

LOGRANK TESTİ İÇİN GÜÇ ANALİZİ VE ÖRNEK GENİŞLİĞİNİN HESAPLANMASI

Nesrin ALKAN¹, Yüksel TERZİ², B. Barış ALKAN¹

¹Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Sinop, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Samsun, Türkiye

E-posta: nesrinalkan@sinop.edu.tr

ÖZET

İstatistiksel güç yanlış olan yokluk hipotezinin reddedilmesi olasılığıdır ve geniş bir örneklem büyüklüğü testin gücünü arttıracaktır. Güç hesaplama işleminde aynı zamanda örnek büyüklüğü de belirlenir. Bu nedenle testin gücü, çalışmaya başlamadan önce belirlenmelidir. Logrank testi, iki örneklemin sağkalım dağılımlarını karşılaştıran bir hipotez testidir. Genellikle klinik denemelerde yeni bir tedavinin etkinliğini belirlemek için kullanılır. Freedman (Freedman, 1982) Lachin-Foulkes (Lachin ve Foulkes, 1986) ve Lakatos (Lakatos, 1988) metotları Logrank testi için güç analizi ve örnek genişliği hesaplamaları yapan yöntemlerdir. Bu çalışmada Logrank testi için güç analizi ve örnek genişliğini belirleyen bu yöntemler karşılaştırılmıştır. Farklı parametre değerleri için çalışma tasarımları oluşturularak yöntemler arasındaki benzer ve farklı yönler ortaya çıkarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Logrank Testi, Örnek Genişliği, Power Analizi, Sağkalım Analizi

POWER ANALYSIS AND SAMPLE SIZE CALCULATION FOR LOGRANK TEST

ABSTRACT

Statistical power is the probability of rejecting a false null hypothesis and a larger sample size will increase the power of test. In the process of computing power, the sample size is determined. Therefore, the power of the study should be determined before starting to work. The logrank test is a hypothesis test to compare the survival distributions of two samples. It is widely used in clinical trials to establish the efficacy of a new treatment. Freedman, Lachin-Foulkes and Lakatos methods make power analysis and sample size calculations for the Logrank test. In this study, we compared the methods which makes power analysis and sample size calculations for the Logrank test. Study design was created using different parameter values to determine similarities and differences between the methods.

Keywords: Logrank test, sample size, power analysis, survival analysis

1. Giriş

Sağkalım analizi, canlı organizmalarda ölüm, mekanik sistemlerde ise başarısızlık ile ilgilenen bir istatistik dalıdır. Daha genel olarak sağkalım analizi, araştırılan olaya kadar (ölüm, hastalığın nüksetmesi, evli çiftlerin boşanması gibi) geçen sürenin modellenmesini içerir. Burada olay, sağkalım analizinde ölüm veya başarısızlıktır. Sağkalım analizinde zaman, başlangıç anından itibaren olayın meydana gelmesine kadar geçen gün/hafta/ay/yıl olarak izlenme süresi hali olarak tanımlanır. Özellikle uzun takipli çalışmalarda bazı bireyler çalışmayı terk edebilir. Bu bireylerde ilgilenilen olay görülmez. Bu yüzden onların sağkalım süresi kesin olarak bilinmediği için bu tür veriler sansürlü veri olarak tanımlanır (İbrahim ve ark. 2001).

Tıbbi araştırmalarda hastalar farklı tedavi yöntemleriyle tedavi görebilirler. Böyle durumlarda hastaların sağkalım süreleri, gördükleri tedavi türüne göre karşılaştırılabilir. Yani hangi tedavi yönteminin daha iyi olduğuna karar verilmek istenebilir. Klinik denemelerde iki tedavi grubunun sağkalım dağılımlarının eşitliği testi sık sık kullanılır.

Bazı durumlarda iki örneklem t testi kullanılmaz. Birincisi, sağkalım sürelerinden oluşan veri yüksek derecede çarpık olmasından dolayı normallik varsayımının sağlanmamasıdır. Diğer bir durum ise sağkalım verileri içinde bulunan sansürlü verilerin gerçek sağkalım süresi olmamasıdır. Sağkalım sürelerini kullanan özel metotlar vardır. Bu metotlardan en çok kullanılanı Logrank testidir.

