r = \sqrt{g * \sigma^2 / b * \tau * \sigma_{ct}^2} \quad \text{Eşitlik (11)}$$

ile bulunur. Burada σ^2 ve σ_{ct}^2 sırasıyla, artıkların varyansını ve merkez*tedavi etkileşimi varyansını ifade eder. Bu değerler, tahmini olarak ya da daha önce yapılan

benzer çalışmalar referans alınarak belirlenir. Elde edilen r değeri yardımıyla da c değeri aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$c = \frac{2(t_{sd,1-\alpha/2} + t_{sd,\beta})^2(\sigma^2 + r\sigma_{ct}^2)}{r\Delta^2} \quad \text{Eşitlik (12)}$$

Formülde yer alan Δ tespit edilecek farkı, sd serbestlik derecesini, α testin önem derecesini ve β testin gücünü ifade eder. Serbestlik derecesi;

$$sd = (c - 1)(\tau - 1) \quad \text{Eşitlik (13)}$$

formülü kullanılarak hesaplanır(Brown ve ark., 2006).

Ancak bu hesaplamalar için kullanılan formüller sürekli yanıt değişkeni için düzenlenmişlerdir. Bu formüllerin ikili yanıt değişkenine sahip bir denemede kullanılabilmesi için bazı değişiklikler yapılması gerekmektedir. Öncelikle tedavi çiftleri arasındaki farkın varyansı;

$$\text{var}(t_i - t_j) = 2(v/rc + \sigma_{ct}^2/c) \quad \text{Eşitlik (14)}$$

Formülü kullanılarak hesaplanır. Formülde;

- $v = \phi a / b$
- a =Binomial veri için payda terimi ya da sayılabilir veri için karşılık terim.
- b =Beklenen varyans, örneğin ikili veri için $\mu(1 - \mu)$ ya da sayılabilir veri için μ .
- ϕ =Dağılım parametresini ifade eder.

Pek çok durum için a değeri 1 olarak alınır ve ortalama değer olarak da b yerine μ kullanılabilir. Bu durumda örneklem genişliği için normal veride kullanılan formülde σ^2 yerine $v = \phi a / b$ kullanılarak hesaplama yapılır. Bu durumda yukarıdaki değerler hesaplanarak;

$$r = \sqrt{g * \phi / (b * t * \sigma_{ct}^2)} \quad \text{Eşitlik (15)}$$

Formülünde yerine koyulur ve daha sonra;

$$c = 2 \left(t_{sd, 1-\alpha/2} + t_{sd, \beta} \right)^2 \frac{(\phi/b + r\sigma_{ct}^2)}{r\Delta^2} \quad \text{Eşitlik (16)}$$

Eşitliği ile c değeri hesaplanır (Brown ve ark., 2006).

Çizelge 1.3: İki bağımsız oranın 0.80 güç ve 0.05 anlamlılık düzeyinde karşılaştırılmasında her bir çalışma grubunun örneklem büyüklüğü. (İki oran arasında P1 küçük, P2 büyük oranı temsil eder.)

		P2									
		0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	0.95
P1	0.05	474	88	43	27	18	14	10	8	6	5
	0.10		219	71	38	24	17	12	9	7	6
	0.15		945	134	57	32	21	15	11	8	7
	0.20			313	91	45	27	18	13	9	8
	0.25			1291	165	65	36	22	15	11	9
	0.30				376	103	48	28	18	12	10
	0.35				1511	182	69	36	22	14	12
	0.40					407	107	48	27	17	14
	0.45					1605	186	68	34	20	16
	0.50						407	103	45	24	18
	0.55						1573	175	62	30	22
	0.60							376	91	38	27
	0.65							1416	151	50	33
	0.70								313	71	43
	0.75								1134	113	58
	0.80									219	88
0.85									725	160	
0.90										474	

Yukarıda verilen hesaplama yönteminin yanı sıra, uygun örneklem büyüklüğünün verildiği bazı hazır tablolar da mevcuttur. Yukarıda bir örneği görülebilecek tabloda, iki oranın karşılaştırılması çalışmasında, önceden belirlenmiş önemlilik derecesi ve uygun güç düzeyi için optimal örneklem büyüklükleri yer almaktadır (Çizelge 1.3).

1.2.2. Rastgeleleştirme

Klinik bir denemenin, belki de en önemli aşaması, yanıt değişkenlerinin elde edileceği deneklerin çalışmaya dâhil edilmesidir. Deneklerin çalışmaya dâhil edilmesi ise gönüllülük esasına göre gerçekleştirilir. Ancak, klinik bir denemenin başarılı sayılabilmesi için, deneklerin gönüllü olarak çalışmaya katılmak istemeleri yeterli değildir ve çalışmaya dâhil edilecek olan denekler denemenin amacına uygun olmalarıdır. Bu nedenle, araştırmacıların, denemenin tasarlanması aşamasında, çalışmaya alınacak olan hastaların taşınması gereken özelliklerin belirtildiği bir hasta kabul protokolü geliştirmeleri gereklidir. Ancak hastaların, önceden belirlenmiş bir protokole göre çalışmaya dâhil edilmesi, yanlılık gibi bir sorunun ortaya çıkmasına neden olabilir. İşte rastgeleleştirme, bu aşamada ortaya çıkar ve olası yanlılığın ortadan kaldırılmasını sağlar.

Rastgeleleştirme, klinik bir denemede katılımcılarının tedavi gruplarına atanması işlemini düzenler. Bu süreçte, her bir katılımcıya, bilinen(genellikle eşit) bir olasılıkla tedavi gruplarından herhangi birine atanma şansı verir. Rastgeleleştirme ilk olarak Fisher(1953) tarafından tanıtılmış ve tarımsal problemlerin tasarlanmasında kullanılmıştır(Zheng ve ark., 2008). Başarılı bir rastgeleleştirmede, kişilerin atanacakları grupların önceden bilinmeleri gerekir(Beller ve ark., 2002).

Klinik bir denemede, analiz sonucunda anlamlı bir farkın ortaya çıkmasının üç olası nedeni vardır. Bunlar:

- Gerçek bir farkın bulunması,
- Sonuçlardaki farkın sadece şans ile ortaya çıkmış olması,
- Gruplar arasında, dışarıdan müdahale dışında, sistematik bir fark (ya da yanlılık) bulunması.

Rastgeleleştirme, üçüncü ihtimalin önlenmesini amaçlar. Bunun nedeni, ilk iki ihtimalin denemeye başlamadan önce belirlenmiş ve analiz içerisinde de önemlilik derecesi ile belirtilmiş olmasıdır. Bu durumda, elde edilen anlamlı farkın şans eseri ortaya çıkması olasılığı yeterince küçük ise araştırmacı, bu farkın, klinik müdahalenin bir sonucu olduğunu varsayacaktır(Beller ve ark., 2002). Ancak bu varsayım, rastgeleleştirme işlemi doğru şekilde yapıldıysa geçerli olacaktır.

Rastgeleleştirmenin sağlıklı olarak yapılmaması durumunda, denemeden elde edilecek sonuçlar güvenilirliğini yitirecektir. Bu nedenle rastgeleleştirme, klinik bir deneme için hayati önem taşımaktadır denilebilir. Yapılmış olan rastgeleleştirmenin uygulama sırasında herhangi bir bozulmaya uğramaması için tedavileri uygulayan klinik personeli de kapsayacak körleme yöntemlerinin kullanılması gereklidir. Kullanılan körleme yöntemlerinden en yaygını ise “Çift Kör” denilen, deneğin ve tedaviyi uygulayan klinisyenin hangi tedavinin uygulandığını bilmediği durumdur. Böylelikle, hastadan ya da klinisyenden kaynaklanabilecek olan yanlılığın önüne geçilmesi amaçlanır.

Geçmişte, rastgele rakamlar tablosu, kura çekme gibi yöntemlerle gerçekleştirilen rastgeleleştirme işlemi, son yıllarda, özellikle bilgisayar ve yazılım teknolojisinde yaşanan gelişimden etkilenmiştir. Günümüzde, rastgeleleştirme işlemini gerçekleştirmek için çok sayıda bilgisayar yazılımı mevcuttur ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşağıdaki bölümde, sözü edilen yazılımların rastgeleleştirme işlemini gerçekleştirmekte kullandıkları yöntemlere değinilecektir.

1.2.2.1. Değiştirilmiş Bloklar Rastgeleleştirmesi

Değiştirilmiş bloklar tasarımı, hastaları, sıralı(ardışık) bloklar şeklinde tedavi gruplarına atayan bir yöntemdir. Örneğin, sabit blok genişliğinin tercih edildiği bir durumda a ve b gibi iki tedavinin olduğu düşünölsün. Bu durumda, her bloktaki her bir tedavi grubunda m tane hasta bulunur ve her bir bloğun genişliği de $2m$ olur. Örneklemin B sayıda bloktan oluştuğu varsayılrırsa da örneklem genişliği $2mB$ olarak hesaplanır(Matts ve ark., 1988). Bu işlem sonunda, her bir blokta ve örneklemin tümünde, her bir tedavi grubunda eşit sayıda denek bulunur. Değiştirilmiş bloklar yöntemi, deneklerin atanması konusundaki bu tutucu yapısı nedeniyle, tedavi yöntemleri arasındaki dengenin sağlanması bakımından en etkili yöntemdir.

Değiştirilmiş bloklar tasarımı, sadece eşit büyüklükteki blokların oluşturulduğu bir yöntem değildir. Eşit büyüklükteki bloklardan oluşan tasarımların yanı sıra, artan blok genişliğine (2, 4, 6, ... gibi) sahip ya da rastgele büyüklükte bloklara sahip tasarımların oluşturulması da mümkündür.

Yukarıdaki verilen örnek tekrar göz önüne alınacak olursa, iki tedavinin kullanıldığı dörtlü bloklar için 6 olası kombinasyon bulunmaktadır: aabb, bbaa, abab, abba, baba, baab. Bu bloklar, kullanılacak olan örneklemin büyüklüğüne göre rastgele sayı dizisinden çekilen sayılara göre sıralanır ve rastgeleleştirme işlemi hastaların, sırayla bloklardaki görölen tedavilere atanması ile gerçekleştirilir. Günümüzde ise kullanılan yazılımlar, bu işlemi araştırmacı için rastgele olarak gerçekleştirmektedir.

Bu rastgeleleştirme işlemi, çok merkezli klinik denemelerde, her merkez için ayrı ayrı yapılabileceği gibi, her merkezde, oluşturulmuş olan tek bir değiştirilmiş bloklar tasarımının kullanılması da mümkündür.

Şekil 1: Değiştirilmiş Bloklar Rastgeleleştirmesine bir örnek

Rastgele Sayı Dizisi	Değiştirilmiş Bloklar	Rastgeleleştirme Listesi
1	1. AABB	1 { A A
4	2. ABAB	
6	3. ABBA	4 { B B
9	4. BBAA	
3	5. BABA	6 { A A
(vb)	6. BAAB	
		3 { B A

Değiştirilmiş blokların bir dezavantajı, tek merkezde yürütülen çalışmalarda denemedeki belirli bir tedavi dağıtımı, rastgeleleştirme öncesinde araştırmacı tarafından bilinebilir. Ancak çok merkezli denemeler için böyle bir sorun yoktur(Zheng ve ark., 2008).

1.2.2.2. Minimize Etme

Bu yöntem, pek çok denek karakteristiğinde tedavi dengesine aynı anda ulaşmaya çalışır(Buse, 2000). Bu nedenle, tedavi grupları arasındaki toplam dengesizliği bir ölçüde azaltmak için, tedavi dağıtımında yanlılık oluşturur(Buse, 2000). Bu yöntemde göre, tedavi dağıtımını sürekli olarak gözlem altındadır ve dağıtımda meydana gelebilecek bir dengesizlik durumunda, denek sayısı bakımından küçük olan kolonun lehinde olacak şekilde sürece müdahale eder.

