

GRUP ARDIŞIK TEST YÖNTEMLERİ İLE SAĞKALIM ANALİZİNDE ÖRNEKLEM HACMİNİN BELİRLENMESİ

Yüksel Terzi¹, Naci Murat², Mehmet Ali Cengiz²

¹Afyonkarahisar Kocatepe Ün. Fen-Ed.Fak. İstatistik Böl.
Afyonkarahisar

²Ondokuz Mayıs Ün. Fen-Ed.Fak. İstatistik Böl.
Samsun

ÖZET

Bu çalışmada, grup ardışık test yöntemlerinin sağkalım analizinde uygulamaları için kullanılabilir örnek hacmi büyüklüğü değerleri araştırıldı. Klinik çalışmalarda iki tedavi yöntemi/grubu karşılaştırılıyorsa, çalışmanın sonu beklenmeden hangi tedavi yönteminin/grubunun daha iyi sonuç verdiği grup ardışık test yöntemleri ile tespit edilebilir. Böylece belli bir aşamadan sonra hastalar diğer tedavi yöntemine/grubuna yönlendirilerek, hastaların sağkalım süreleri uzatılabilir. Bu tür çalışmalarda örnek hacminin kaç alınacağı ve hastalardan ne kadarının ölü olacağı, ne kadarının sansürlü olacağı önemli bir sorundur. Bunun için grup ardışık test yöntemlerinde kullanılan 5 harcama fonksiyonu için simülasyon çalışması yapıldı. Her bir harcama fonksiyonu için örnek hacmi değerleri ve çalışmada gerçekleşmesi beklenen ölü birey sayıları bulundu.

Anahtar Kelimeler : Grup ardışık test, sağkalım analizi, harcama fonksiyonu, örnek hacmi

DETERMINATION OF SAMPLE SIZE IN SURVIVAL ANALYSIS USING GROUP SEQUENTIAL TEST METHODS

ABSTRACT

In this study, appropriate sample size values that will be able to be used for application of group sequential test methods in survival analysis are looked for. In clinical studies, in the case of comparing two treatment group sequential test methods. For each spending functions sample size values and number of deaths expected to occur are obtained.

Key Words: Group sequential test, survival analysis, spending function, sample size

1. GİRİŞ

İstatistiksel çalışmalarda araştırmanın yapılacağı örneklem hacminin belirlenmesi önemli bir sorundur. Yeterli örneklem hacminin hesaplanmasında, birden çok etkenin etkisi göz önünde tutulmalıdır. Değişkenlik örneklem hacmini etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Değişkenlik arttıkça, örneklem hacmi artar. Küçük örnek hacimleri doğru karar vermede büyük risk taşımaktadır. Ancak örneklem hacminin yeterli büyüklükten sonraki artışı, gereksiz maliyet ve zaman harcaması demektir. [1].

Sağlıkım analizi çalışmaları son yıllarda oldukça sık kullanılmaktadır. Bu çalışmalar daha çok ölüm ile sonuçlanan (kanser gibi) hastalıklar üzerinde çok sık uygulanmaktadır. Daha çok insanlar üzerinde yapılan bu tür çalışmalarda gerçek anlamda sağlıklı veri elde etmek zor ve zaman almaktadır. İşte bu tür çalışmalarda veri elde etmenin zaman, maliyet, çalışma süresince olabilecek aksaklıklardan dolayı ardışık yöntemlerden yararlanılmaktadır. Ardışık yöntemler (birimler ardışık olarak gelmesi) çalışmanın erken durdurulmasına imkan sağlamasından dolayı kullanışlıdır.

Eğer iki tedavi ya da iki ilaç türü karşılaştırılmak isteniyorsa, çalışma sonunda hangi tedavi yönteminin ya da hangi ilacın daha iyi sonuç verdiği karar verilebilir. Ancak daha iyi sonucu tespit etmek için çalışmanın sonu beklendiğinde, bazı hastalarda istenmeyen sonuçlar (ölüm gibi) görülebilir. Bunun için çalışma bitmeden daha erken bir aşamada hangi tedavi yönteminin ya da ilacın daha iyi olduğu tespit edilerek, hastalar o tedavi ya da ilaca yönlendirilebilir. Böylece daha sağlıklı bir sonuca ulaşılmış olur.