İstatistiksel güç, araştırmada bir amacın denetlenmesi için kullanılan istatistiksel test sonucu varılan kararın ne kadar güvenilir, geçerli olduğunu olasılık olarak tahmin eden bir yaklaşımdır. Güç analizi bilimsel araştırmalarda iki şekilde yapılmaktadır. Birincisi, belirli bir güçte araştırmanın planlanması ve örnek hacminin belirlenmesidir. İkincisi ise araştırma planına göre sonuçlandırılan ve ulaşılan kararların gücünün hesaplanmasıdır.

Bu çalışmada iki bağımsız grubun sağkalım fonksiyonlarının karşılaştıran Logrank testi için güç analizi ve örnek genişliği hesaplamaları yapan Freedman(Freedman, 1982)Lachin-Foulkes (Lachin ve Foulkes, 1986) ve Lakatos (Lakatos, 1988)'un önerdiği metotlar incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Logrank Testi

Logrank testi parametrik olmayan bir test olup, yokluk hipotezinde karşılaştırılan grupların sağkalım süreleri bakımından aynı kitleden geldikleri varsayılır. İki ayrı grupta ölen ve sansürlü olguların değerlendirilmesi yapılır. Logrank testinde tüm ağırlıklar "1" olarak kabul edilir. Gruplardan birindeki ölüm hızı diğerinden fazla ise, Logrank analiz sonuçları diğer analiz yöntemlerine göre daha güvenilirdir. Ayrıca farklı gruplardaki bireylerin hazard oranlarının tüm zaman boyunca aynı olduğuna varsayılır. Yani bir grupta ölümler çalışmanın ilk zamanlarında daha çok ise, diğer grupta da ölümlerin başlangıçta olması gerekmektedir. Peto ve Peto (1972) tarafından önerilmiştir.

Logrank testi, beklenen ve gözlenen frekanslara dayalı bir istatistikle hesaplanır. Logrank testinin yokluk hipotezi $H_0: S_1(t)=S_2(t)$ (İki grubun sağkalım eğrileri arasında fark yoktur) şeklindedir. Test istatistiği,

$$L = \frac{(O_1 - E_1)^2}{V(O_1 - E_1)} \text{ veya } L = \sum_i \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \approx \chi_{1,\alpha}^2$$

eşitliği ile verilir. H_0 hipotezi geçerli ise L yaklaşık olarak bir serbestlik dereceli ki-kare dağılımı gösterir.

Burada i ile ölüm zamanları, j ile de grup sayısı belirtilmektedir. $O_i - E_i = \sum_j (m_{ij} - e_{ij})$, $i = 1,2$ gözlenen değerlerden beklenen değerlerin farkını gösterir. Burada m_{ij} , belli bir zamanda ölen kişi sayısı, n_{ij} , risk setindeki birey sayısıdır, e_{1j} ve e_{2j} ,

$$e_{1j} = \frac{n_{1j}}{n_{1j} + n_{2j}} (m_{1j} + m_{2j}), \quad e_{2j} = \frac{n_{2j}}{n_{1j} + n_{2j}} (m_{1j} + m_{2j})$$

I ve II. gruptaki beklenen değerlerdir. Her bir grup için varyans,

$$V(O_i - E_i) = \sum_j \frac{n_{1j} n_{2j} (m_{1j} + m_{2j}) (n_{1j} + n_{2j} - m_{1j} - m_{2j})}{(n_{1j} + n_{2j})^2 (n_{1j} + n_{2j} - 1)}, i = 1, 2$$

eşitliği ile verilir (Altman, 1991).