Aşağıdaki örnekte, Merkez 02'ye giren 9 denekten hâlihazırda 4'ü kontrol, 5'i de deney grubuna dağıtılmıştı, oysa 16 kadından 7 tanesi kontrol ve 9 tanesi de deney grubuna atanmıştı. Sıradaki kadın hastanın 11'in 14'den küçük olması nedeniyle merkez 02'ye atanması gerekmektedir. Bundan dolayı, tedavi dağıtımını kontrol grubunun lehine yapılacaktır. Her iki tedavi için de kolon toplamları eşit olduğunda, seçim %50 olasılıkla yapılabilir(Buse, 2000).

Çizelge 1.4: Minimize etme rastgeleleştirmesine bir örnek.

	Kontrol	Deney	Dengesizlik
Merkez 02	4	5	1
Kadın	7	9	2
Toplam	11	14	3

- *Merkez 02'de denemeye dahil edilecek sıradaki kadın denek, kontrol grubuna atanacaktır. Bu atama ile kontrol ve deney grupları arasındaki toplam dengesizlik minimize edilecektir.*

Ancak bu yöntem, rastgeleleştirmeye müdahalede bulunması nedeniyle, sürecin yanlı olmasına neden olabilir.

Çok merkezli klinik bir denemenin tasarlanması aşamasında herhangi bir sorunun bulunup bulunmadığı, çalışmanın etik komiteye sunulması aşamasında doldurulmuş olan uygulama formu ile ortaya çıkacaktır(Bkz. Ek-1). Çalışmanın Herhangi bir eksikliğin bulunması durumunda, çalışma gerekli düzenlemelerin yapılması için araştırmacılara iade edilir.

Bu çalışmanın amacı, klinik çalışmalarda yaygın bir kullanım alanına sahip olan çok merkezli klinik denemelerin analizinde, yanıt değişkeninin ikili olması durumunda kullanılacak analiz yöntemleri ve bu yöntemlerin güçlü ve zayıf yönleri hakkında araştırmacıya önsel bir bilgi sağlamaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çok merkezli klinik denemelerin analizinde sabit etkili model, rastgele etkili model ve Mantel-Haenszel yaklaşımından faydalanılabilir. Ancak, bu modeller aynı veri setine uygulansalar bile, bazı durumlarda ulaştıkları sonuçlar bakımından birbirlerinden ayrılabilirler. Bunun nedeni, kullanılan bu yöntemlerin farklı durumlar için avantajlı ve dezavantajlı yönlerinin bulunmasıdır. Bu nedenle araştırmacının analize başlamadan önce elindeki veri setine en uygun modeli seçmesi sonuçların güvenilir olması açısından önemlidir. Bu bölümde, yukarıda adı geçen yöntemlerin tarihsel gelişimleri, avantajlı ve dezavantajlı oldukları durumlar incelenecektir.

2.1 Sabit Etkili Model

İkili yanıt değişkenine sahip çok merkezli klinik bir deneme için; X 'in tedaviyi ($X=1, 2$), Y 'nin yanıt değişkenini ($Y=1$ başarı ve $Y=0$ başarısızlık olmak üzere) ve Z 'nin merkezi ($Z=1, \dots, N$) temsil ettiği düşünölsün. Bu durumda;

$$\pi_{ik} = P(Y = 1 | Z = k, X = i) \quad \text{Eşitlik (17)}$$

eşitliği, k merkezinde uygulanan i tedavisinin başarılı olma olasılığını temsil eder. k merkezindeki tedavi etkisi farklı ölçülere göre hesaplanabilir. Risk farkı, rölatif risk, log-odds oranı bu ölçülerden bazılarıdır. Kullanılacak olan ölçüye göre model kurulduğunda kullanılacak olan bağlantı fonksiyonu da değişim gösterir(Dragalin ve ark., 2006). Kullanılan bağlantı fonksiyonları arasında probit, log-log, tümleyici log-log bağlantı fonksiyonları da bulunmaktadır. Ancak bu bağlantı fonksiyonlarının kullanılmasında işlem ve yorumlama zorlukları bulunmaktadır. Bu nedenle çoğunlukla logit, log ve özdeşlik bağıntısı fonksiyonları tercih edilir. Bunlar arasında en sık kullanılanı ise logit bağlantı fonksiyonudur. Kurulan model, tedavi etkisi,

merkez etkisi ve varsa tedavi*merkez etkileşim etkisini içerir. Modelin içerdiği bu parametrelerin tamamının etkilerinin sabit olduğu varsayılır. Modelin “Sabit Etkili Model” olarak adlandırılmasının nedeni de budur.

2.1.1 Sabit Etkili Etkileşimsiz Model

Model sadece tedavi ve merkez etkilerini içerir ve bu etkilerin sabit olduğu varsayımına sahiptir. Daha önce de belirtildiği gibi farklı bağlantı fonksiyonları ile model oluşturmak mümkündür. Örneğin, $\log it(\pi_{ik}) = \log[\pi_{ik}/(1 - \pi_{ik})]$ logit bağlantı fonksiyonu ile model;

$$\log it(\pi_{ik}) = x_k + \beta / 2 \quad \text{Eşitlik (18)}$$

$$\log it(\pi_{ik}) = x_k - \beta / 2 \quad \text{Eşitlik (19)}$$

şeklinde oluşturulabilir. Bu eşitlikte β , tedavi1 için logit ve tedavi2 için logit arasındaki farkı ifade eder. Tedavi ile ifade edilen iki farklı tedavi türü olabileceği gibi herhangi bir tedavi türünün kontrol(plasebo) ile karşılaştırılması da olabilir. Bazı durumlarda, modele genel bir sabit eklenmesi gerekebilir, bu durumlarda $\sum_k x_k = 0$ ya da $\alpha_1 = 0$ gibi bir sabitin kullanılması mümkündür.

Logit ölçüsü için β log-odds oranını ifade eder ve etkileşim etkisi olmaması nedeniyle X ve Y arasındaki gerçek odds oranı e^β , tüm merkezlerde aynıdır. Bu nedenle, etkileşimsiz ve sabit etkili modelin kullanıldığı araştırmalarda genellikle öncelikli ilgilenilen, merkezlerin etkilerinden (α_k) çok, tedavi etkileridir (β).

Yukarıda da bahsedildiği üzere, tedavi etkilerinin tahmini için farklı ölçüler ve farklı bağlantı fonksiyonları kullanmak da mümkündür. Bunun nedeni, kullanılan hesaplama yönteminin yorumlanması sırasında araştırmacıların karşılaşabileceği zorluklardır. Probit, log-log ya da tümleyici log-log gibi bağlantı fonksiyonları alternatifler arasında sayılabilirler ancak bu bağlantı fonksiyonları, özellikle istatistikçi olmayan araştırmacılar için yorumlamada büyük zorluklara neden olabilirler. Bu nedenle, araştırmacılar için, yorumlaması daha basit olan log bağlantı fonksiyonu önerilebilir. log bağlantı fonksiyonu kullanılarak model;

$$\log(\pi_{1k}) = \alpha_k + \phi/2 \quad \text{Eşitlik (20)}$$

$$\log(\pi_{2k}) = \alpha_k - \phi/2 \quad \text{Eşitlik (21)}$$

şeklinde kurulur. Burada, **(18)** ve **(19)** eşitliklerinden daha farklı bir etkinin elde edildiğini vurgulamak amacıyla β yerine ϕ gösterimi kullanılmıştır. Modelde, bağlantı fonksiyonunun değişmesiyle birlikte tedavi etkisinin belirlenmesinde kullanılan ölçü de rölatif risk olarak değişecektir. Burada, $\exp(\phi) = \pi_{1k} / \pi_{2k}$ başarı oranlarının ratio'sunu, her merkezdeki rölatif riske benzerdir.

Eşitlik **(20)** ile verilen model, hesaplamada kolaylık sağlamasına rağmen sıklıkla kullanılmamasına neden olan yapısal bir dezavantaja sahiptir. Bunun nedeni, $\alpha_k \pm \phi/2$ işleminin sonucunun negatif olması şeklindeki sınırlayıcıdır. Böylelikle π_{ik} , 0 ile 1 arasında bir değer alabilir. Ancak model belirlemek için iteratif yöntemler, π_{ik} 'nin bazı tahminlerini $[0, 1]$ aralığı dışına çıkmasına izin vererek bu durumu bozabilir. Sık rastlanmayan bir durum olmasına karşın $\{\pi_{ik}\}$ 'nin 1'e yakın olduğu durumlarda ortaya çıkabilir. Bu nedenle $\{\pi_{ik}\}$ 0'a yakın olduğunda model logit modele yakınsar fakat yorumlamalar odds oranları üzerine değil olasılıkların oranı üzerine yapılır.

Göreceli olarak kolay yorumlama olanağı sağlayan bir diğer bağlantı fonksiyonu da özdeşlik bağlantı fonksiyonudur. Bu fonksiyon ile model;

$$\pi_{1k} = \alpha_k + \delta/2 \quad \text{Eşitlik (22)}$$

$$\pi_{2k} = \alpha_k - \delta/2 \quad \text{Eşitlik (23)}$$

şeklinde oluşturulur. Bu modelde, tedavi etkilerinin belirlenmesinde risk farkından $(\pi_{1k} - \pi_{2k})$ yararlanılır. Hesaplanan başarı olasılığı $\pi_{1k} - \pi_{2k} = \delta$ her bir merkezde aktif ilaç için, kontrolden daha yüksektir. Bu model, $\alpha_k \pm \delta/2$ 'nin $[0, 1]$ aralığında olması konusunda güçlü bir sınırlamaya sahiptir. Bu nedenle, iteratif yöntemler sıklıkla başarısız olurlar. log bağlantı fonksiyonundan farklı olarak π_{ik} 'nin 0 ya da 1 sınırlarından herhangi birine yakın olması da bir iyileşmeye neden olmaz. Bu olumsuzluklar nedeniyle hesaplama kolaylığı sağlamasına karşın modelin kullanım alanı oldukça küçüktür.

Çeşitli alternatif modeller olmasına rağmen, hesaplama ve yorumlama kolaylıkları nedeniyle en sık kullanılan bağlantı fonksiyonu logit bağlantı fonksiyonudur. Bunda, rölatif risk ve özdeşlik bağlantı fonksiyonlarındaki yapısal dezavantajların etkisi büyüktür.

2.1.2 Sabit Etkili Etkileşimli Model

Bazı araştırmalarda, sadece tedavi ve merkez etkileri model için yeterli görülmeyebilir. Bu gibi durumlarda, araştırmacı var olduğunu düşündüğü bir tedavi*merkez etkileşim etkisini modele dahil edebilir. Ancak, bu etkinin modelde yer alabilmesi için öncelikle test edilmesi gerekir. Bu gereklilik, US. FDA. tarafından 1985 yılında ilaç uygulamalarının istatistik bölümüne yönelik düzenleyici bir yayın

ile ortaya çıkmıştır ve tedavi*merkez etkileşim etkisinin anlamlılığının incelenmesi zorunlu kılınmıştır(Berry, 1990).

Sabit etkili modelde, tedavi*merkez etkileşim etkisinin modele dahil edilmesi, tedavi değişkenine (logit bağlantı fonksiyonu için β) bir k indisi eklenmesi ile gerçekleştirilir. Bu durumda logit bağlantı fonksiyonu için sabit etkili ve etkileşimli model;

$$\log it(\pi_{1k}) = \alpha_k + \beta_k / 2 \quad \text{Eşitlik (24)}$$

$$\log it(\pi_{2k}) = \alpha_k - \beta_k / 2 \quad \text{Eşitlik (25)}$$

şeklinde oluşturulur. Model, tedavi*merkez etkileşim etkisini de içermesi nedeniyle etkileşimsiz modelden farklı olarak her merkezde aynı etki gözlenmez bu nedenle de k merkezindeki odds oranı e^{β_k} 'dir. Bu değer, 2K binomial olasılık için 2K parametreye sahip olarak doyurulmuştur(şişirilmiştir). β_k 'nin en çok olabilirlik tahmini $\hat{\beta}_k = \log(n_{11k}n_{22k} / n_{12k}n_{21k})$ k tabakasındaki örneklem odds oranıdır.

