

ÇOKMERKEZLİ KLİNİK ARAŞTIRMALARDA İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çokmerkezli klinik araştırmaların analizinde, deneme etkilerinin yanı sıra tek tek merkezlerin etkisi ve merkezler arasında deneme etkilerindeki farklılığın aynı olamayabileceği olasılığı göz önüne alınmalıdır. Elde edilen verinin çözümlenmesinde dikkate alınması gereken en önemli nokta, deneme-merkez etkileşimi olduğunda verinin nasıl çözümleneceği ve böyle bir etkileşimin varlığının nasıl belirleneceğidir. Yapılması gereken, Sabit Etkili Varyans Analizi modelini kullanmak ve burada Merkez, Deneme ve Merkez*Deneme Etkileşimi'ni modele katmaktır.

Merkezler arasında deneme etkilerinde görülen değişkenlik, örneklem hatasına ya da rastgeleliğe atfedilemeyecek kadar büyükse, ya kurulan model hatalıdır (sabit etkili - rastgele etkili - karışık etkili) ya da merkezler denemelerin etkilerini etkileyebilecek (değiştirebilecek) bazı özelliklere sahiptirler. Bu tür özelliklerin belirlenebilmesi için ciddi çabalar harcanmalıdır. Merkezler arasındaki bu fazla değişkenliği incelemek için son yıllarda farklı yöntemler önerilmektedir. Bu yöntemler şöyle sıralanabilir:

- & Ciminera'nın önerdiği "pushback" yöntemi
- & Genel doğrusal modeller
- & Olabilirlik oranları
- & Bayeşçi yaklaşımları kullanan meta-analitik yöntemler

VARYANS ANALİZİ MODELLERİ

Deneme farklılıkları hakkında her merkezin sağladığı bilginin birleştirilmesi olarak bakıldığında meta analitik yöntemler

Çokmerkezli klinik araştırmalar için iyi bir yaklaşım sağlarlar.

Araştırma, iki ya da daha çok etkenin

Örnek

A: İlaç etkisi (iki ilaç) $a=2$ $a=1,2$
 B: Merkez etkisi (beş merkez) $b=5$ $b=1,2,3,4,5$
 Bir etkenin etkisi, bu etkenin düzeyindeki değişimin ölçülen değişkende yarattığı değişim olarak tanımlanır.

etkisini incelemek için düzenlenmiş

	B1 (Merkez 1)	B2 (Merkez 2)
A1 (İlaç)	20	30
A2 (Plasebo)	40	52

etkilerinin farklılığı incelenebilir.

Bunun gibi iki etken olması durumunda, etkenler A ve B ile, A'nın ve B'nin düzeyleri ise a ve b ile gösterilir.

İki merkez için sonuçlar şöyle olsun:

$$\Delta A = \frac{40 + 52}{2} - \frac{20 + 30}{2} = 21$$

A'nın bir düzeyindeki ortalama yanıt

ile diğer düzeyindeki ortalama yanıt

arasındaki farktır.

Yarın

gösterecektir.

A etkeninde 1. düzeyden 2. düzeye

geçildiğinde, ölçüm değişkeninde

ortalama 21 birimlik bir artış, B

etkeninde ise 11 birimlik artış olur.

	B1 (Merkez 1)	B2 (Merkez 2)
A1 (İlaç)	20	40
A2 (Plasebo)	50	12

Bu örnekte A'nın etkisi, yani çalışma grupları arasındaki fark;
 B'nin 1. düzeyinde (merkez 1) $A = 50 - 20 = 30$
 B'nin 2. düzeyinde (merkez 2) ise $A = 12 - 40 = -28$
 A'nın (ilacın) etkisi, B'nin seçilen düzeyine (merkeze) göre değiştiği için, A ile B arasında etkileşim vardır.

Etkileşim grafiğinde çizgilerin paralel olması A ve B etkenleri arasında etkileşimin olmadığını, paralel olmaması ise etkileşimin varlığının göstergesidir (Şekil 1). Etkileşim büyük olduğunda ana etkiler (etkenlerin etkileri) pratik olarak çok anlamlı değildir. İkinci tablo için A'nın etkisi çok küçük çıkmakta ve A'ya bağlı bir

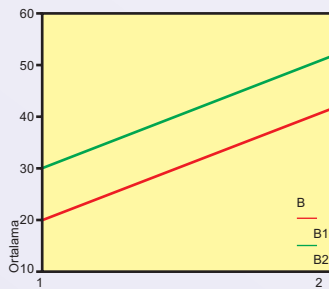
$$\Delta A = \frac{50 + 12}{2} - \frac{30 + 40}{2} = 1$$

etkinin olmadığı söylenebilmektedir.