2.2. Logrank Testi İçin Güç Analizi ve Örnek Genişliği

Güç, yanlış olan hipotezin red edilmesi anlamındadır ve $1 - \beta$ ile gösterilir. Burada β ikinci tip hata olup yanlış olan yokluk hipotezinin kabul edilmesi anlamındadır. Güç değeri genel olarak %80'den büyük olmalıdır. Eğer bir araştırmada kullanılan testin gücü düşükse gerçekte mevcut olan bir farkı saptamada test yetersiz kalabilir (Schlotzhauer Sandra, 2007). Çok küçük olan bir örnek genişliği testin gücünün küçük olmasına ve çalışmanın iptal olmasına neden olabilir. Bu durumda önemli bir çalışmada başarısız olunabilir. Buna karşın çok büyük örnek genişliği de maliyeti çok yükseltir. Bu nedenle I. ve II. tip hatalar arasındaki uygun denge korunmalıdır. Sağ kalım analizinde hatalara karşı korumanın bir yolunu sunması nedeniyle örnek genişliği ve güç hesaplama metotları önemlidir (Lakatos ve Lan, 1992). Logrank testi için güç analizi ve örnek genişliği hesaplamaları yapan yöntemler Freedman (Freedman, 1982) Lachin-Foulkes (Lachin ve Foulkes, 1986) ve Lakatos (Lakatos, 1988) yöntemleridir.

2.2.1. Freedman Metodu

Freedman yaklaşımı hazard oranı varsayımı altında analiz edilebilen logrank testinin gücünü ve örnek genişliğini bulmak için kullanılır. Kontrol grubuna ait sağkalım süreleri ile tedavi grubuna ait sağkalım sürelerini karşılaştıran bir çalışmanın olduğu varsayılmaktadır. Kontrol grubu hastalarına içi boş olan (Plasebo) ilaçlar verilmekte ve grup 1 olarak adlandırılmaktadır. Tedavi grubuna ise yeni bir tedavi uygulanmakta ve grup 2 olarak adlandırılmaktadır. İlgilenilen kritik olayın ölüm olduğu varsayılır ve bu iki tedavi tekniği λ_1 ve λ_2 hazard hızlı sağkalım dağılımına sahiptir. Bu hazard hızları her bir gruptaki kısa zaman aralıklarındaki ölüm hızıdır. Freedman'ın önerdiği Logrank testinin güç formülü,

$$Z_{1-\beta} = \frac{|HR - 1| \sqrt{N(1-w)\varphi[(1-S_1) + \varphi(1-S_2)]/(1+\varphi)}}{(1+\varphi HR)} - Z_{1-\alpha/k}$$

eşitliği ile verilir (Freedman, 1982). Burada k, tekyönlü test için 1 iki yönlü test için 2 olarak alınır. α ve β hatalardır, z'ler standart normal dağılımdan elde edilen değerlerdir, w kayıp takip oranıdır, N toplam örnek genişliğidir, φ iki grup arasındaki örnek genişliği oranıdır. Bir başka deyişle P_1 kontrol grubunun örnek genişliğinin toplam örnek genişliğine oranı olarak alındığında $\varphi = \frac{1-P_1}{P_1}$ dir. Hazard oranı(HR) tedavi grubuna

ait hazard oranının kontrol gruba olan oranıdır. S_1 ve S_2 kontrol ve tedavi grup için sağkalımoranı, $HR = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$

eşitliği ile hesaplanır. Test edilecek olan hipotez hazard hızlarının eşitliğidir ($H_0 : \lambda_1 = \lambda_2$). Güç hesaplama

eşitliğinde, hazard hızlarının oranlanabilir olduğu varsayımı geçerli olmasına karşın sağkalım süresinin dağılımının üstel olması varsayımı aranmaz (Machin ve ark., 1997).

2.2.2. Lachin ve Foulkes Metodu

Lachin ve Foulkes (1986) yaklaşımı hazard oranı varsayımı altında analiz edilebilen logrank testinin gücünü ve örnek genişliğini bulmak için kullanılır. Burada Freedman yönteminden farklı olarak hazard oranlarının üstel dağılıma uyması varsayımı vardır. Ayrıca kayıt zamanı (accrual time) ve takip edilen zaman (followup time) parametreler arasına dahil edilir.