Farklı bağlantı fonksiyonları kullanılarak oluşturulan modeller de tedavi*merkez etkileşim etkisini içerebilirler. Yine yukarıda tanıtılan alternatif bağlantı fonksiyonlarından log ve özdeşlik bağlantı fonksiyonları göz önüne alınırsa, etkileşimli modelleri sırasıyla aşağıdaki şekilde yazılabilir;

$$\log(\pi_{1k}) = \alpha_k + \phi_k / 2 \quad \text{Eşitlik (26)}$$

$$\log(\pi_{2k}) = \alpha_k - \phi_k / 2 \quad \text{Eşitlik (27)}$$

ve;

$$\pi_{1k} = \alpha_k + \delta_k / 2 \quad \text{Eşitlik (28)}$$

$$\pi_{2k} = \alpha_k - \delta_k / 2 \quad \text{Eşitlik (29)}$$

Etkileşim etkisinin varlığından şüphelenilerek modele dahil edilmesinin model için kalıcı olacağı anlamını taşımadığından yukarıda da bahsedilmişti. Bunun nedeni, bu etkinin anlamsız olması durumunda modelde bulunmasının işlem yükünü arttırmasının yanı sıra, analiz boyunca yapılacak diğer tüm işlemleri de etkileyecek olmasıdır. Bu durumda, analiz güvenilirliğini yitirecektir.

Bu riskten kaçınmak için, bu etkinin anlamlı olup olmadığı test edilmelidir. Sabit etkili model bunun için gerekli olan test istatistiğini hesaplamaktadır. Hesaplanan test istatistiğinin, belirlenmiş olan anlam düzeyinde önemsiz çıkması durumunda, etkileşim etkisi modelden çıkarılmalı ve analiz bu etki olmadan tekrarlanarak elde edilen sonuçlar üzerinden sonuç çıkarımı yapılmalıdır.

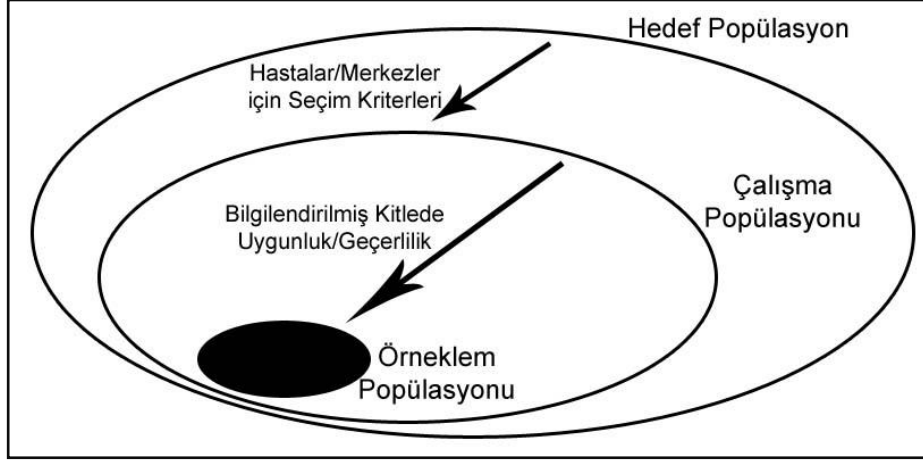
2.2 Rastgele Etkili Model

Klasik en çok olabilirlik yaklaşımının kullanıldığı sabit etkili modelde, tedavi etkisinin yanında merkez etkisi $\{\alpha_k\}$ da sabit etkili olarak alınır. Ancak, çok merkezli klinik denemeler konusunda ilk kapsamlı çalışmayı yapmış olan Fleiss (1986), kliniklerin(merkezler) çoğu zaman rastgele olarak belirlenmemesi nedeniyle, etkilerinin de rastgele alınmaması gerektiği görüşünü öne sürmüştür(Fleiss, 1986).

Çok merkezli klinik bir denemede, merkezlerin rastgele oldukları varsayılmasına rağmen, uygulamada durum tam tersidir. Çalışmada yer alan merkezler, beklenen varyansın yüksek olmaması için mümkün olan en yüksek benzerliğe sahip merkezler arasından belirlenir. Bu nedenle, çok merkezli klinik denemelerin uygulamasında, hem merkezlerin, hem de deneklerin belirli kriterlere

göre seçilmesi, şekil 2’de görülene benzer bir durum ortaya çıkabilir(Yamaguchi ve ark., 2002).

Şekil 2: Örneklem popülasyonu.



Ancak, alternatif bir görüş olarak Grizzle (1987), klinikler rastgele seçilmemesine rağmen, rastgele klinik etkisi varsayımının, sistemin özünde bulunan değişkenliği sabit etkilerden daha iyi yakalayarak, testlerin ve güven aralığı hesaplamalarının daha iyi sonuçlar vermesini sağlayacağını ifade etmiştir(Grizzle, 1987). Bu konuda iki farklı görüşün bulunması, kesin bir doğrunun olmamasına neden olmaktadır. Bu nedenle, merkezlerin etkilerinin rastgele mi yoksa sabit mi alınacağı konusunda karar, araştırmacıya aittir.

2.2.1 Rastgele Etkili Etkileşimsiz Model

Sabit etkili modelde, her bir merkezin etkisinin sabit bir değer olduğu varsayımı kabul edilirken, rastgele etkili modelde bu etkilerin rastgele olduğu ve bu nedenle tedavi etkisinin her merkez için farklı olduğu varsayımı kabul edilir(Gould, 1998). Bu varsayım farkı dışında, etkileşimin olmadığı rastgele etkili model, yine

etkileşimin olmadığı sabit etkili model ile aynı formdadır. Rastgele etkili modelin oluşturulmasında da farklı bağlantı fonksiyonlarından yararlanılabilir. Bu bağlantı fonksiyonlarından en yaygın olarak kullanılan olan logit bağlantı fonksiyonu için model;

$$\log \text{it}(\pi_{1k}) = \alpha_k + \beta / 2 \quad \text{Eşitlik (30)}$$

$$\log \text{it}(\pi_{2k}) = \alpha_k - \beta / 2 \quad \text{Eşitlik (31)}$$

şeklinde oluşturulur. Burada merkez etkisi $\{\alpha_k\}$ rastgele olması nedeniyle, $N(\alpha, \sigma)$ dağılımlı bağımsızdır. Burada dağılım parametresi olan σ 'nın kendisi de bilinmez ve başarı olasılıklarındaki merkez heterojenliğini özetler(Agresti ve ark., 2000). Bu model aynı zamanda, tedavi etkisi β 'nin tabaka(merkez) içinde sabit olduğu yönünde güçlü bir varsayıma sahiptir.

Sabit etkili modelde olduğu gibi, rastgele etkili modelde de log bağlantı fonksiyonu ve özdeşlik bağlantı fonksiyonu ile model oluşturmak mümkündür. Ancak bu bağlantı fonksiyonlarının, merkez etkisi $\{\alpha_k\}$ 'yi normal dağılımlı olarak almalarından kaynaklanan yapısal dezavantajları vardır. Bu dezavantaj, parametre değerinin $\sigma > 0$ olduğu herhangi bir durumda, π_{ik} 'ye karşılık gelen olasılığın $[0,1]$ aralığının dışında bir değer alabilmesidir. Bu nedenle rastgele etkili model için kullanımları yaygın değildir. Bu dezavantajına rağmen, bu bağlantı fonksiyonları kullanılacak olursa da, oluşturulacak olan modeller **(20)** ve **(21)** eşitliklerine benzer şekilde olacaktır. Buna göre log ve özdeşlik bağlantı fonksiyonları için rastgele etkili etkileşimsiz modeller sırasıyla;

$$\log(\pi_{1k}) = \alpha_k + \phi / 2 \quad \text{Eşitlik (32)}$$

$$\log(\pi_{2k}) = \alpha_k - \phi / 2 \quad \text{Eşitlik (33)}$$

ve

$$\pi_{1k} = \alpha_k + \delta / 2 \quad \text{Eşitlik (34)}$$

$$\pi_{2k} = \alpha_k - \delta/2 \quad \text{Eşitlik (35)}$$

şeklinde ifade edilir. Bu bağlantı fonksiyonlarının yanında kullanılacak bir diğer bağlantı fonksiyonu ise probit bağlantı fonksiyonudur. Ancak, işlem miktarının fazla ve karmaşık olması nedeniyle kullanımı yaygın değildir.

2.2.2 Rastgele Etkili Etkileşimli Model

Sabit etkili modelde olduğu gibi, rastgele etkili modelde de tedavi*merkez etkileşim etkisinin modele dâhil edilmesi mümkündür. Rastgele etkili model, merkez etkilerinde olduğu gibi, tedavi*merkez etkileşim etkisinde de rastgelelik varsayımına sahiptir. Farklı bağlantı fonksiyonları kullanılarak model oluşturulabilmesine karşın, en yaygın kullanılan bağlantı fonksiyonu logit bağlantı fonksiyonudur. Logit bağlantı fonksiyonu kullanılarak model;

$$\log it(\pi_{1k}) = \alpha_k + \beta_k / 2 \quad \text{Eşitlik (36)}$$

$$\log it(\pi_{2k}) = \alpha_k - \beta_k / 2 \quad \text{Eşitlik (37)}$$

şeklinde oluşturulur. Modelden de anlaşılacağı gibi, etkileşim etkisi modele, tedavi etkisi olan β 'ya bir "k" indisi eklenerek dâhil edilir. Bu modelde de, rastgele etkili etkileşimsiz modelde olduğu gibi merkez etkisi $\{\alpha_k\}$, $N(\alpha, \sigma_\alpha)$ dağılımlı bağımsızdır ve tedavi*merkez etkileşiminin de rastgele olduğu varsayımı nedeniyle $\{\beta_k\}$, $N(\beta, \sigma_\beta)$ dağılımlı bağımsızdır. Ayrıca $\{\alpha_k\}$ ve $\{\beta_k\}$ da birbirinden bağımsızdır. Modelde, tedavi etkisini ifade eden β , merkeze özgü log-odds oranların beklenen değeridir ve değişkenliği σ_β ile ifade edilmektedir.

Yine, sabit etkili modelde ya da etkileşimsiz modelde olduğu gibi, rastgele etkili etkileşimli modelin oluşturulmasında da, log ya da özdeşlik bağlantı

fonksiyonları gibi alternatif bağlantı fonksiyonlarından yararlanılabilir. Ancak bu bağlantı fonksiyonları, varyansın pozitif olması durumunda ortaya çıkan yapısal dezavantajlarını devam ettirdikleri için kullanımları da yaygın değildir (Agresti ve ark., 2000).

2.3. Mantel-Haenszel Yaklaşımı

Bu yaklaşım, Mantel ve Haenszel (1959) tarafından önerilmiş ve Mantel (1963) tarafından geliştirilmiştir. Mantel-Haenszel Yaklaşımı, çok merkezli klinik denemelerde, sabit etkili etkileşimsiz modellerin tedavi etkisi için alternatif bir tahmin edici sağlar. Sözü edilen alternatif hesaplamalar, farklı bağlantı fonksiyonlarının kullanıldığı farklı yöntemler olan odds oranı, rölatif risk ve risk (oran) farkı için mümkündür. Özellikle seyrek veri yapısının bulunduğu çalışmalarda, kullanılması büyük avantaj sağlar.

Logit bağlantı fonksiyonunun kullanıldığı eşitlik (18) için alternatif tedavi etkisi $\{\beta\}$;

$$\hat{\beta}_{MH} = \log \left(\frac{\sum_k n_{11k} n_{22k} / n_{++k}}{\sum_k n_{12k} n_{21k} / n_{++k}} \right) \quad \text{Eşitlik (38)}$$

şeklinde hesaplanır. Mantel-Haenszel yaklaşımının kullanılması seyrek tabaka asimptotiklerinde (K'nin n ile beraber arttığı) olduğu gibi geniş tabaka asimptotikleri (K'nin n artarken sabit kaldığı) için de uygun bir yöntemdir. Ayrıca, hesaplamalar bakımından, koşullu en çok olabilirlik yaklaşımından daha basittir.