Grup ardışık test yöntemleri üzerinde ilk çalışmaları Armitage ve ark. (1969) yapmışlardır. Pocock ve O'Brien&Fleming ise bu çalışmaları geliştirmişlerdir [2,3]. Lan&DeMets ise grup ardışık testinin alfa maliyet fonksiyonu yaklaşımı ile ilgili çalışmalar yapmışlardır [4]. Rebussion ve ark. ise farklı grup tasarımları için örneklem genişliği ve güç analizi hesabı için metotlar geliştirmişlerdir[5]. Bu metotlarla iki sağlıkım eğrisini karşılaştırmak için kullanılan grup ardışık düzenleri için örneklem genişliğini ve testin gücü hesaplanabilmektedir.

Grup ardışık test yöntemi üzerine çalışmalar yapan Pocock ve O'Brien&Fleming grup sayılarını eşit olduğu durumlar için çalışma yaparken, Slud&Wei ve Lan&DeMets grup büyüklüklerinin farklı olduğu

durumlarda nasıl bir yöntem izleneceği üzerine çalışmalar yapmışlardır [6,4].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Grup Ardışık Test Yöntemleri

Ardışık metot, çalışma boyunca verinin periyodik olarak analizidir. Bu metot bir deneyde sürekli sınamayı içerir. Eğer iki tedavi yöntemi karşılaştırılıyorsa, veriler her tedavi grubundan bir gözlem alınarak çiftler halinde analiz edilir. Her çiftin ardından bir test istatistiği hesaplanır ve bir sonlanma sınırıyla karşılaştırılır. Eğer test istatistiği sınır geçerse, bu durumda denemeye son verilir. Aksi takdirde deneme bir sonraki analize kadar devam eder. Bir denemeyi sonlandırma kararı sadece bir tedavinin sonucunun diğerinden anlamlı bir şekilde daha iyi veya daha kötü olmasına bağlıdır [7].

Ardışık yöntemlerde deneme sonuçlarının sürekli değişmesinden dolayı, grup ardışık yöntemleri geliştirilmiştir. Ardışık metotlar her veri çiftinden sonra, veri sürekli olarak değerlendirildiğinden dolayı klinik deneylerde çok kullanışlı değildir. Bunun yerine grup ardışık test yöntemleri tercih edilmektedir.

Grup ardışık test yöntemleri ile deneysel bir çalışmada iki tedavi yöntemi karşılaştırılıyorsa, çalışmanın sonu beklenmeden hangi tedavinin daha iyi bir sonuç verdiği tespit edilebilir. Belli bir aşamadan sonra hastalar diğer tedavi yöntemine yönlendirilir. Böylece hastaların sağkalm süreleri uzatılmış olabilir.

Grup büyüklükleri eşit ise Pocock ve O'Brien&Fleming'in grup ardışık test yöntemleri kullanılır. Eğer grup büyüklükleri eşit değilse I. Tür hata olasılığı α 'nın harcanma oranını ifade eden α - harcama fonksiyonlarına dayalı grup ardışık test yöntemleri kullanılır [8].

2.1.1. Pocock Grup Ardışık Testi

Pocock, her bir grupta aynı sayıda örneklemin olduğu durumlarda, iki grubun karşılaştırılması üzerine çalışmalar yapmıştır. Pocock'a göre grup sayısının 5'ten büyük olması grup büyüklüklerini azaltacağından dolayı uygulamada fazla bir avantaj sağlamamaktadır [2].

Maksimum K tane grup testin gücü $(1-\beta)$ ve α anlamlılık düzeyiyle beraber önceden belirlenir. Yeterli anlamlılık tespit edilse yada edilmese de K. analizde denemeye son verilir. i. grupta birikmiş veri için aşağıdaki istatistik hesaplanır.

$$T_i = \frac{S_i}{\sqrt{i}}$$

(1)

Burada S_i bağımsız ve aynı standart normal dağılımlı rassal değişkenlerin toplamıdır. X rassal değişkeni A ve B gibi iki deneme grubuna sahip olsun. Bu durumda S_i değişkeni aşağıdaki gibi bulunur.