Bir klinik deneyde bir kontrol grubu ve birde tedavi grubu olmak üzere iki bağımsız grubun olduğu kabul edilsin. Toplam örnek genişliği N ve iki grup genişlikleri n_1 ve n_2 olsun. Genellikle $n_1=n_2$ olduğu planlanır. Her bir grubun örnek genişliği toplam örnek genişliğine oranı $Q_i = \frac{n_i}{N}$, $i=1,2$ şeklindedir. Bireyler R kayıt zamanı (yıl, ay, gün) esnasında kaydedilir ve T zamanına kadar ek bir zaman aralığı için takip edilir. Böylece takip edilen zaman $T-R$ zamanıdır. Çalışmanın sonunda Logrank testi $1 - \beta$ gücü ile α önem seviyesinde yürütülür.

İki grup için λ_1 ve λ_2 hazard hızları ile üstel dağılım varsayımı altında Lachin ve Foulkes(1986) tarafından,

$$\sqrt{N}|\lambda_1 - \lambda_2| = Z_\alpha \sqrt{\phi(\bar{\lambda}) \left(\frac{1}{Q_1} + \frac{1}{Q_2} \right)} + Z_\beta \sqrt{\frac{\phi(\lambda_1)}{Q_1} + \frac{\phi(\lambda_2)}{Q_2}}$$

eşitliğiverilmiştir. Burada $\bar{\lambda} = Q_1\lambda_1 + Q_2\lambda_2$, $\phi(\lambda) = N\sigma^2(\hat{\lambda})$, $Z_\theta = \Phi(1-\theta)$, $\Phi(z)$ standart normal yoğunluğun altındaki z 'nin sol tarafındaki alandır, $\hat{\lambda}$, λ 'nın en çok olabilirlik tahmin edicisidir, $\sigma^2(\hat{\lambda})$, $\hat{\lambda}$ 'nin varyansıdır (Lachin ve Foulkes, 1986).

2.2.3. Lakatos Metodu

Edward Lakatos'un 1988'de önerdiği yaklaşım, genel varsayımlar altında sağkalım dağılımlarının eşitliği için logrank testinin gücünü ve örnek genişliğini hesaplar. Kayıt zamanı, takip edilen zaman, razı olmama ve zamana bağlı hazard oranları parametreler olarak kullanılır. Bu metod logrank istatistiğinin varyansına ve asimtotik ortalamaya sahip olan Markov modeline dayanır. Bu yöntemde dört ayrı durum için güç hesaplanabilir. Bunlar hazard oranları, sağ kalım süresi medyanı, sağ kalım oranı ve ölüm oranı (mortality)'dir.

Hazard oranı parametresi, kontrol ve tedavi grubu için ayrı ayrı belirlenir. Sağkalım zamanının medyanı belirlenir ve $h = \frac{\ln(2)}{MST}$ ilişkisi ile hazard oranlarına dönüştürülebilir. Sağkalım Oranı Parametresi, T_0 (sabit

zaman noktası) zamanına kadarki sağkalım oranı belirlenir ve $h = -\frac{\ln(S(T_0))}{T_0}$ ilişkisi ile hazard oranlarına

dönüştürülür. Ölüm oranı (mortality) parametresi, T_0 zamanına kadarki ölüm oranları belirlenir ve

$h = -\frac{\ln(1 - M(T_0))}{T_0}$ ilişkisi ile hazard oranlarına dönüştürülür.

Logrank istatistiği için örnek genişliği ve güç hesaplama işleminde oranlanabilir hazard varsayımı ihlal edilebilir. Bu durumda Lakatos'un önerdiği, Markov Sürecine dayanan örnek genişliği formülü kullanılır. Bu süreçte sağkalım modelinde uyumsuzluk(noncompliance), takip zamanı kaybı, bırakmak (drop in) ve deneme

süresince tedavinin etkinliğinin gecikmesi parametreleri vardır. Logrank istatistiğinin beklenen değer ve varyansı, hazard oranlarının ve her bir farklı aralıktaki risk oranlarının kullanılması ile hesaplanır. Geçişler arasındaki aralığı yeterince kısa yaparak ve her bir aralık içinde hazard oranı ve riskli hastaların oranı sabit varsayımı ile örnek genişliği hesaplanabilir.