Tedavi farklarının hesaplanmasında, log bağlantı fonksiyonunun kullanıldığı rölatif risk yöntemi ve özdeşlik bağlantı fonksiyonunun kullanıldığı oran farkları yöntemi için de Mantel-Haenszel türü tahmin edicilerin kullanılabilceği yukarıda da belirtilmişti. Bu alternatif tahmin edicilerin kullanılması, özellikle istatistikçi olmayan ve odds oranına aşına olmayan araştırmacılar için kolaylık sağlamaktadır. Buna göre, ortak log rölatif risk için Mantel-Haenszel tipi tahmin edici;

$$\hat{\phi}_{MH} = \log \left(\frac{\sum_k n_{1k} n_{2+k} / n_{++k}}{\sum_k n_{2k} n_{1+k} / n_{++k}} \right) \quad \text{Eşitlik (39)}$$

şeklinde ifade edilirken, ortak oran farkları için Mantel-Haenszel tipi tahmin edici ise;

$$\hat{\delta}_{MH} = \log \left(\frac{\sum_k n_{1k} n_{2+k} / n_{++k} - n_{2k} n_{1+k} / n_{++k}}{\sum_k n_{1+k} n_{2+k} / n_{++k}} \right) \quad \text{Eşitlik (40)}$$

şeklinde ifade edilir. Yukarıdaki eşitliklerde, ϕ eşitlik (20)'de bulunan ϕ ile aynıdır ve δ eşitlik (21)'de bulunan δ ile aynıdır. Ancak, daha önce de değinildiği gibi bu iki alternatif hesaplama yönteminin bazı kısıtlamaları mevcuttur.

2.4. Seyrek Veri Yapısı

Bir tedavi yönteminin ya da bir ilacın, yararının araştırıldığı çalışmalar, tek bir merkezde yürütülmez. Çalışmanın birden fazla merkezde yürütülmesi ise, hem tedavi etkisinin genellenebilmesine, hem de istenilen önemlilik derecesinde ve gerekli görülen güç düzeyinde analizin yapılabilmesine olanak sağlar. Bu nedenle, çok merkezli klinik bir denemenin en belirgin faydalarından birinin, tek merkezde yürütülen bir çalışmaya göre, optimum örneklem büyüklüğüne, daha kolay ve daha çabuk ulaşılmaya olanak sağlaması olduğu söylenebilir.

Ancak, toplam örneklem büyüklüğü bakımından avantajlı olan bu yöntemin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlarda biri ve belki de en önemlisi seyrek veri yapısı ile karşılaşma olasılığıdır. Bu durum, ikili yanıt değişkenine sahip bir çalışmada, çalışma altındaki bazı merkezlerde, uygulanan tedavilerden elde edilen başarılı veya başarısız şeklindeki yanıtların, seyrek(az sayıda) olması ya da hiç bulunmaması(sıfır olması) ile ortaya çıkar.

Çizelde 2.1'in, çok merkezli klinik bir denemede çalışmaya dâhil edilmiş merkezden elde edilen yanıtları özetlediği varsayalım. Bu durumda, tabloda tedavi ve başarı durumlarının özetlendiği gözelerde bulunan a, b, c ve d değerlerinin 1,2 gibi küçük değerler alması ya da 0 olması, bu merkezde seyrek veri yapısının olduğuna işaret eder. Bunun yanında, hiçbir başarılı gözlemin bulunmadığı ($n_+ = 0$) veya hiçbir başarısız gözlemin bulunmadığı ($n_- = 0$), aşırı seyrek veri yapısının mevcut olduğu durumlar da bulunmaktadır.

Çizelge 2.1: Çok merkezli klinik denemede verileri gösterir özet tablo.

	Yanıt		
	Başarılı	Başarısız	
Tedavi	a	b	n_T
Kontrol	c	d	n_K
	n_+	n_-	N

Çok merkezli denemelerin, çalışmanın birden fazla merkezde yapılması nedeniyle optimal örneklem büyüklüğüne ulaşmayı kolaylaştırdığı daha önce de belirtilmişti. Ancak, bu özellik seyrek veri yapısının da başlıca sebebidir. Bunun nedeni, sabit etkili alışıldık geniş örneklem yöntemlerinin sabit sayıda parametre ile (örneğin merkez sayısı $[K]$ sabit) $n \rightarrow \infty$ temelli olmasına karşın, çok merkezli denemelerde $n \rightarrow \infty$ iken $K \rightarrow \infty$ olmasıdır. Bu da seyrek veri yapısının bulunması

durumunda, sabit etkili model için odds ratio, rölatif risk ve oran farkı gibi en çok olabilirlik tahmin edicilerinde bozulmaya neden olmaktadır(Agresti ve ark., 2000).

Seyrek asimptotik yapı, rastgele etkili yaklaşım için herhangi bir soruna neden olmaz. Rastgele etkilerin bütünleşmesinin ardından, olabilirlik fonksiyonu sadece kalan parametrelere(örneğin α, β gibi) bağlı hale gelir. Bu nedenle, parametre uzayı merkez sayısı (K) gibi artmaz. Eğer, uygun model olarak rastgele etkili model belirlenmiş ise, β için tipik en çok olabilirlik tahmin edicisi tutarlı olacaktır(Agresti ve ark., 2000). Aynı şekilde, Mantel-Haenszel yaklaşımı da seyrek veri yapısından etkilenmemektedir.

2.4.1. Seyrek Veri Yapısının Giderilmesi İçin Kullanılan Düzeltme Yöntemleri

Seyrek veri yapısının, özellikle klasik sabit etkili model kullanılan analizlerde, analiz sonuçlarının tutarlılığını ve güvenilirliğini olumsuz etkileyebileceğine yukarıda da değinilmişti. Özellikle, aşırı(güçlü) seyrek veri yapısının bulunduğu durumlarda, analiz sonuçlarının güvenilirliğinden söz edilmesi mümkün değildir. Bunun nedeni, elde edilen tahmin değerlerinin sınırsız(sonsuz giden) nitelikte olmasıdır.

Logit bağlantı fonksiyonunun kullanıldığı sabit etkili model göz önünde bulundurulacak olursa, hiç bir başarılı gözlemin ($n_+ = 0$) ya da hiç bir başarısız gözlemin ($n_- = 0$) olmadığı merkez ya da merkezlerin bulunması, $\hat{\beta}$ üzerinde bir etkiye neden olmaz. Ancak, tedavi etkilerinin tahmini olan $\{\hat{\alpha}\}$ için aynı şey söylenemez. Bunun nedeni, merkez etkilerinin tahminlerinin $n_+ = 0$ durumunda $\hat{\alpha}_k = -\infty$, $n_- = 0$ olması durumunda ise $\hat{\alpha}_k = \infty$ olarak elde edilecek olmasıdır.

Bu nedenle, araştırmacının en uygun model olarak klasik sabit etkili modelde karar kılması durumunda, bu olumsuz durumdan etkilenmemesi için farklı düzeltme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları; sabit bir değer ekleme, merkezlerin birleştirilmesi, merkezlerin çalışmadan çıkarılması olarak sıralanabilir. Ancak, bu düzeltme yöntemlerinin kullanılmasının da bazı riskleri mevcuttur.

2.4.1.1. Sabit Değer Ekleme

Aşırı seyrek yapının, $\alpha_k = \pm\infty$ gibi bir tahmin elde edilmesine neden olduğu durumlarda, elde edilecek tahmini sonlu bir değer haline getirmek için kullanılan bir düzeltme yöntemidir. Bu yöntemde, her biri bir merkezi temsil eden dört gözeli tabloların her bir gözesine (ya da sadece 0 gözlem olan gözelere) pozitif küçük bir sabit eklenir. Bu sabitin eklenmesi ile, α_k tahminleri sonlu bir değer olacaktır. Ayrıca eklenen değerin küçük olması, $\hat{\beta}$ değerinin, hiçbir pozitif(ya da negatif) gözlemin olmadığı merkezlerin çalışma dışı bırakıldığı durumda elde edilen değer ile hemen hemen aynı olmasını sağlayacaktır.

Bu düzeltmenin veri seti üzerinde de yansımaları olacağı ve bunun için de bir takım düzenlemeler yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Pozitif küçük sabit, tüm gözelere(ya da sadece 0 başarı/başarısızlık olan gözelere) eklenmiş olsa da, bunun veri setinin tamamına yansımaları +1 gözlem şeklinde olacaktır. Pozitif küçük sabitin m tane gözeye eklenmiş olduğu varsayılırsa, fazladan 1 gözlemin etkisinin diğer gözelere yansıtılması için, sabit eklenen her bir gözeye 1/m gözlem eklenir.

Yöntem, α_k için sonlu tahmin elde edilmesini sağlasa da, elde edilen bu tahminler büyük ölçüde seçilen sabite bağlıdır. Dolayısıyla, yöntemin amaca özel(ad

hoc) olması, bir dezavantajdır. Bu nedenle, yanlışlık sorununa neden olabileceği için, bu düzeltme yöntemi önerilmemektedir(Agresti and Hartzel 2000).

2.4.1.2 Benzer Merkezlerin Birleştirilmesi

Aşırı seyrek veri yapısının düzeltilmesinde kullanılabilir olan bir diğer alternatif yöntem de benzer merkezlerin birleştirilmesidir. Merkezlerin birleştirilmesinin ardından oluşturulan tabloda, hiç bir başarılı gözlem bulunmaması(ya da hiçbir başarısız gözlem bulunmaması) durumu $[\min(n_+, n_-) > 0]$ ortadan kalkmış ise, bu haliyle verinin tamamı olağan şekilde analiz edilebilir ve yorumlanabilir. Ancak, bu düzeltme yönteminin de bazı riskleri olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, uç bir durum olarak, çalışmaya dahil edilen tüm merkezlerin birleştirilmesi ve 2×2 'lik marjinal X 'e Y tablosu şekline getirilmesi durumunda "Simpson Paradoksu" ile karşılaşılabilir. Buna göre, aralarında pozitif(ya da negatif) yönde bir ilişki bulunan grupların birleştirilmesi, aradaki ilişkinin negatif(ya da pozitif) hale dönüşmesi ile sonuçlanabilir(Wagner, 1982). Bu nedenle, birleştirme işleminin muhtemel sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.1.3 Merkezlerin Çalışmadan Çıkarılması

Aşırı seyrek veri yapısından kaynaklanan sorunlardan kaçınmak için, hiçbir başarılı ya da başarısız gözlemin bulunmadığı merkezin(veya merkezlerin) çalışmadan çıkarılması da kullanılabilir bir yöntemdir. Buna göre, probleme neden olan merkezler çalışmadan çıkarılırken, kalan merkezler kullanılarak, olağan analize devam edilir. Ancak, bu yöntemin kullanılması, araştırmacı için daha büyük

sorunlara neden olabilir. Merkezlerin çalışmadan çıkarılması, gözlem ve veri kaybına neden olacağından, araştırmacının istenilen önemlilik derecesinde gerekli güç düzeyine ulaşamamasına neden olabilir.

2.5. Uygulama

Çalışmanın bu bölümüne kadar, ikili yanıt değişkenine sahip çok merkezli denemelerin tasarlanması, uygulanışı ve elde edilen sonuçların nasıl inceleneceği konusunda teorik bilgilere yer verildi. Bu bölümde ise tamamlanmış bir klinik denemenin verileri kullanılarak, veri setlerinin analizinde kullanılan istatistiksel yöntemler ve elde edilen sonuçların yorumlanması, uygulamalı olarak incelenecektir.