$$X_j = \frac{1}{\sqrt{n_0}} \left[\sum_{l=1}^{n_0} \frac{X_{Al} - X_{Bl}}{\sqrt{2}\sigma} \right], \quad S_i = \sum_{j=1}^i X_j$$

(2)

Her analiz sonlandırma sınırı olan Z ile karşılaştırılır.

$$P(|T_1| < Z, |T_2| < Z, \dots, |T_{K-1}| < Z, |T_K| \geq Z | H_0) = \alpha$$

Bir denemeyi sonlandırma ardışık bir süreç gösterir. Eğer $|T_1| \geq Z$ ise ilk analizde çalışma sonlandırılır demektir. $|T_1| < Z, |T_2| \geq Z$ ise çalışma ikinci analizde durdurulur.

2.1.2. O'Brien&Fleming Grup Ardışık Testi

O'Brien&Fleming tarafından geliştirilen bu testte, H_0 hipotezini reddetmek için gerekli olan nominal anlamlılık düzeyi çalışmanın devam ettiği süre içerisinde arttığı için, başlarda H_0 hipotezini reddetmek zordur, ancak sonraki çözümlerinde reddetmek daha kolaylaşmaktadır [3].

Test düzeni ve uygulaması bakımından Pocock'un testi ile benzerdir, ancak sınır değerlerinde farklılık bulunmaktadır $C_i = P(N, \alpha) \sqrt{N/i}$, $i=1, \dots, N$ olmak üzere testin işleyişi ve örneklem büyüklüğünün hesaplanması Pocock'un testi ile aynıdır.

2.1.3. α – Harcama Fonksiyonları

Slud&Wei (1982) tarafından önerilen ve Lan&DeMets (1983) tarafından geliştirilen I. Tür hata olasılığının harcanmasına dayalı α harcama fonksiyonlarını geliştirmişlerdir [7,5]. Bu harcama fonksiyonuna göre; Z_1, Z_2, \dots, Z_k test istatistikleri dizisi için b_1, b_2, \dots, b_k sınır değerleri belirlenir. Bu sınır değerleri ardışık hipotez testlerinin kritik değerleridir. Çalışmanın her bir aşamasından sonra Z_k ve b_k değerleri kıyaslanır, eğer $|Z_k| < b_k$ ise çalışma devam ettirilir, $|Z_k| \geq b_k$ olduğu durumda ise ortalamaların eşit olduğu H_0 hipotezi reddedilir ve çalışma durdurulur.

Alfa harcama fonksiyonunda yer alan zaman göstergesi “t” geçen zamanın maksimum deneme sürecine oranını ($t = n/N$ veya $t = d/D$). Zaman göstergesi t bir oram ifade ettiğinden 0 ve 1 aralığında değerler alır.

Alfa harcama fonksiyonunun sahip olduğu karakteristikler $\alpha(0)=0$ ve $\alpha(1)=\alpha$ ki bu karakteristik deneme tamamlandığında sabit bir α seviyesini garanti etmektedir yani $\Pr(|Z_1| \geq b_1 \text{ or } |Z_2| \geq b_2, \dots, \text{ or } |Z_k| \geq b_k) = \alpha(t)$. Literatürde kullanılan 5 farklı harcama fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

- i) O'Brien&Fleming : $2 - 2\Phi(Z_{\alpha/2} / \sqrt{t})$
- ii) Pocock : $\alpha \ln(1 + (e - 1)t)$
- iii) Alfa*Time : at
- iv) Alfa*Time^{1.5} : $\alpha t^{1.5}$
- v) Alfa*Time² : αt^2

2.2. Örneklem Hacminin Hesabı

Sağkalım analizinde örneklem hacmi, hasta sayısından ziyade araştırılan olay (ölüm gibi) sayısına göre ölçülür. Çünkü çalışmada yer alan verilerin büyük çoğunluğu sansürlü veri olabilir. Yani araştırılan olay (ölüm gibi) gerçekleşmemiş olabilir. Örneklem büyüklüğünün istenen olay sayısını vermesi için olay (ölü) oranları artırılır. Beklenen olay (ölü) sayısı aşağıdaki gibi denklem kullanılarak hesaplanabilir:

$$d_k = \left[\frac{(1+HR)\theta}{1-HR} \right]^2 \quad (3)$$

(3) eşitliğinde HR hazard oranı olup $HR = \log(S_2)/\log(S_1)$ ile elde edilir. θ parametresi ise aşağıdaki gibi bulunur.