$$N = \frac{2 \left[Z_{\alpha/2} \left(\sum_{k=1}^K \frac{d_k}{d} \frac{\phi_k}{(1 + \phi_k)^2} \right)^{1/2} + Z_{\beta} \left(\sum_{k=1}^K \frac{d_k}{d} \frac{\phi_k}{(1 + \phi_k)^2} \right)^{1/2} \right]^2}{(P_1 + P_2) \left(\sum_{k=1}^K \frac{d_k}{d} \left(\frac{\phi_k \theta_k}{1 + \phi_k \theta_k} - \frac{\phi_k}{1 + \phi_k} \right) \right)^2}$$

Burada d_k , k'nci aralıktaki ölümlerin sayısıdır. $d = \sum_{k=1}^K d_k$, $\phi_k = \frac{n_{1k}}{n_{2k}}$, $\theta_k = \frac{h_{2k}}{h_{1k}}$ ve h_{1ki} ve h_{2ki} sırasıyla

kontrol ve tedavi grubundaki ölümün hazard oranıdır (Lakatos, 1988).

2.2.4. Freedman, Lachin ve Foulkes, Lakatos Metotlarının Karşılaştırılması

Logrank testinin gücünü ve örnek genişliğini hesaplayan bu üç önemli yöntemin varsayımları ve özellikleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo2.1. Güç ve örnek genişliği hesaplama metotlarının özellikleri

Özellikler	Freedman	Lachin ve Foulkes	Lakatos
Hazard Oranı	Sabit	Sabit	Zamana bağlı
Temel Zaman dağılımı	üstel dağılımı gerekli değil	üstel dağılımı gerekli	Üstel dağılımı gerekli değil
Kayıp takip parametresi	Var	Var	Var
Kayıt parametresi	Yok	Var	Var
Bırakma(Drop-in) Parametresi	Yok	Yok	Var
Uyumsuzluk (Noncompliance) Parametresi	Yok	Yok	Var
Süre Parametresi	Yok	Var	Var
Hazard Oranı girişi	Yok	Yok	Var
Sağkalım zamanı medyan girişi	Yok	Yok	Var
Sağkalım oranı girişi	Var	Var	Var
Ölüm (Mortality) oranı girişi	Yok	Yok	Var

3. UYGULAMA

Çalışmanın uygulama bölümü için, yeni bir tedavi tekniği ile var olan tedavi tekniğini karşılaştırmak amacıyla iki grup seçilmiştir. Seçilen gruplardan biri kontrol grubu diğeri tedavi grubudur. Kontrol grubuna ait sağkalım oranının küçük olduğu 0.1, 0.2 ve büyük olduğu 0.7, 0.8 durumları için toplam 10 yıllık bir deneme planlanmıştır. Sağkalım oranları çalışmanın sonunda belirlenen oranlardır. Çalışmada farklı kayıt zamanları (yıl) dikkate alınarak her üç yöntem için güç ve örnek genişlikleri PASS programı kullanılarak bulunmuştur (Hintze, 2008) ve %80 üzeri güç değerleri ile örnek genişlikleri Tablo 3.1’de verildiği gibi düzenlenmiştir.

Tablo 3.1. Sağkalım oranları küçük olduğunda güç ve örnek genişliği hesaplama metotlarının karşılaştırılması