Veriler, 1999-2000 yılları arasında Türkiye’de psikoloji alanında yapılmış olan bir klinik çalışmaya ait olup verilerin analizi SAS 9.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

2.5.1. Şizofrenide Özürlülük

Psikolojik bir sorun olan şizofreni, hastanın, kişisel temizlik, öz yönetim, mesleki ve gündelik aktiviteler, ailevi ve sosyal ilişkiler gibi günlük yaşantısının bir parçası olan hareketlerini belirli ölçüde kısıtlayabilen de bir hastalıktır. Yeni nesil antipsikoz ilaçlar ise bu hastalıktan muzdarip olan hastalarda pozitif semptomları tedavi etmekle kalmayıp, depresyon ve idrak etme yeteneği gibi negatif semptomlarda da gelişim

sağlamakta, böylelikle hastalıktan kaynaklı hareket kısıtlamasında iyileşme sağlamaktadırlar(Alptekin ve ark., 2005).

Tez çalışmasının bu bölümünde verilerinden faydalanılacak olan “Şizofrenide Yetersizlik: 1 Yıllık Takibin Ardından Kliniksel İlişkiler ve Tahmin (Disability in Schizophrenia: Clinical correlates and prediction over 1 year follow-up)” çalışması, yukarıda sözü edilen iyileşmeyi, dünya sağlık örgütü tarafından geliştirilmiş olan “Kısaltılmış Özürlülük Ölçeği[KÖÖ](Brief Disability Questionnaire[BDQ])” yöntemi ile tespit etmeyi amaçlamaktadır.

Yukarıda adı geçen çalışma, 25 merkezden 51 araştırmacının katılımı ile Türkiye'nin 7 coğrafi bölgesinde yer alan devlet ve üniversite hastanelerinde 1999-2000 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya şizofreninin DMS-IV tanısı konulmuş olan 382 hasta katılmış, ancak 168 (99 erkek ve 69 kadın) hasta 1 yıl boyunca başarılı şekilde gözlemlenebilmiştir. Pek çok hasta takip edilemediği için çalışmadan çıkartılırken, 36 hasta, gözlemcilerin, değerlendirmelerine müdahale etmeleri nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmayı tamamlayabilen hastalardan, 110 tanesi alışlagelmiş/geleneksel antipsikoz ilaç ile tedavi edilirken, 32 hasta yeni antipsikoz(atypical) ilaç ile 19 hasta ise geleneksel ve yeni antipsikoz ilaçların kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. 168 hasta, çalışmayı başarılı olarak tamamlamış olsa da bu hastalar içinden, tez çalışmasının amacına uygun olmayan 45 hasta daha analiz dışında bırakılmıştır. Bu hastalar; analizin bağımlı değişkeni konumunda bulunan KÖÖ değeri hesaplanamamışlar olanlar ve geleneksel ve yeni tedavi yöntemlerinin birlikte kullanıldığı üçüncü tedavi grubuna dahil olan hastalardır. Bu hastaların da çalışma dışında bırakılmasıyla, denek sayısı 123'e inmiştir.

2.5.1.1 Kısaltılmış Özürülük Ölçeği

Kısaltılmış Özürülük Ölçeği (KÖÖ), klinik çalışmalarda kullanılmak üzere “Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)” tarafından, “Genel Sağlık Anketlerinin Klinik Sonuç Çalışmaları”nda bulunan 11 madde kullanılarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Temelinde bir öz bildirim ölçeği olmasına karşın, verilerin elde edildiği çalışmada sorular araştırmacılar tarafından sorulmuş ve skora hastaların vermiş oldukları cevaplara göre yine araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Her bir soru, 0 (hayır, hiç azalmadı)’dan 2 (evet, orta düzeyde ya da kesinlikle azaldı)’ye kadar ölçeklendirilmiştir. Toplam KÖÖ skoru ise her bir sorudan elde edilen skorun toplanması ile 0-22 arasında değişen bir ölçekten meydana gelen 4 kategoride değerlendirilmiştir. Buna göre, toplam KÖÖ skoru 0-4 olan denekler için “yetersizlik yok(1)”, 5-7 olan denekler için “en az yetersizlik(2)”, 8-12 olan denekler için “orta seviyede yetersizlik(3)” ve 13-22 olan denekler için ise “ağır yetersizlik(4)” sorunu bulunduğu varsayılmıştır. Ancak, araştırmacılar, ilk iki kategori olan “yetersizlik yok(1)” ve “en az yetersizlik(2)” gruplarının birleştirilmesinin uygun olduğuna karar vererek, iki kategoriyi tek bir durum şeklinde “yetersizlik yok ya da en az yetersizlik(1)” olarak ele almışlardır(Alptekin ve ark., 2005).

Bu tez çalışmasında ise analiz “ikili yanıt değişkenleri” üzerinden yapılacağından, bağımlı değişken olan KÖÖ verileri üzerinden ikinci bir düzenlemeye ihtiyaç duyulmuştur. Buna göre, çalışmanın başlangıcında ölçülen KÖÖ skoru ile çalışma sonlandırıldığında ölçülen KÖÖ skorları arasındaki fark, başarı ölçütü olarak değerlendirilmiştir. Eğer, çalışmanın başında ölçülen KÖÖ skoruna göre “orta seviyede yetersizlik(ya da ağır yetersizlik)” grubunda bulunan bir denek, çalışmanın sonunda ölçülen KÖÖ skoruna göre “yetersizlik yok ya da en az yetersizlik(veya orta seviye yetersizlik)” grubuna geçiş yapmış ise tedavi başarılı şekilde sonuçlanmış(1) varsayılacaktır. Ancak, belirtilen yönde bir değişim

olmamışsa (denek KÖÖ skoruna göre aynı grupta kalmış ya da bir basamak daha gerilemiş) tedavinin başarısız(0) bir şekilde sonuçlandığı varsayılacaktır.

2.5.2. Merkezlerin Çalışma Dışında Bırakılması

Çok merkezli klinik denemelerde, merkezlerin çalışmadan çıkarılması, aşırı seyrek veri yapısını düzeltme yöntemlerinden biri olarak ele alınır. Bu şekilde, tedavi gruplarından biri (ya da her ikisi) için hiçbir başarılı (ya da başarısız) gözlemin bulunmadığı durumda, sabit etkili yöntemlerin uygulanması durumunda karşılaşılabilecek olan en çok olabilirlik tahmin edicilerindeki bozulmanın önüne geçilmeye çalışılır. Ancak, çalışmadan bir merkezin (ya da merkezlerin) çıkartılması veri kaybına ve kalan merkezlerin toplam başarı oranının daha az varyasyon gösterecek olmasına bağlı olarak $\hat{\sigma}$ üstündeki etkinin azalmasına neden olacaktır(Agresti ve ark., 2000). Bu nedenle, Fleiss, bir merkezin çalışma dışında bırakılmasının, ancak o merkezdeki tüm deneklere aynı tedavinin uygulanması durumunda kabul edilebilir olduğunu belirtmiştir(Fleiss, 1986).

Tez çalışmasında kullanılan veriler de bu bilgiler ışığında tekrar incelendiğinde, Fleiss'in önermesi doğrultusunda, karşılaştırılan iki tedavi türünden sadece birine ait deneklerin yer aldığı merkezler olan Aydın(3 denek), Edirne(2 denek), Erzurum(1 denek) ve Van(2 denek) çalışmanın dışında bırakılmıştır. Yukarıdaki 4 merkezin de çalışma dışında bırakılmasıyla, analize dahil edilecek merkez sayısı 5 ve denek sayısı ise 115 olarak yeniden hesaplanır. Bu deneklerden 79'u alışlagelmiş/geleneksel antipsikoz (Tedavi 1) ilaç ile tedavi edilirken, 35'i yeni tip antipsikoz (Tedavi 2) ile tedavi edilmiştir. Kullanılan veri seti Ek-2'de sunulmuştur.

2.5.3. SAS’da Veri Girişİ

Verilerin, analizin yapılacağı SAS yazılımında girilmesi, analizin yapılmasında kullanılacak olan yaklaşıma göre farklılık gösterir. Klasik frekansçı yaklaşımda ham veriler yerine Çizelge 2.2’de de görüleceği gibi her bir merkezde, her bir tedavi grubunda, tedavisi başarı ile sonuçlanmış olan denek sayısının verildiği özet bir veri yapısı kullanarak veri girişi yapılır. Bunun yanında, klasik frekansçı yaklaşımın alternatifini olarak ortaya sürülen Mantel-Heanszel yaklaşımında ise Çizelge 2.3’de gösterilen şekliyle veri girişi yapılır.

Çizelge 2.2: Frekansçı yaklaşım için SAS’da veri girişi.

```
DATA binomial;
INPUT center treat y n @@;
IF treat = 1 THEN treat = 0.5; ELSE treat = -0.5;
CARDS;
1          1          0          4
1          2          0          1
2          1          4          16
2          2          3          10
6          1          15         35
6          2          2          8
7          1          3          19
7          2          0          5
8          1          3          5
8          2          8          11
;
```

Çizelge2.3: Mantel-Heanszel yaklaşımı için SAS'da veri girişi.

```
DATA binomial;
INPUT center treat y n @@;
CARDS;
1          1          1          0
1          1          0          4
1          2          1          0
1          2          0          1
2          1          1          4
2          1          0          11
2          2          1          3
2          2          0          8
3          1          1          15
3          1          0          20
...        ...        ...        ...
5          2          1          8
5          2          0          3
;
```

3. BULGULAR

3.1. Sabit Etkili Model

Verilerin analizinde kullanılacak olan ilk yöntem, merkez etkilerinin sabit (tedavi etkisi merkezden merkeze değişim göstermeyen) olduğunu varsayan “Sabit Etkili Model” olacaktır. Ancak bu bölümde, materyal ve metot bölümünden farklı olarak konu, “etkileşimli” ve “etkileşimsiz” olmak üzere iki alt başlığa ayrılmadan, bir bütün olarak ele alınacaktır. Bunun nedeni, analizlerin bir bütün halinde incelenmesiyle, modeller arasındaki farklılıkların(ya da benzerliklerin) analiz sonuçları üzerindeki muhtemel etkilerinin daha kolay karşılaştırılabileceği düşüncesidir.

Çizelge 3.1: Frekansçı yaklaşım için sabit etkili model analizi sonuçları(Veri Düzeltmesi yok)

Model	Bağlantı Fonk.	Etkileşim	Tahmin	Std. Hata	Ki-Kare	p-Değeri
Sabit Etkili	logit	Yok	0.2712	0.5171	0.28	0.5999
Sabit Etkili	log	Yok	0.0501	0.2480	0.04	0.8399
Sabit Etkili	logit	Var	-0.5754	1.1365	0.26	0.6127
Sabit Etkili	log	Var	-0.1924	0.4092	0.22	0.6383

Sabit etkili model için logit ve log bağlantı fonksiyonları kullanılarak gerçekleştirilen etkileşimli ve etkileşimsiz model analiz sonuçları incelendiğinde, kurulan tüm modellerde, elde edilen p değerlerinin 0.05 anlam düzeyinde önemsiz oldukları sonucu ile karşılaşılmıştır. Buna göre, tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir fark olmadığı söylenebilir.

Elde edilen p değerlerine göre modeller arasında bir karşılaştırma yapılacak olursa, log bağlantı fonksiyonunun kullanıldığı etkileşimsiz modelin, daha büyük bir p değeri ile (0.8399) diğer 3 modelden ayrıldığı, bahsi geçen modellerin ise p değerleri bakımından birbirine yakın sonuçlar verdiği görülür.

Analizde kullanılan veri setine geri dönecek olursa, aşırı seyrek veri yapısından kurtulmak için, sadece tek bir tedavi yönteminin uygulandığı merkezlerin çalışma dışında bırakılmasının ardından elde kalan merkezlerden ikisinde (Adana ve İzmir) hiçbir başarılı/başarılı sonucun elde edilmediği görülecektir. Bu hali ile veri seti, seyrek veri yapısına sahip veri seti sınıfına girmektedir. Bu nedenle, seyrek veri yapısına neden olan merkezler için uygun düzeltme yöntemi kullanıldıktan sonra analizin tekrarlanması ve elde edilen sonuçların, daha önce elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılması düşünülebilir.