$$\theta = \frac{|1-HR|\sqrt{d_k}}{(1+HR)} \quad (4)$$

θ parametresi drift parametresi olarak tanımlanır ve bilgisayar programıyla hesaplanabilir. d_k ve θ değerleri bulunduktan sonra, grup ardışık test yöntemleri için sağkalım analiz çalışmalarında örnek hacmi hesaplanabilir.

$$N = \frac{2d_k}{2-S_1-S_2} \quad (5)$$

(5) eşitliğinde S_1 ve S_2 sırasıyla I. ve II. gruptaki sağkalım oranlarını göstermektedir [5,9].

3. BULGULAR

Grup ardışık test yöntemleri 3 duruma göre yapılabilmektedir.

Durum-I de her bir adımda sabit sayıda ölüm gerçekleşene kadar beklenir ve ondan sonra diğer aşamaya geçilir.

Adım	Hastanın Durumu	Tedavi		Ara Toplam	Genel Toplam
		A	B		
I. 50.gün	Ölü	10	15	25	25
II. 75.gün	Ölü	15	10	25	50
III. 120.gün	Ölü	5	20	25	75
IV. 160.gün	Ölü	12	13	25	100
V. 250.gün	Ölü	10	15	25	125

Durum-II de testin gerçekleştiği zaman aralıkları her adımda eşit alınır.

Adım	Hastanın Durumu	Tedavi		Ara Toplam	Genel Toplam
		A	B		
I. 50.gün	Ölü	10	15	25	25
II. 100.gün	Ölü	18	12	30	55
III. 150.gün	Ölü	8	24	32	87
IV. 200.gün	Ölü	18	15	33	120
V. 250.gün	Ölü	2	3	5	125

Durum-III de ise rasgele belirlenen zaman aralıkları seçilir.

Adım	Hastanın Durumu	Tedavi		Ara Toplam	Genel Toplam
		A	B		
I. 20.gün	Ölü	5	10	15	15
II. 50.gün	Ölü	10	15	25	35
III. 100.gün	Ölü	18	12	30	65
IV. 170.gün	Ölü	15	20	35	100
V. 250.gün	Ölü	10	15	25	125

Farklı gözlem sayıları ($N=100, 150, 200, 250$ ve 300) ve farklı sağkalım oranları (S_1 ve $S_2 : 0,2, 0,4, 0,6, 0,8$) için 5 harcama fonksiyonunun karşılaştırılmasında güç analizleri için yapılan bir simülasyon çalışmasında, iki gruba ait sağkalım oranları eşit olduğunda, bir grupta düşük diğer grupta çok yüksek olduğunda ve bir grupta yüksek diğer grupta çok düşük ise 5 harcama fonksiyonu arasında fark olmadığı, ancak iki gruptaki sağkalım oranları birbirinden çok farklı değilse ($S_1=0,2$ ile $S_2=0,4$ gibi) O'Brien&Fleming harcama fonksiyonu en yüksek güç değerini verdiği belirtilmiştir [10].

Bu çalışmada ise farklı sağkalım oranları (S_1 ve $S_2 : 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$), $\alpha=0,01$ ile $\alpha=0,05$ için ve $\beta=0,10$ ile $\beta=0,20$ değerlerine göre 5 harcama fonksiyonuna göre örnek hacmi hesabı için bir simülasyon çalışması yapıldı. Tablo 1 ve Tablo 2'de $\alpha=0,01$ ve $\alpha=0,05$ için farklı sağkalım oranları ve güç değerlerine göre 5 harcama fonksiyonunun örnek hacmi değerleri verilmiştir. Tablo 3'de ise $\alpha=0,05$ için O'Brien&Fleming ve Pocock harcama fonksiyonları için örnek hacmi değerleri ve beklenen ölü sayıları hesaplandı. Simülasyon çalışmaları NCSS-PASS programında yapıldı.