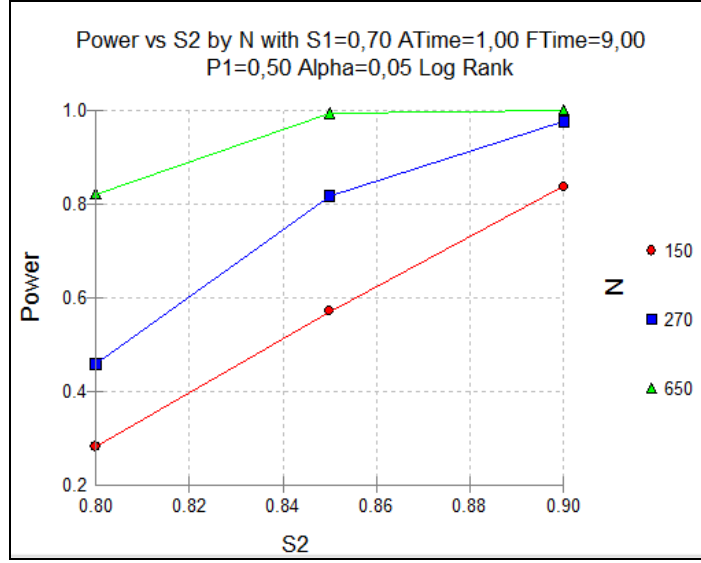
S1	S2	Kayıt Zamanı	Güç			N
			Freedman	Lachin-Foulkes	Lakatos	
0.1	0.2	1	0.8077	0.80211	0.8076	300
		4	0.9070	0.81154	0.8172	330
		8	0.9676	0.81791	0.8235	400
	0.4	1	0.9303	0.877	0.9065	70
		4	0.9546	0.893	0.9212	80
		8	0.9709	0.87221	0.9026	90
	0.6	1	0.8030	0.82371	0.9013	30
		4	0.9455	0.88860	0.9514	40
		8	0.9765	0.89755	0.9572	50
0.2	0.3	1	0.8333	0.82533	0.8291	550
		4	0.9132	0.81025	0.8141	580
		8	0.9558	0.81492	0.8186	720
	0.5	1	0.8940	0.89187	0.9167	100
		4	0.9573	0.89009	0.9151	110
		8	0.9843	0.89800	0.9216	140
	0.7	1	0.8751	0.81591	0.8973	35
		4	0.9105	0.82552	0.9051	40
		8	0.9551	0.82678	0.9045	50

Tablo 3.2. Sağkalım oranları büyük olduğunda güç ve örnek genişliği hesaplama metotlarının karşılaştırılması

S1	S2	Kayıt Zamanı	Güç			N
			Freedman	Lachin-Foulkes	Lakatos	
0.7	0.8	1	0.8354	0.82054	0.8287	650
		4	0.9258	0.80119	0.8091	720
		8	0.9728	0.80841	0.8161	960
	0.85	1	0.8979	0.8172	0.8392	270
		4	0.9303	0.81113	0.8326	310
		8	0.9742	0.81458	0.8356	410
	0.9	1	0.8460	0.83679	0.8852	150
		4	0.9366	0.82583	0.8741	170
		8	0.9752	0.82072	0.8682	220
0.8	0.85	1	0.8176	0.8002	0.8037	1900
		4	0.9279	0.8006	0.8041	2230
		8	0.9730	0.8089	0.8057	2950
	0.90	1	0.8380	0.8229	0.8418	450
		4	0.9397	0.8240	0.8426	530
		8	0.9788	0.8298	0.8428	700
	0.95	1	0.8792	0.8690	0.9289	200
		4	0.9566	0.8618	0.9224	230
		8	0.9879	0.8687	0.9276	310

Sağkalım oranlarının düşük olduğu durumlar ve yüksek sağkalım oranları için farklı parametre değerleri kullanılarak elde edilen sonuçlar sırasıyla Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de verilmiştir. Düşük sağkalım oranlı çalışmalarda yüksek sağkalım oranlı çalışmalara göre %80 üstü güç elde etmek için daha küçük örnek genişlikleri ile çalışmak yeterli olmaktadır. Örneğin Tablo 3.1'de verilen kontrol grubunun sağkalım oranı 0,1 ve tedavi grubunun sağkalım oranı 0,2 olduğu ve ilk 1 yılın kayıt zamanı olarak belirlendiği durumda %80 üstü güç elde etmek için 300 örnek genişliği ile çalışmak gerekmektedir. Buna karşın Tablo 3.2'de verilen kontrol grubunun sağkalım oranı 0,8 tedavi grubunun sağkalım oranı 0,85 olduğu durumlarda %80 üstü güç elde etmek için örnek genişliğinin 1900 olması gerekmektedir.