Burada temel sorun ise “Uygun Düzeltme Yöntemi” olarak hangi yöntemin seçilmesi gerektiğidir. Yukarıda da belirtildiği gibi, merkezlerin birleştirilmesi ya da çalışma dışında bırakılması gibi yöntemler veri kaybına yol açacağından, hiçbir başarılı sonucun elde edilemediği merkezler için sabit değer ekleme düzeltmesinin yapılması daha uygun olacaktır.

Çizelge 3.2: Frekansçı yaklaşım için sabit etkili model analizi sonuçları(Veri Düzeltmesi var)

Model	Bağlantı Fonk.	Etkileşim	Tahmin	Std. Hata	Ki-Kare	p-Değeri
Sabit Etkili	logit	Yok	0.2317	0.5123	0.20	0.6511
Sabit Etkili	log	Yok	0.0408	0.2475	0.03	0.8692
Sabit Etkili	logit	Var	-0.5754	1.1365	0.26	0.6127
Sabit Etkili	log	Var	-0.1924	0.4092	0.22	0.6383

Hiçbir başarı elde edilemeyen merkezlerde, başarıya ulaşmış denek sayısı için 0 yerine 0.1 değerinin kullanılmasından sonra, elde edilen p değerleri göz önüne alındığında, tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilebilecek bir farkın olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak, burada dikkati çeken, etkileşimin olmadığı modeller için p değerlerinde bir yükseliş olduğudur. Düzeltme için kullanılan değer küçültüldükçe (0.01, 0.001 gibi) p değerlerinin, düzeltme olmadan elde edilen analiz sonuçlarına yakınsadığı görülmüştür. Bu durum, Agresti(2000)'nin “elde edilen sonuçlar, düzeltmede kullanılan sabit değere bağlı olarak değişim gösterir” tezini doğrulamaktadır(Agresti ve ark., 2000).

Bu durum, p değerinin kullanılan anlam düzeyinden ciddi şekilde uzaklaştığı (burada karşılaşılan durum gibi) durumlarda önemli bir sorun teşkil etmeyebilir. Ancak, p değerinin kullanılan anlam düzeyine çok küçük farklarla yakınsadığı durumlarda, ciddi sorunlara neden olacaktır. Analizde sabit değer ekleme yöntemi kullanılması durumunda elde edilen sonuçlar ile düzeltme yöntemi kullanılmadan elde edilen sonuçların birbirine zıt olması durumunda, yapılmış olan analizlerin güvenilirlikleri tartışmalı bir hal alabilir ve araştırmacılar için yanlışlık sorununu gündeme getirebilir.

3.2. Rastgele Etkili Model

Çalışmaya dahil edilen merkezlerin etkilerinin rastgele olduğunu varsayan “Rastgele Etkili Model” frekansçı yaklaşımın kullanıldığı bir diğer modeldir. Sabit etkili modelden farklı olarak, seyrek veri yapısının (ya da aşırı seyrek veri yapısının) muhtemel sonuçlarından ($\alpha_k = \pm\infty$ gibi) etkilenmez. Bu özelliği nedeniyle herhangi bir düzeltme yönteminin uygulanmasını gerektirmeyen rastgele etkili model, pek çok araştırmacı tarafından, daha pratik olarak bulunmasının yanında, merkez etkilerinin

sabit kabul edilmemesi nedeniyle daha gerçekçi de bulunur. Tez çalışmasında kullanılan verilerin de seyrek veri yapısı sınıfına girdiği düşünülürse, rastgele etkili model kullanılarak elde edilen analiz sonuçlarının, sabit etkili model kullanılarak elde edilen analiz sonuçlarından daha güvenilir olacağı düşünülebilir.

Çizelge 3.3: Frekansçı yaklaşım için rastgele etkili model analizi sonuçları.

Model	Bağlantı Fonk.	Etkileşim	Tahmin	Std. Hata	t	p-Değeri
Rastgele Etkili	logit	Yok	0.09084	0.5013	0.18	0.8650
Rastgele Etkili	logit	Var	0.09084	0.5013	0.18	0.8678

Analiz sonucunda ulaşılan p değerleri incelenecek olursa, rastgele etkili model için, sabit etkili modelde elde edilene benzer sonuçlar elde edildiği görülecektir. Buna göre, hem etkileşimsiz model için hem de etkileşimli model için karşılaştırılan tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir fark bulunmamaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken, analizin sadece “logit” bağlantı fonksiyonu için gerçekleştirilmiş olduğudur. Bunun nedeni, logit bağlantı fonksiyonuna alternatif olarak sunulabilecek olan “log” ve “özdeşlik” bağlantı fonksiyonlarının merkez etkisi $\{\alpha_k\}$ 'yi normal dağılımlı olarak almalarından kaynaklanan yapısal dezavantajları bulunmasıdır. Bu dezavantaj, parametre değerinin $\sigma > 0$ olduğu herhangi bir durumda, π_{ik} 'ye karşılık gelen olasılığın $[0,1]$ aralığının dışında bir değer alabilmesidir. Bu dezavantajları nedeniyle, kullanımları yaygın olmayan bu bağlantı fonksiyonları için ayrıca bir analiz yapılmamıştır.

Analiz sonuçlarına geri dönecek olursa, elde edilen sonuçların etkileşimli ve etkileşimsiz modeller için çok benzer oldukları görülecektir. Elde edilen p değerleri hariç, standart hata, t istatistiği ve tahmini değerler için bire bir benzerlik olduğu görülmektedir.

3.3. Mantel-Haenszel Yaklaşımı

Klasik frekansçı yaklaşıma alternatif olarak geliştirilen Mantel-Haenszel yaklaşımı, sabit etkili model karşısında rastgele etkili modelin sahip olduğu avantaj olan seyrek veri yapısından etkilenmeme avantajına sahiptir. Bunun yanında, Mantel-Haenszel yaklaşımı, klasik frekansçı yaklaşım karşısında, hesaplama ve yorumlama bakımından da kolaylık sağlaması nedeniyle araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilir.

Çizelge 3.4:Mantel-Haenszel yaklaşımı için veri analizi.

Model	Etkileşim	Tahmin	Std. Hata	Ki-Kare	p-Değeri
M - H	Yok	0.7092	0,4165	1.78	0.6189

Tez çalışmasına konu olan verilerin, Mantel-Haenszel yaklaşımı ile analiz edilmesinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde, klasik frekansçı yaklaşım ile elde edilen sonuçlar ile tedavilerin istatistiksel anlamlılıkları bakımından benzer olduğu görülür. Buna göre, karşılaştırılan iki tedavi arasında, istatistiksel olarak önemli kabul edilebilir bir fark bulunmamaktadır.

4. TARTIŞMA

Brandford Hill'in klasik kontrollü çoklu klinik denemeleri ilk tasarladığı günden bu yana popülerliğini giderek arttıran çok merkezli klinik denemeler, günümüzde yaygın şekilde kullanılan bir klinik çalışma yöntemi haline gelmiştir. Araştırma için gereken örneklem büyüklüğüne ulaşılması konusunda büyük kolaylık sağlayan bu yöntem, sonuçlarının daha kolay genellenebilir olması nedeniyle de ilaç şirketleri tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Hastalıklar ile mücadelede gelişimin daha hızlı olmasının yanında, tedavinin/ilacın piyasaya çıkmasında yaşanabilecek gecikmelerden kaynaklanan potansiyel kar kaybını azaltması da tercih edilmesinde önemli rol oynar.

Bu çalışmada konu edinilen şizofreni tedavisinde de klasik antipsikoz ilaçlar ile yeni nesil antipsikoz ilaçlar karşılaştırılmıştır. Ancak, kullanılan veri setinde bu iki tedavi yönteminin dışında bahsi geçen bir diğer tedavi yöntemi daha bulunmaktadır ki bu da klasik ve yeni nesil antipsikoz ilaçların kombine edilmiş halidir. Ancak bu yöntem, tedavi etkileri birbirinden ayırt edilemeyeceği için çalışma dışında bırakılmıştır.

Tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması, sabit etkili model, rastgele etkili model ve Mantel-Haenszel yaklaşımı için ayrı ayrı yapılmıştır. Her üç analiz yönteminde de tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir fark elde edilmemiş olsa da adı geçen üç yöntemin birbirleri ile karşılaştırılması, yöntemlerin güçlü ve zayıf oldukları yönlerin anlaşılması açısından önemlidir.

Olumlu ya da olumsuz herhangi bir gözlemin bulunmadığı veri yapısından etkilenmekte olan sabit etkili model için ilk aşamada klasik analiz uygulanmış, ikinci

aşamada ise verilere “sabit değer ekleme” düzeltmesi uygulanmıştır. Verilerde herhangi bir düzeltme olmaksızın yapılan analizlerde, etkileşimin bulunmadığı ve etkileşimin bulunduğu durumlar için p değeri sırasıyla; 0.5999 ve 0.6127 olarak hesaplanmıştır. Her iki değer için de tedaviler arasında anlamlı bir fark olmadığı kolaylıkla söylenebilmekle birlikte, elde edilen değerlerin birbirinde farklı olması, çalışmada tedavi*merkez etkileşiminin dikkate alınması gerektiği konusunda bir fikir vermektedir.

Başarılı ya da başarısız herhangi bir gözlemin bulunmadığı merkezlere sabit bir değer eklemek suretiyle gerçekleştirilen veri düzeltmesi sonucunda etkileşimin olmadığı ve etkileşimin olduğu durumlar için p değerleri sırasıyla; 0.6511 ve 0.6127 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlarda iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan bir farka yine rastlanmamakla birlikte, etkileşimin bulunmadığı durum için p değerinin farklı olarak hesaplandığı görülmüştür. Bu durumda, eklenmiş olan sabit değer analiz sonuçları üzerinde etkili olduğu sonucuna varılabilir. Ancak, elde edilen p değerinin kullanılan sabite göre değişim gösterdiği, tekrarlanan analizler sonucunda gözlemlenen bir durumdur. Kullanılan sabit 0'a yaklaştıkça, elde edilen p değeri de düzeltilmesiz sabit etkili modelden elde edilen p değerine yakınsamaktadır. Bu durum, analiz sonuçlarının manipüle edilebilir olması gibi bir sonuca ulaşılmasına neden olur. Buna göre, kullanılan önemlilik derecesinde sınırda reddedilmiş (ya da reddedilemeyen) p değerlerinde, araştırmacı, kullanacağı sabite göre analiz sonuçlarını kendi çıkarları doğrultusunda yönlendirebilir.

Her bir merkezin etkisinin rastgele olduğunu varsayarak daha gerçekçi bir yaklaşım sunan ve hiçbir başarılı/başarısız gözlemin bulunmadığı veri yapısından etkilenmeyen rastgele etkili model için de tedavi etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Buna karşın etkileşimin bulunmadığı ve bulunduğu durumlar için p değerleri arasındaki fark sırasıyla; 0.8650 ve 0.8678 olarak hesaplanmış ve sabit etkili modele göre birbirine daha yakın sonuçlar vermiştir. Frekansçı yaklaşımın alternatifi olarak ortaya çıkmış olan ve seyrek veri yapısından

etkilenmemesi bakımından rastgele etkili modele benzeyen Mantel-Haenszel yaklaşımından elde edilen p değeri ise 0.6189'dur. Bu bakımdan, Mantel-Haenszel yaklaşımından elde edilen sonuçların sabit etkili modelden elde edilen sonuçlara daha yakın olduğu görülecektir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan analizler sonucunda, şizofrenide yetersizliği gidermeye yönelik iki tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tedavi yöntemleri arasında bir farkın bulunmaması ve elde edilen p değerlerinin her 3 analiz yöntemi için de birbirine yakın olması, analiz yöntemleri arasında kapsamlı bir karşılaştırmanın yapılmasına imkân vermemektedir. Ancak yine de verilere sabit değer eklemek suretiyle düzeltme gerçekleştirilen sabit etkili model analizinde, analiz sonuçlarının, verilere eklenmiş olan sabit değere bağlı olarak değiştiği görülmüştür. Buna göre, eklenmiş olan sabit değer 0'a yakınsadıkça, analiz sonuçları da düzeltmenin uygulanmadığı sabit etkili model analizinin sonuçlarına yaklaşmaktadır. Her iki tedavi yöntemi için de, olumlu herhangi bir sonucun görülmediği merkezlerin bulunması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göreceli bir karşılaştırma yapmaya da engel olmaktadır.