Tablo 1. $\alpha=0,01$ için harcama fonksiyonunun örnek hacmi değerleri

S_1	S_2	Güç=0,9					Güç=0,8				
		O&F	Pocock	at	$at^{1,5}$	at^2	O&F	Pocock	at	$at^{1,5}$	at^2
0,1	0,2	563	647	623	600	587	70	83	79	76	74
	0,3	442	515	494	474	463	75	86	83	80	78
	0,4	364	429	410	392	382	59	68	66	63	62
	0,5	192	220	212	204	200	49	57	55	52	51
	0,6	151	175	168	161	158	57	66	63	61	60
	0,7	124	146	139	134	130	45	53	50	48	47
	0,8	108	125	120	116	113	37	44	42	40	39
	0,9	85	99	95	91	89	47	54	52	50	49
	0,2	0,3	964	1109	1066	1028	1006	115	134	128	123
0,4		757	882	845	812	793	95	112	107	102	99
0,5		623	734	701	672	655	94	108	104	100	98
0,6		285	328	315	304	297	74	86	82	79	77
0,7		224	261	250	240	235	61	71	68	65	64
0,8		185	217	208	199	194	68	78	75	72	71
0,9		146	168	162	156	153	53	62	59	57	56
0,3	0,4	1254	1443	1388	1338	1309	167	193	185	179	175
	0,5	985	1148	1100	1057	1032	132	153	147	141	138
	0,6	811	956	913	874	852	108	128	122	117	114
	0,7	345	397	382	368	360	102	118	113	109	107
	0,8	271	316	303	291	284	80	94	90	86	84
	0,9	224	263	251	241	235	66	78	75	71	70
0,4	0,5	1420	1633	1571	1514	1481	241	284	271	260	253
	0,6	1115	1299	1245	1196	1168	173	199	191	184	181
	0,7	918	1082	1033	989	964	136	158	152	146	142
	0,8	372	428	412	397	388	112	132	126	121	118
	0,9	292	341	326	314	306	102	117	113	109	106
0,5	0,6	1455	1673	1609	1551	1518	287	335	321	308	301
	0,7	1142	1331	1275	1225	1196	237	279	266	255	248
	0,8	941	1108	1058	1014	988	163	188	181	174	171
	0,9	366	421	404	390	382	128	150	143	138	134
0,6	0,7	1358	1563	1503	1448	1417	326	375	361	348	340
	0,8	1067	1243	1191	1144	1117	256	298	286	275	268
	0,9	878	1035	988	946	923	211	248	237	227	222
0,7	0,8	1132	1303	1252	1207	1181	732	862	824	789	769
	0,9	889	1036	993	954	931	254	292	281	271	265
0,8	0,9	779	896	861	830	812	612	713	683	656	640

Tablo 2. $\alpha=0,05$ için harcama fonksiyonunun örnek hacmi değerleri

S ₁	S ₂	Güç=0,9					Güç=0,8				
		O&F	Pocock	at	at ^{1,5}	at ²	O&F	Pocock	at	at ^{1,5}	at ²
0,1	0,2	401	464	443	425	415	300	352	335	320	311
	0,3	137	158	151	145	141	102	120	114	109	106
	0,4	77	89	85	82	80	58	68	65	62	60
	0,5	53	62	59	57	55	40	47	45	43	42
	0,6	41	47	45	43	42	31	36	34	33	32
	0,7	34	39	37	36	35	25	30	28	27	26
	0,8	29	34	32	31	30	22	26	24	23	23
	0,9	26	30	29	28	27	20	23	22	21	20
0,2	0,3	687	795	759	727	710	514	603	573	547	533
	0,4	203	235	225	215	210	152	179	170	162	158
	0,5	104	121	115	110	108	78	92	87	83	81
	0,6	67	77	74	71	69	50	59	56	53	52
	0,7	48	56	53	51	50	36	43	40	39	38
	0,8	38	44	42	40	39	28	33	32	30	29
	0,9	31	36	35	33	32	24	28	26	25	24
0,3	0,4	895	1035	988	947	924	669	785	746	712	693
	0,5	246	285	272	261	254	184	216	206	196	191
	0,6	120	138	132	126	123	90	105	100	95	93
	0,7	73	84	81	77	75	55	64	61	58	57
	0,8	51	59	56	54	52	38	45	42	41	39
	0,9	38	44	42	41	40	29	34	32	31	30
0,4	0,5	1013	1171	1118	1071	1045	757	889	845	806	784
	0,6	266	307	293	281	274	199	233	222	211	206
	0,7	124	143	136	131	128	93	108	103	98	96
	0,8	73	84	80	77	75	55	64	61	58	56
	0,9	49	57	54	52	51	37	43	41	39	38
0,5	0,6	1037	1200	1146	1098	1071	776	910	865	826	804
	0,7	261	302	288	276	269	195	229	218	208	202
	0,8	117	135	129	123	120	87	102	97	93	91
	0,9	66	77	73	70	68	50	58	55	53	51
0,6	0,7	969	1120	1070	1025	1000	725	850	808	771	750
	0,8	233	269	257	246	240	174	204	194	185	180
	0,9	99	115	110	105	103	74	87	83	79	77
0,7	0,8	807	934	892	854	834	604	709	674	643	626
	0,9	181	210	200	192	187	136	159	151	144	141
0,8	0,9	555	642	613	588	573	416	487	463	442	430