Oysa A'nın etkisini B'nin farklı düzeylerinde incelediğimizde, durumun böyle olmadığını görülmektedir. Burada önemli etkileşim A'nın etkisini

	Merkez 1	Merkez 2	Merkez 3
Tedavi 1	130	34	20
	155	40	70
	74	80	82
	180	75	58
Tedavi 2	150	136	25
	188	122	70
	159	106	58
	126	115	45
Tedavi 3	138	174	96
	110	120	104
	168	150	82
	160	139	60

Şekil 1. Etkileşim grafikleri; soldaki grafik birinci örneğe, sağdaki grafik ikinci örneğe aittir.



Bir diğer örnekte ise üç farklı tedavi, üç merkezli bir çalışmada karşılaştırılıyor. Her merkezde üç tedavi grubuna dörder hastanın alındığı araştırmanın sonuçları şöyle: Çalışmanın çokmerkezli olduğu göz önüne alınmadığında p değeri 0,087 bulunuyor; yani tedaviler arasında önemli fark yok (Şekil 2). Merkez etkileşimi göz önüne alınmadığında p değeri 0,007 bulunuyor; yani tedaviler arasındaki fark önemli

	Kareler Toplamı	SD	Kareler Ortalaması	F	p
Gruplar Arası	10683,722	2	5341,861	2,633	0,087
Gruplar İçi	66963,250	33	2029,189		
Toplam	77646,972	35			

Şekil 2. Varyans analizi tablosu (merkez etkisi dikkate alınmamış).

Kaynak	Tip 3 Kareler Toplamı	SD	Kareler Ortalaması	F	p
T	10683,722	2	5341,861	5,947	,007
M	39118,722	2	19559,361	21,776	,000
Hata	27844,528	31	898,211		
Toplam	478547,000	36			

Şekil 3. Varyans analizi tablosu (merkez etkisi dikkate alınmış, tedavi * merkez etkileşimi dikkate alınmamış).

Model doğruluğunun sınaması grafiksel olarak yapılır. Şekil 4'te bu çalışmanın verileri ile ilgili artık grafiği görülmektedir. Artıklar, gerçek ortalamalar ile etkileşim olmadığı varsayımı altında model tarafından kestirilen ortalamalar arasındaki farktır.

Bu tür bir grafikte noktaların seyrinde dalgalanma gözlenirse, (artıklar pozitiften negatife, sonra tekrar pozitifte...) kullanılan modelin doğru olmadığı, etkileşimin modele dahil edilmesi gerektiği anlaşılır. Böyle bir grafikte istenen, noktaların belirli bir düzen göstermeyip rastgele dağılmasıdır.

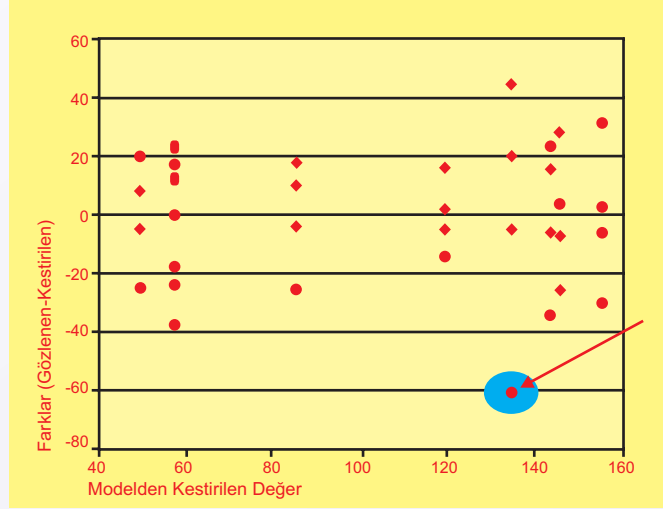
Etkileşimi dikkate alan sabit etkili varyans analizi modeli ile Tedaviler ($p=0.002$) ve Merkezler arası ($p=0.000$) farkların önemli olduğu görülmektedir. Tedavi*Merkez etkileşimi de önemlidir ($p=0.019$) (Şekil 5).

Merkez 1'de Tedavi 1 grubunda değeri 74 olan gözlemin standartlaştırılmış artık değeri $61/7675=2.34$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 4). Standartlaştırılmış artık değer >2 ise şüpheli olarak bakılabilir.

Etkileşim önemli olduğunda, bir etkenin düzeyleri arasındaki (tedaviler) farklılık, diğer etkenle olan etkileşimi (tedavi*merkez) nedeniyle ortaya konamayabilir. Bunu ortadan kaldırmak için

& Diğer etkenin (merkez) belirli bir düzeyinde asıl etkenin (tedavi) etkisi ayrı ayrı karşılaştırılabilir:

- ; 1. ve 3. merkezlerde tedaviler arası fark önemsiz; 2. merkezde 1. tedavi diğerlerinden farklıdır.



Şekil 4. Artık grafiği.