Bu çalışmaya dahil edilen klinik denemenin, klasik antipsikoz ilaç, yeni nesil antipsikoz ilaç ve bu iki ilacın kombinasyonundan oluşan 3 farklı tedavi yönteminin karşılaştırılması için tasarlandığı unutulmamalıdır. Kombine edilmiş tedavi yönteminin tez çalışmasının dışında bırakılmasının veri setinde neden olduğu daralmanın, analiz sonuçları üzerinde etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak yine de sonuçlar, orijinal çalışmadan elde edilen, tedavi yöntemlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı sonucu ile tutarlıdır.

Analiz yöntemlerinin, yapısal farklılıklarının sonuçlar üzerindeki potansiyel etkilerinin daha iyi gözlemlenebilmesi için, uygun veri setinin kullanıldığı daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

İkili Yanıt Değişkeni İçin Çok Merkezli Klinik Denemeler

Bu çalışmanın amacı, ikili yanıt değişkenleri için çok merkezli klinik denemelerin incelenmesi ve araştırmacılara analiz yöntemleri konusunda önsel bir bilgi sağlamaktır.

Çok Merkezli Klinik Denemeler, klinik bir denemenin, aynı anda birden çok klinikte yürütülmesine verilen isimdir. Çok merkezli klinik denemeler, 1940'larda ve 1950'lerde Brandford Hill'in klasik kontrollü çoklu klinik denemeleri tasarlamasından bu yana giderek popülerliğini arttırmış ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde, ikili yanıt değişkeni için çok merkezli klinik denemelerin tasarlanması, örneklem büyüklüğünün hesaplanması, merkezlerin belirlenmesi gibi bilgiler verilmiştir. Denemelerde kullanılan analiz yöntemleri olan Sabit Etkili Model, Rastgele Etkili Model ve Mantel-Haenszel Yaklaşımı tanıtılmıştır. Bunun yanında, yöntemlerin zayıf yönleri hakkında da bilgi verilmiştir. İkinci bölümde ise SAS programı kullanılarak, tanıtılan yöntemlerin uygulaması yapılmıştır.

Şizofreni hastaları üzerine yapılmış olan çalışmanın verileri kullanılarak, her üç analiz yönteminden elde edilen sonuçlar incelenmiş ve yorumlanmıştır. Sonuç olarak, tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Sabit Etkili Model, Rastgele Etkili Model, Mantel-Haenszel Prosedürü, Etkileşim Etkisi.

SUMMARY

Multi-Centre Clinical Trials For Binary Response

The purpose of this study was to investigate of multi-centre clinical trials for binary response and provide a priori information for investigators.

Multi-centre clinical trials is the name of a clinical trial which is conducted at multiple clinics. Multi-centre clinical trials increased their popularity from 1940's and 1950's with design of classical controlled clinical trials by Bradford Hill and today, they have wide spread using.

In the first part of this study, information about design, sample size calculation, determination of centers etc. for multi-centre clinical trials for binary response had given. Fixed effect model, random effect model and Mantel-Haenszel approach which are analysis methods used in trials had introduced. As well as, informations have given about weak side of the methods. In the second part of the study, applied of methods which are introduced before using SAS software.

Results from all of the three analysis methods which are obtained from data set of the study about schizophrenia patients, investigated and interpreted.

Key Words: Fixed effect model, Random effect model, Mantel-Haenszel approach, Interaction effect.

KAYNAKLAR

- AGRESTI, A., HARTZEL, J. (2000). Strategies for Comparing Treatments on a Binary Response with Multi-Centre Data, *Statistics in Medicine* **19**, p.: 1115-1139.
- ALPTEKİN, K. et al. (2005). Disability in Schizophrenia: Clinical Correlates and Prediction over 1 Year Follow Up, *Psychiatry Research*, **135** p.:103-111.
- BELLER, E. A., GEBLISKI, V., KEECH, A. C. (2002). Randomisation in Clinical Trials, *MJA* **177** p.: 565-567.
- BERRY, D. A. (1990). "Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences", CRC Press.
- BROWN, H., PRESCOT, R., (2006) "Applied Mixed Models in Medicine", John Wiley & Sons.
- BUSE, M. (2000). "Centralized Treatment Allocation in Comperative Clinical Trials", *Applied Clinical Trials*, Volume **9**, Number **6**, p.: 32-37.
- DRAGALIN, V., FEDOROV, V., (2005). "Desing of Multi-centre Trials with Binary Response", *Statictics in Medicine*, Volume **25**, Issue **16**, p.:2701-2719.
- FLEISS,J.L. (1986). "Analysis of Data From MulticlinicTrials", *Controlled Clinical Trials*, **10**, p.:237-243.
- GOULD, A. L. (1998). "Multi-Centre Analysis Revisited", *Statistics in Medicine*, **17**, p.:1779-1797.
- GRIZZLE J. E. (1987). "Letter to Editor", *Controlled Clinical Trials*, **8**, p.:392-393.
- HIGGINS, J. P. T., GREEN, S. (2011). "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions", Version 5.1.0 , 2011. (http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook/front_page.htm).
- MATTS, J. P., LACHIN, J. P., (1988). "Properties of Permuted Block Randomization in Clinical Trials", *Controlled Clinical Trials*, **9**: p.:327-344.

- NHS Executive South East Research and Development Directorate, "Multi-Centre Research Ethics Committees Application Form", Randomised Controlled Trials and Multi-Centre Research, p.:184-222
- WAGNER, C. H., (1982). "Simpson's Paradox in Real Life". *The American Statistician*, **36**, p.: 46–48.
- WEISS, D. G., WILLFORD, W. O., COLLINS, J. F., BINGHAM, S. F., (1983). "Planning Multicenter Clinical Trials:A Biostatistician's Perspective", *Controlled Clinical Trials*, **4**, p.:53-64.
- WITTES, J. (2002). "Sample Size Calculations for Randomized Controlled Trials", *Epidemiologic Reviews*, **24**, p.:39-53.
- YAMAGUCHI T., OHASHI, Y., MATSUYAMA, Y., (2002). "Proportional Hazards Models with Random Effects to Examine Centre Effects in Multicentre Cancer Clinical Trials", *Statistical Methods in Medical Research*, **11**, p.:221-236.
- ZHENG L., ZELEN, M., (2008). "Multi-Center Clinical Trials:Randomization and Ancillary Statistics", *The annals of Applied Statistics*, **2**, No. **2**, p.:582-600.

EKLER

Ek-1 : Çok Merkezli Klinik Denemeler Etik Komite Uygulama Formu

BÖLÜM 1

1. Projenin Kısa Adı:

Tam Adı:

2. Baş Araştırmacı (Etik Komitesi ile Olan İlişkilerden Sorumlu Kişi)

Soyadı:

Adı:

Unvanı:

Başvuru Sahibinin Şuan ki Görevi:

Nitelikler:

Adres:

Telefon:

Faks:

E-Posta:

3. Yardımcı Araştırmacı

Soyadı:

Adı:

Unvanı:

şuan ki Görevi:

Nitelikler:

4. Çalışmanın Destekleyicisi Kim?

İrtibat İsmi:

Organizasyon:

Adres:

Telefon:

Faks:

E-Posta:

5. İlaç şirketinin Referans Numarası:

6. Araştırmacılar alışmada Yer Aldıkları için deme Yapılacak mı?

Evet Hayır

Eğer evet ise BMA kuralları mı takip edilecek?

Evet Hayır

Eğer hayır ise nedenini açıklayınız.

7. Çalışma için nerilen Başlangıç ve Devam Etme Suresi

8. Bu alışmaya Katılmış Olan Diğer Araştırmacıların Ne şekilde Katkı Sunmasını Amalıyorsunuz?

BÖLÜM 2: PROJE DETAYLARI

9. Projenin Amaçları ve Hedefleri Nelerdir?

10. Çalışmanın Bilimsel Arka Planı.

11. Projenin Kısa Bir zetini Yazınız.

12. Çalışma Tasarımı.**13. Çalışmanın Ölçeği.****Çalışmaya dahil olacaklar:**

a) İnsan Denekler: Evet Hayır

i. Kaç tane denek dahil edilecek?

ii. Kaç tane kontrol olacak?

iii. Birincil bitiş noktası nedir?

iv. Çalışmanın genişliği nasıl belirlendi?

v. Çalışmanın istatistiksel gücü kaç?

b) Hasta Kayıtları

i. Kaç tane kayıt incelenecek?

ii. Kaç tane kontrol kaydı incelenecek?

iii. Birincil bitiş noktası nedir?

iv. Çalışmanın genişliği nasıl belirlendi?

v. Çalışmanın istatistiksel gücü kaç?

14. Bilimsel Eleştiri

Protokol bilimsel bir eleştiriden geçirildi mi? Eğer geçirildiyse aşağıdaki bilgileri veriniz:

Eğer eleştiri, destekçi (sponsor) bulma sürecinde gerçekleştirilmiş ise lütfen destekçi organizasyonun adını ve adresini yazınız.

Eğer eleştiri içsel bir süreçte meydana geldiyse, kısaca detaylarını yazınız.

Eğer bir eleştiri yapılmadıysa, lütfen nedenini yazınız ve gerekçelerinizi belirtiniz.

BÖLÜM 3: DENEKLERİN ÇALIŞMAYA ALINMASI

15. Çalışmadaki Denekler Nasıl Olacak?

i. Seçilerek mi?

ii. Toplanarak mı?

iii. Dahil etme kriteri ne olacak?

iV. Çıkarma kriteri ne olacak?

16. Kontrol Denekleri Nasıl Gruplandırılacak?

i. Seçilerek mi?

ii. Toplanarak mı?

iii. Dahil etme kriteri ne olacak?

iV. Çıkarma kriteri ne olacak?

17. Araştırmadaki Deneklere Herhangi Bir Ödeme Yapılacak mı?

Evet

Hayır

Eğer “evet” ise her deneğe, ne için, ne kadar ödenecek?

BÖLÜM 4: ONAY

18. Yazılmış Olan İzin Alındı mı?

Evet

Hayır

Eğer “evet” ise kullanılan izin formunun bir kopyasını ekleyiniz.

Eğer “hayır” ise onay alınmalıdır lütfen düzeltiniz.

19. Denek Çalışmada Yer Alıp Yer Almamaya Ne Kadar Sürede Karar Verdi?

Eğer 24 saatten kısa bir zamanda karar verdiyse lütfen doğrulayınız.

20. Lütfen Deneğe Verilmiş Olan Bilgilendirme Formunun ya da Mektubunun Bir Kopyasını Ekleyiniz.

Eğer herhangi bir bilgilendirme yapılmadıysa lütfen düzeltiniz.

21. Araştırmada Kullanılan Dil Anadili Olmayan Denekler için Herhangi Bir Düzenleme Yapıldı mı?

Evet Hayır

Eğer “evet” ise detaylarını yazınız.

Eğer “hayır” ise lütfen düzeltiniz.

22. Deney ya da Kontrol Gruplarından Herhangi Biri Aşağıda Belirtilen Gruplardan Birine Dahil mi?

18 Yaşın altındaki çocuklar.

Öğrenme zorluğu çeken insanlar.

Eylemlerinin bilincinde olmayan ya da ciddi şekilde hasta olan kişiler.

Diğer suiistimal edilebilir gruplar. (Zihinsel engelliler, bunamış kişiler vb. gibi)

Evet Hayır

Eğer “evet” ise belirtiniz ve doğrulayınız.