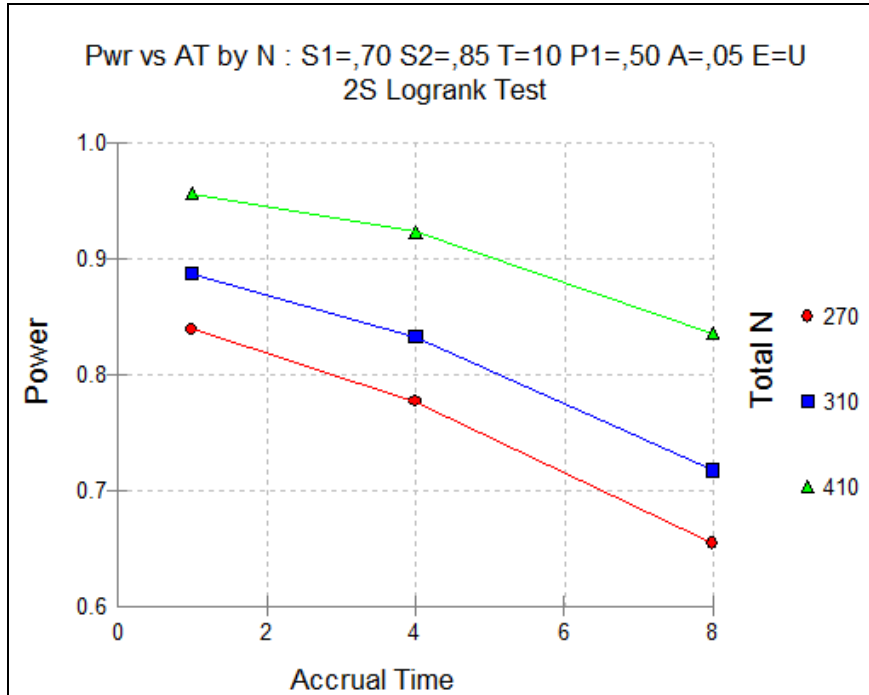
Her iki grubun sağ kalım oranları birbirine yakın olması durumunda testin gücünün yüksek olabilmesi için örnek genişliklerinin büyük olması gerekmektedir. Gruplara ait sağkalım oranları birbirinden uzaklaştıkça %80 üstü güç için örnek genişliği de küçülmektedir. Aşağıdaki grafikte kontrol grubunun sağkalım oranı 0,7 iken tedavi grubunun sağkalım oranının 0,8, 0,85 ve 0,90 olduğu durumlar için farklı örnek genişliklerinde bulunan güç değerleri verilmiştir.



Şekil 3.1. Farklı sağkalım oranları için örnek genişliği ve güç değerleri

Şekil 3.1 incelendiğinde gruplara ait sağ kalım oranlarının birbirine yakın olduğu yani $S1=0.7$, $S2=0.8$ olduğu durumda testin gücünün %80 üstü olabilmesi için örnek genişliğinin 650 olması gerekirken sağ kalım oranları birbirinden uzaklaştıkça yani $S2=0.90$ olduğunda aynı güç değeri için örnek genişliğinin 150 olması gerektiği görülmektedir.

Lachin-Foulkes ve Lakatos metotları kullanılarak farklı kayıt zamanları için güç ve örnek genişlikleri hesaplandığında her iki metotta da kayıt zamanı arttıkça %80 üstü güç elde etmek için örnek genişliğinin arttığı görülmektedir. Şekil 3.2'de farklı örnek genişlikleri ve farklı kayıt zamanları için güç değerlerini gösteren grafik verilmiştir.



Şekil 3.2. Farklı kayıt zamanları için güç ve örnek genişlikleri

Şekil 3.2 incelendiğinde, ilk bir yılın kayıt zamanı olarak alınması durumunda %80 üstü güç değeri veren örnek genişlikleri 270, 310 ve 410 olduğu görülmektedir. Aynı örnek genişlikleri için kayıt zamanı uzadıkça güç azalmakta ve bu nedenle gücü yüksek tutabilmek için kayıt zamanı arttıkça örnek genişliği de artmalıdır.

Kontrol ve tedavi gurubunun sağkalım oranları birbirine yakın olduğunda Freedman diğer metotlara göre gücü büyük bulmaktadır.