& a x b tane farklı karşılaştırma yapılabilir.

$$\bar{D}_w = \frac{\sum_{c=1}^C W_C (\bar{X}_{c1} - \bar{X}_{c2})}{\sum_{c=1}^C W_C}$$

Çokmerkezli klinik araştırmalarda temel sorun, verinin nasıl birleştirileceğidir (*pooling*). Bunu

$$\bar{D} = \frac{\sum_{c=1}^C n_{c1} \bar{X}_{c1}}{n_1} - \frac{\sum_{c=1}^C n_{c2} \bar{X}_{c2}}{n_2}$$

belirleyen de rastgeleleştirme sürecidir (*randomization process*).

Tip 3					
Kaynak	Kareler Toplamı	SD	Kareler Ortalaması	F	p
T	10683,722	2	5341,861	7,911	,002
M	39118,722	2	19559,361	28,968	,000
T*M	9613,778	4	2403,444	3,560	,019
Hata	18230,750	27	675,213		
Düzeltilmiş Toplam	77646,972	35			

Şekil 5.

Varyans analizi tablosu

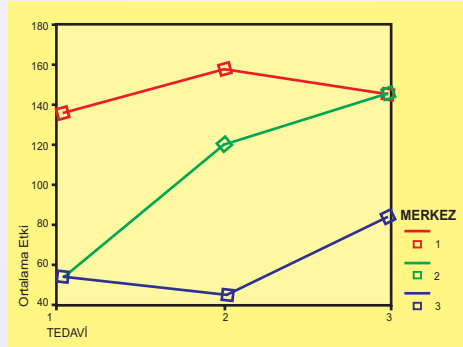
(merkez etkisi ve tedavi* merkez etkileşimi dikkate alınmış).

Etkileşim grafiklerinde çizgilerin paralel olmayışı Tedavi*Merkez etkileşimi varlığının göstergesidir. Bu örnekte tedavi etkisi merkezden

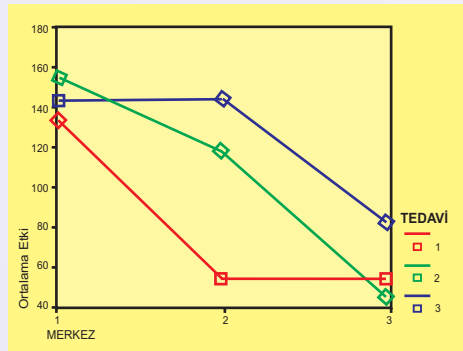
ÇOKMERKEZLİ KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KARŞILAŞILAN ÇELİŞKİLİ DURUMLAR

merkeze değişmektedir (Şekil 6).

- 1 Merkezlerdeki hasta sayıları yaklaşık eşit olmalı mıdır? **OLMAYABİLİR**. Örnek olarak toplam 96 hastanın dahil edileceği 4 merkezli bir klinik araştırma ele alalım. Her merkeze ortalama olarak bir yılda 24 hasta başvurmakta. Bir merkezde 24'üncü hastayı dahil etmek için geçen süre Gamma Dağılımı gösterir. Gamma Dağılımı'nın olasılık fonksiyonundan yararlanarak,



Şekil 6. Tedavi * Merkez etkileşim grafikleri.



herhangi bir merkezde bir yıl ya da daha kısa bir sürede tamamlama olasılığı 0.527 olarak bulunur. Dört merkezin de bir yıl ya da daha kısa sürede bitirmesi olasılığı ise $(0.527)^4 = 0.077$ 'dir. Tüm araştırmayı bir araştırma gibi düşünürsek, dört merkezden toplam 96 hastanın bir yıl ya da daha kısa süre içerisinde bitirilmesi olasılığı 0.514 dür. Önemli olan, merkezlerdeki hasta sayıları farklı olduğunda merkezlere eşit ağırlıklar verilmemesidir.

- 2 Tek tek merkezlerde deneme etkisi incelenmeli midir? **İNCELENEBİLİR**, ancak dikkatli olunmalıdır. Tek bir merkezin gücü düşük olacaktır. Plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmanın güven

SONUÇ

düzeyinin 0.95, gücünün de 0.80 olması planlandığında, gerçek deneme etkisinin klinik olarak öngörülen değere eşit olması durumunda, 6 merkezden en az birinin ters etki (plasebo daha iyi) göstermesi olasılığı %50 den fazladır.

Çokmerkezli Klinik araştırmalar tek merkezli araştırmalarla karşılaştırıldığında yeni problemler doğurmazlar, aksine yeni olanaklar sunarlar. Çokmerkezli klinik araştırmaları etkileyen sorunlar genellikle tek merkezli araştırmalar için de problemdir. Çokmerkezli klinik araştırmalar bu sorunlara daha dikkatli yaklaşmamızı sağlarken tek merkezlielerde bunlar ihmal edilebilir.

Ergun Karaağaoğlu, Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik Anabilim Dalı