23. Yukarıdaki Gruplardan Herhangi Birine Dahil Olan Denek Grubu için Ne Gibi Düzenlemeler Yapıldı?

BÖLÜM 5: MÜDEHALELERİN DETAYLARI

24. Çalışma, Yeni Bir Medikal Ürünün ya da Medikal Cihazın Kullanımı veya Kullanımdaki Bir Medikal Ürünün, Lisansında Belirtilenin Dışında Bir Kullanımı ile mi İlgili?

Evet Hayır

Eğer “evet” ise uygulama formundaki Ek-A formunu doldurunuz.

25. Herhangi İyonlaştırıcı ya da Radyoaktif Maddeler veya X-Işınları uygulanacak mı?

Evet Hayır

Eğer “evet” ise uygulama formundaki Ek-B formunu doldurunuz.

26. Lütfen Çalışmada Normal Tedavi ve Ek Tedavi olarak Değerlendirilecek Olan Prosedürleri Sıralayınız.

BÖLÜM 6: RİSKLER VE ETİK SORUNLAR

27. Herhangi Bir Potansiyel Risk Var mı?

Eğer evet ise lütfen detaylarını veriniz ve olabilirliğini ve karşılaşılmanı engellemek için alınan önlemleri belirtiniz. Yan etkiler ile başa çıkmak için alınan önlemleri açıklayınız.

28. Bu Çalışma Herhangi Bir Rahatsızlığa ya da Sıkıntıya Sebep Olabilir mi?

Eğer evet ise lütfen detaylarını verip doğrulayınız.

29. Önerilen Çalışmada Önemli ya da Zor Olarak Değerlendirilebilecek Etik Sorunlar ya da Bedeller Nelerdir?

Lütfen detaylarını paylaşınız.

30. Genel Uygulayıcılara Hastaların Bilgileri Verilecek mi?

Evet Hayır

Not: Bu bilgiler verilmeden önce deneklerden izin alınması gerekmektedir.

Eğer “evet” ise Genel Uygulayıcı için bir bilgilendirme mektubu hazırlayınız.

Eğer “hayır” ise lütfen nedenini belirtiniz:

31. Eğer Denekler Hastanede Yatan Hastalardan Oluşuyorsa, Hastaları Denek Olarak Seçilen Tüm Danışmanlar Bilgilendirildi mi?

Evet Hayır

Eğer “hayır” ise nedenini belirtiniz:

BÖLÜM 7: TAZMİNAT VE GİZLİLİK

32. Deneyin Uygulanması Esnasında, Deneğin, Uygulama Usullerindeki Bir İhmalkarlığın Dışında Öngörülemeyen Bir Hasara Maruz Kalması Nedeniyle Verilecek Olan Hasar Ödemesi/Tazminat Ayarlandı mı?

Eğer “evet” ise lütfen detaylarını veriniz.

33. Tıbbi araçlarda ya da Aletlerde, Herhangi Bir Sorun Çıkması Durumunda, Olası Zararların Önlenmesi Amacıyla, Üreticiler ile Gerekli Ayarlamalar Üzerine Anlaşıldı mı?

Evet Hayır

Eğer “evet” ise lütfen detaylarını açıklayan bir kopyayı bu forma ekleyiniz.

34. Çalışma Aşağıda Belirtilenlerden Herhangi Birini İçeriyor mu?

Ses/Görüntü kaydı. Evet Hayır

Hastaların gözlenmesi. Evet Hayır

Eğer “evet” ise;

i. Gelişigüzellik ve anonimlik nasıl sağlanıyor?

ii. Prosedür için izinlerin elde edilmesinde ne gibi düzenlemeler yapıldı?

35. Tıbbi Kayıtlar Ulusal Sağlık Servisi(NHS) Araştırma Çalışanları Dışında Kişiler Tarafından mı İncelenecek?

Eğer “evet” ise kılavuzu inceleyiniz.

36. Kişisel Kayıtların Gizliliğinin Sağlanması için Ne Gibi Adımlar Atıldı?

37. Örneklerin ve Örnekler ile İlişkili Bilgilerin Korunması için Ne Gibi Adımlar Atıldı?

Ek-2: Çalışmaya Katılan Denekleri Gösteren Veri Tablosu

Hasta No	İl	Merkez	Tedavi	Başarı
0207	ADANA	1	1	0
0208	ADANA	1	1	0
0205	ADANA	1	1	0
0203	ADANA	1	1	0
0202	ADANA	1	2	0
0708	ANKARA	2	1	0
1002	ANKARA	2	1	0
1102	ANKARA	2	1	1
1103	ANKARA	2	1	0
1305	ANKARA	2	1	1
1006	ANKARA	2	1	0
1201	ANKARA	2	1	1
1403	ANKARA	2	1	0
1406	ANKARA	2	1	1
0902	ANKARA	2	1	0
0905	ANKARA	2	1	0
1005	ANKARA	2	1	0
1008	ANKARA	2	1	0
0903	ANKARA	2	1	0
1402	ANKARA	2	1	0
1407	ANKARA	2	1	0
1004	ANKARA	2	2	0
1105	ANKARA	2	2	0
1307	ANKARA	2	2	1
1003	ANKARA	2	2	0
1303	ANKARA	2	2	1
1308	ANKARA	2	2	1
1104	ANKARA	2	2	0
0901	ANKARA	2	2	0
1101	ANKARA	2	2	0
1302	ANKARA	2	2	0
1301	ANKARA	2	2	0
2207	İSTANBUL	6	1	0
2205	İSTANBUL	6	1	0
2202	İSTANBUL	6	1	0
2309	İSTANBUL	6	1	1
2903	İSTANBUL	6	1	1
2905	İSTANBUL	6	1	0

3010	İSTANBUL	6	1	1
3103	İSTANBUL	6	1	1
3203	İSTANBUL	6	1	0
3309	İSTANBUL	6	1	1
5101	İSTANBUL	6	1	0
5803	İSTANBUL	6	1	0
5805	İSTANBUL	6	1	1
6202	İSTANBUL	6	1	0
2307	İSTANBUL	6	1	0
2503	İSTANBUL	6	1	0
2907	İSTANBUL	6	1	1
3102	İSTANBUL	6	1	0
3107	İSTANBUL	6	1	1
3308	İSTANBUL	6	1	1
3305	İSTANBUL	6	1	1
3302	İSTANBUL	6	1	1
3402	İSTANBUL	6	1	1
5809	İSTANBUL	6	1	1
2201	İSTANBUL	6	1	0
2304	İSTANBUL	6	1	0
2904	İSTANBUL	6	1	1
3003	İSTANBUL	6	1	0
3001	İSTANBUL	6	1	0
3101	İSTANBUL	6	1	0
3301	İSTANBUL	6	1	0
3303	İSTANBUL	6	1	0
3307	İSTANBUL	6	1	0
5808	İSTANBUL	6	1	1
3005	İSTANBUL	6	1	0
3007	İSTANBUL	6	2	0
5801	İSTANBUL	6	2	0
3104	İSTANBUL	6	2	1
3106	İSTANBUL	6	2	1
3304	İSTANBUL	6	2	0
3008	İSTANBUL	6	2	0
3009	İSTANBUL	6	2	0
3105	İSTANBUL	6	2	0
3509	İZMİR	7	1	0
3508	İZMİR	7	1	1
3802	İZMİR	7	1	1
4606	İZMİR	7	1	0
4607	İZMİR	7	1	0

4602	İZMİR	7	1	0
3502	İZMİR	7	1	0
3808	İZMİR	7	1	0
4706	İZMİR	7	1	0
4705	İZMİR	7	1	0
5001	İZMİR	7	1	0
6102	İZMİR	7	1	1
3501	İZMİR	7	1	0
3505	İZMİR	7	1	0
3506	İZMİR	7	1	0
4703	İZMİR	7	1	0
4704	İZMİR	7	1	0
5002	İZMİR	7	1	0
5008	İZMİR	7	1	0
4609	İZMİR	7	2	0
3507	İZMİR	7	2	0
3904	İZMİR	7	2	0
3903	İZMİR	7	2	0
5010	İZMİR	7	2	0
6310	MANİSA	8	1	0
6302	MANİSA	8	1	1
6308	MANİSA	8	1	1
6307	MANİSA	8	1	1
6303	MANİSA	8	1	0
4101	MANİSA	8	2	1
4102	MANİSA	8	2	1
4204	MANİSA	8	2	1
6301	MANİSA	8	2	1
4105	MANİSA	8	2	1
4203	MANİSA	8	2	1
4202	MANİSA	8	2	1
4206	MANİSA	8	2	0
4201	MANİSA	8	2	0
4208	MANİSA	8	2	1
4107	MANİSA	8	2	0

Ek-3: Sas Makroları

1. Klasik Frekansçı Yaklaşımında Kullanılan SAS Makroları

```

data binomial;
input center treat y n @@ ; * y successes out of n trials;
if treat = 1 then treat = .5; else treat = -.5;
cards;
1 1 0 4
1 2 0 1
2 1 4 16
2 2 3 10
6 1 15 35
6 2 2 8
7 1 3 19
7 2 0 5
8 1 3 5
8 2 8 11
;
run;
proc genmod data = binomial; * fixed effects, no interaction model;
class center;
model y/n = treat center / dist = bin link = logit noint;
run;
proc genmod data = binomial; * fixed effects, no interaction model;
class center;
model y/n = treat center / dist = bin link = log noint;
run;
proc nlmixed data = binomial qpoints = 15; * random effects, no
interaction;
parms alpha = -1 beta = 1 sig = 1; * initial values for parameter
estimates;
pi = exp(a + beta*treat)/(1+exp(a + beta*treat)); * logistic formula
for prob;
model y ~ binomial(n, pi);
random a ~ normal(alpha, sig*sig) subject = center;
predict a + beta*treat out = OUT1;
run;
proc nlmixed data = binomial qpoints = 15; * random effects,
interaction;
parms alpha = -1 beta = 1 siga = 1 sigb = 1; * initial values;
pi = exp(a + b*treat)/(1+exp(a + b*treat));
model y ~ binomial(n, pi);
random a b ~ normal([alpha,beta], [siga*siga,0,sigb*sigb]) subject =
center;
run;

```

2. Mantel-Haenszel Yaklaşımında Kullanılan SAS Makroları

```

data binomial;
input center treat y n @@ ; * y successes out of n trials;
datalines;
1 1 1 0
1 1 0 4
1 2 1 0
1 2 0 1
2 1 1 4
2 1 0 11
2 2 1 3
2 2 0 8
3 1 1 15
3 1 0 20
3 2 1 2
3 2 0 6
4 1 1 3
4 1 0 16
4 2 1 0
4 2 0 5
5 1 1 3
5 1 0 2
5 2 1 8
5 2 0 3
;
run;
proc freq data=binomial;
weight n;
tables center*treat*y/cmh;
title 'Clinical Trial for CMH';
run;

```


ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Okan

Soyadı: Ateş

Doğum yeri ve tarihi: Antalya - 1987

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: TC. Ziraat Bankası Gölhisar Şubesi, Fatih Mh. Cumhuriyet Cd. Gölhisar/BURDUR – (0554) 783 83 04.

II- Eğitimi

Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi Biyoistatistik A.B.D. (2010-...)

Lisans: Ankara Üniversitesi İstatistik Bölümü (2005 - 2009)

Yabancı Dil: İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

-

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Çok Merkezli Klinik Denemeler

Çoklu Karşılaştırma Testleri

VI- Bilimsel Etkinlikleri

Ateş O., Genç Y., “Uygun çoklu karşılaştırma testinin seçilmesi”, 28 Haziran–1 Temmuz 12. Ulusal Biyoistatistik Kongresi poster sunumu, 2010.

Ateş O., Genç Y., “Çok merkezli klinik denemeler”, 12-14 Eylül 13. Ulusal Biyoistatistik Kongresi sözlü bildiri sunumu, 2011.