Tablo 3. $\alpha=0,05$ için O'Brien&Fleming ve Pocock harcama fonksiyonları için örnek hacmi değerleri ve beklenen ölü sayıları

S1	S2	Güç (1- β)							
		0,90				0,80			
		O&F	Beklenen Ölü Say.	Pocock	Beklenen Ölü Say.	O&F	Beklenen Ölü Say.	Pocock	Beklenen Ölü Say.
0,1	0,2	401	341	464	394	300	255	352	299
	0,3	137	110	158	126	102	82	120	96
	0,4	77	58	89	67	58	44	68	51
	0,5	53	37	62	43	40	28	47	33
	0,6	41	27	47	31	31	20	36	23
	0,7	34	20	39	23	25	15	30	18
	0,8	29	16	34	19	22	12	26	14
	0,9	26	13	30	15	20	10	23	12
0,2	0,3	687	515	795	596	514	386	603	452
	0,4	203	142	235	165	152	106	179	125
	0,5	104	68	121	79	78	51	92	60
	0,6	67	40	77	46	50	30	59	35
	0,7	48	26	56	31	36	20	43	24
	0,8	38	19	44	22	28	14	33	17
0,3	0,4	895	582	1035	673	669	435	785	510
	0,5	246	148	285	171	184	110	216	130
	0,6	120	66	138	76	90	50	105	58
	0,7	73	37	84	42	55	28	64	32
	0,8	51	23	59	27	38	17	45	20
	0,9	38	15	44	18	29	12	34	14
0,4	0,5	1013	557	1171	644	757	416	889	489
	0,6	266	133	307	154	199	100	233	117
	0,7	124	56	143	64	93	42	108	49
	0,8	73	29	84	34	55	22	64	26
	0,9	49	17	57	20	37	13	43	15
0,5	0,6	1037	467	1200	540	776	349	910	410
	0,7	261	104	302	121	195	78	229	92
	0,8	117	41	135	47	87	30	102	36
	0,9	66	20	77	23	50	15	58	17
0,6	0,7	969	339	1120	392	725	254	850	298
	0,8	233	70	269	81	174	52	204	61
	0,9	99	25	115	29	74	19	87	22
0,7	0,8	807	202	934	234	604	151	709	177
	0,9	181	36	210	42	136	27	159	32
0,8	0,9	555	83	642	96	416	62	487	73

Tablo 1 ve Tablo 2’de $\alpha=0,01$ ve $\alpha=0,05$ değerlerine göre farklı sağkalım oranları ile farklı güç değerleri için 5 harcama fonksiyonuna göre örnek hacminin alınması gereken değerler bulundu. Tablo 1 ve Tablo 2’ye göre 5 harcama fonksiyonundan en düşük örnek hacmi değerini O'Brien&Fleming, en yüksek örnek hacmi değerini ise Pocock harcama fonksiyonu için alınması gerektiği görülmüştür. 5 harcama fonksiyonundan