Tablo 3.3. Sağkalım oranları arasındaki farkın az olduğu durumlarda metotların karşılaştırması

S1	S2	Güç			N
		Freedman	Lachin-Foulkes	Lakatos	
0.1	0.2	0.9070	0.8115	0.8172	330
0.2	0.3	0.9132	0.81025	0.8141	580
0.7	0.8	0.9258	0.8012	0.8091	720
0.8	0.85	0.9279	0.8006	0.8041	2230

Lachin-Foulkes ve Lakatos metotları gruplar arasındaki sağkalım oranları birbirine yakın olduğunda benzer güç değerleri bulurken, sağ kalım oranları arasındaki fark büyüdükçe farklı güç değerleri bulmaktadır.

Tablo 3.4. Sağkalım oranları arasındaki farkın az olduğu durumlarda metotların karşılaştırması

S1	S2	Güç		N
		Lachin-Foulkes	Lakatos	
0.1	0.6	0.82371	0.9013	30
0.2	0.3	0.82533	0.8291	550
0.8	0.85	0.8002	0.8037	1900
0.8	0.95	0.8690	0.9289	200

Freedman metodunda, kayıt zamanı ve takip zamanı parametresi olmadığı için diğer metotlara göre daha az karşılaştırılabilen bir metottur.

4. SONUÇ

Klinik denemelerde örnek genişliğini hesaplama işlemi çalışmanın en önemli aşamalarından biridir. Genellikle klinik denemelerde yeni bir tedavinin etkinliğini belirlemek için kullanılan sağkalım analiz yöntemlerinden biri Logrank testidir. Araştırmacılar Logrank testi için örnek genişliği belirlemek istediklerinde Freedman, Lachin-Foulkes ve Lakatos yöntemleri ile karşılaşılmaktadır.

Bu çalışmada, Logrank testi için örnek genişliği hesaplayan yöntemler ayrı ayrı incelenmiş ve farklı parametre değerleri için çalışma tasarımları oluşturularak yöntemler arasındaki benzer ve farklı yönler belirlenmeye çalışılmıştır. Buna göre kontrol ve tedavi gurubu için sağkalım oranlarının birbirine yakın olması durumunda Freedman, diğer yöntemlere göre daha küçük örnek genişliğinde %80 güç vermektedir. Ayrıca Lachin-Foulkes ve Lakatos metotlarında kayıt zamanı arttıkça %80 üstü güç elde etmek için örnek genişliğinin arttığı görülmektedir.

Örnek genişliği ve güç analizi, klinik çalışmalarda çok önemli bir aşama olmasına rağmen işlemlerin karmaşıklığı nedeniyle çoğunlukla atlanmaktadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçların, tıp alanında çalışan araştırmacılara ve bilim insanlarına bir kılavuz olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Altman, DG, (1991) Practical Statistics for Medical Research: London, Chapman and Hall
- Freedman, L.S. (1982). Tables of the number of patients required in clinical trials using the Logrank test, *Statistics in Medicine*, 1:121-129.
- Hintze, J. (2008). PASS 2008 NCSS, LLC. Kaysville, Utah USA.
- Ibrahim JG, Chen MH, Sinha D. Bayesian survival analysis. New York: Springer-Verlag; 2001.
- Lachin, John M. and Foulkes, Mary A. (1986). Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, Losses to Follow-up, Noncompliance, and Stratification, *Biometrics*, Volume 42, September, pages 507-516.
- Lakatos, Edward. (1988). Sample Sizes Based on the Log-Rank Statistic in Complex, Clinical Trials, *Biometrics*, Volume 44, March, pages 229-241.
- Lakatos, E. and Gordon Lan, K.K. (1992). A comparison of sample size methods for the logrank statistic, *Statistics in Medicine*, 11, 179-191
- Machin D, Campbell M, Fayers P et al. Sample Size Tables for Clinical Studies. London, UK: Blackwell Science, 1997, 2nd edn
- Peto, R. and Peto, J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant procedures, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, 135, 185-207.
- Schlotzhauer Sandra. Elementary Statistics Using JMP. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 2007.