O'Brien&Fleming'in harcama fonksiyonu en yüksek güç değerini verdiği gösterilmiştir [10]. Tablo 3'de ise en düşük örnek hacmi değerini veren O'Brien&Fleming ile en yüksek örnek hacmi değerini veren Pocock harcama fonksiyonları için $\alpha=0,05$ 'e göre farklı sağkalım oranları ve farklı güç değerleri için örnek hacmi değerleri ve beklenen ölü sayıları bulunmuştur.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Grup ardışık test yöntemleri son yıllarda çok sık olarak sağkalım analizi çalışmalarında kullanılmaktadır. Tıbbi çalışmalarda iki tedavi yöntemi/grubu karşılaştırılıyorsa, çalışmanın sonu beklenmeden hangi tedavi yönteminin/grubunun daha iyi sonuç verdiği grup ardışık test yöntemleri ile tespit edilebilir. Böylece çalışmanın sonu beklenmeden belli bir aşamada hastalar diğer tedavi yöntemine/grubuna yönlendirilerek, hastaların sağkalım süreleri uzatılabilir. Bu tür çalışmalarda örnek hacminin kaç alınacağı ve hastalardan ne kadarının ölü olacağı, ne kadarının sansürlü olacağı önemli bir sorundur.

Bu çalışmada grup ardışık test yöntemlerinde kullanılan 5 harcama fonksiyonu için simülasyon çalışması yapıldı. Her bir harcama fonksiyonu için örnek hacmi değerleri ve çalışmada gerçekleşmesi beklenen ölü birey sayıları bulundu.

Simülasyon çalışması sonucunda iki gruba ait sağkalım oranları birbirine yakın olduğunda örnek hacminin çok yüksek alınması gerekmektedir. Ancak iki gruba ait sağkalım oranları birbirinden çok farklılık gösterdiğinde ise örnek hacmi değerinin düşük olduğu görüldü. 5 harcama fonksiyonundan O'Brien&Fleming harcama fonksiyonu en düşük örnek hacmi değerini, Pocock harcama fonksiyonunda ise en yüksek örnek hacmi değeri alınması gerekmektedir.

Tablo 1-2 ve 3'de bulunan sonuçlar Durum-I, Durum-II ve Durum-III'e göre aynı sonucu vermektedir. Örneğin O'Brien&Fleming için bulunan örnek hacmi değerleri 3 durumda da aynı sonucu verdi.

Bu çalışma, grup ardışık test yöntemleri ile sağkalım analiz çalışmayı yapacak araştırmacılara, örneklem hacminin ve beklenen sonuç (ölüm) sayısının belirlenmesinde bir kaynak oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çelik M.Y., Biyoistatistik Araştırma İlkeleri, Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi, Diyarbakır, 65-74sf (1999).
2. Pocock S.J., Group Sequential Methods in the Design and Analysis of Clinical Trials, *Biometrika*, 64: 191-199, (1977).
3. O'Brien P.C., Fleming T.R., A Multiple Testing Procedure for Clinical Trials, *Biometrics*, 35: 549-556 (1979).
4. Lan K.K.G., DeMets D.L., Discrete Sequential Boundaries for Clinical Trials, *Biometrika*, 70: 659-663 (1983).
5. Rebusion D.M., Demets D.L., Kim K., Lan K.K.G., Programs for Computing Group Sequential Boundaries Using the Lan-Demets Method, Technical Report 60, Department of Biostatistics, University of Wisconsin-Medison, (1992).
6. Slud E.V., Wei L.J., Two-Sample Repeated Significance Tests Based on the Modified Wilcoxon Statistics, *JASA*, 77: 855-862 (1982).
- 7.] Kowalski M.P., Non Parametric Sequential Analysis in Clinical Trials with Censored Data, University of Alberta, Canada. (2003).
8. Parlak Y.. Yaşam Analizinde Grup Ardışık Test Yöntemlerinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 92, (2004).
9. Chow S.C., Shao J., Wang H., Sample Size Calculations in Clinical Research, Marcel Dekker, New York, (2003).
10. Terzi Y., Sarı M., Cengiz M.A., Öğütlü A.S., Grup Ardışık Test Yöntemlerinin Sağlıkım Analizinde Uygulaması ve Harcama Fonksiyonlarının Güç Analizi, 5. İstatistik Kongresi, Antalya, (2007).