

Klinik Çalışmalarda Örneklem Genişliğinin Belirlenmesine Pratik Yaklaşımlar

Neslihan DEMİREL * ✍ Selma GÜRLER *

* Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Tınaztepe Kampüsü, 35160 Buca, İzmir - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2009-527

Özet

Örneklem genişliğinin belirlenmesi, klinik çalışmaların planlanmasında en önemli ve genellikle en zor basamaklardan birini oluşturur. Bu çalışmada, örneklem genişliğinin doğru bir şekilde belirlenebilmesi için bazı önemli noktalar üzerinde duruldu. Sonuçları güvenilir klinik çalışmalar tasarlanabilmesi için, bağımlı ve bağımsız iki örneklem t-testlerinde örneklem genişliğinin belirlenmesine ilişkin yol gösterici ipuçlarına değinilerek, pratik tablolar sunuldu.

Anahtar sözcükler: Örneklem genişliği, Rassallaştırılmış kontrollü denemeler, İstatistiksel veri analizi

Practical Approaches to the Determination of the Sample Size in Clinical Studies

Summary

The problem of sample size determination is an important and generally difficult step of planning the statistical part of a clinical study. In this paper, some suggestions are made for determining the sample size in a successful and meaningful way. In order to design a high-quality clinical study with reliable results, practical tables and guiding clues are presented for sample size determination of t-tests for paired and independent samples.

Keywords: Sample size, Randomized controlled trial, Statistical data analysis

GİRİŞ

Veterinerlik ve tıp alanlarında yapılacak bir klinik deney için uygun örneklem genişliğinin belirlenmesi, çalışmanın istatistiksel tasarımı için önemli bir adımdır. Yeterli bir örneklem genişliği ile çalışmak, elde edilen verinin denemeler arasında klinik olarak önemli farklılığı ortaya çıkarmasına bakılmaksızın güvenilir bilgi sağlandığı konusunda emin olmaya yardımcı olur. Ancak, genel tıp literatüründe yayınlanan pek çok çalışma yetersiz örneklem genişliği ile yürütülmektedir. Uygun olmayan örneklem genişliğine sahip olan bir çalışma yürütmek sadece yanlış değil aynı zamanda etik dışıdır. Genellikle örneklem genişliği belirlemek ve güç analiz tekniklerini öğrenmek, nispeten karmaşık matematiksel ifadeler ve pek çok farklı formüller nedeniyle zordur. Son yıllarda hazır yazılım programlarındaki olumlu gelişmeler, örneklem genişliğinin belirlenmesinde kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bu programların çoğu sadece örneklem geniş-

liği konusunda değil aynı zamanda klinik deney tasarımları ve analiz yöntemlerinin gücü hakkında da sonuçlar verebilmektedir. Bunlardan ikisi *nQuery Advisor*¹ ve *PASS*² yazılımlarıdır.

Literatür incelendiğinde, bu alanda Guenther³, Shuster⁴, Desu ve Raghavarao⁵, Lenth⁶, Kirby ve ark.⁷, Yan ve Su⁸, Demidenko⁹ başta olmak üzere birçok çalışma mevcuttur. Çakır¹⁰ klinik çalışmalarda bulunan sonuçların yansız ve güvenilir olmasına dikkat çekmek açısından örneklem genişliğinin önemi üzerinde durmuştur.

Bir klinik çalışmanın uygun örneklem genişliğine sahip olması gerektiğinden, yeterli büyüklük istatistiksel olarak önemli sonuçlar elde ederek bilimsel anlamda farklılığı ortaya çıkarmayı etkileyen bir faktördür. Ancak gereğinden fazla büyüklük gereğinden fazla denek gerektirerek, özellikle etik açıdan uygun olmayan sonuçlar yaratır.

✍ İletişim (Correspondence)

☎ +90 232 4128573

✉ neslihan.ortabas@deu.edu.tr

Bu çalışmada, uygun örneklem genişliğinin belirlenmesinde araştırmacılara yol gösterecek yaklaşımlar sunulması amaçlanmıştır. Materyal ve Metot bölümünde, klinik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bağımsız ve eşleştirilmiş t-testlerine ait hipotezler ve örneklem genişliği tabloları üzerinde durularak, tartışma ve sonuçlarda ise elde edilen tabloların değerlendirilmesine yer verilmiştir.

MATERYAL ve METOT

İki kitle ortalamasının karşılaştırılması ve hipotez testi

Hipotez; doğruluğu bir araştırma ya da deney ile test edilmeye çalışan öngörüdür. Hipotez testi, deneysel verilerden yola çıkarak istatistiksel karar verme yöntemidir. Bir hipotez testinde sıfır hipotezi (H_0) ilgilenilen değişken açısından karşılaştırılan gruplar arasında fark olmadığı sonucunu ifade ederken, alternatif hipotez (H_a) ilgilenilen değişken açısından karşılaştırılan gruplar arasında fark olduğu iddiasını belirtir. Ayrıca, alternatif hipotez bu farkın büyüklüğünü tanımlamalıdır ki bu farkın değeri örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde "etki büyüklüğü (δ)" olarak adlandırılır. Uygun etki büyüklüğünü seçmek örneklem büyüklüğü belirlenmesinde ilk adımdır. Klinik olarak önemli minimum etki büyüklüğünün belirlenmesi daha çok tıbbi ve bilimsel bir karardır. Etki büyüklüğünün küçük olması daha büyük örneklem genişliği gerektirir. Klinik olarak önemli minimum etkinin belirlenmesi için klinik çalışmaların yürütülmesine zaman ve kaynaklar izin vermemektedir. Bu durumlarda, daha küçük ama klinik olarak önemli deneme farkları olasılığını göz önünde bulundurmanın dışında, etki büyüklüğünü büyük seçmek yerinde olacaktır ¹¹.

Deneysel verilerden yola çıkılarak elde edilen sonuçların her zaman bazı riskler taşıması kaçınılmazdır. Burada yanlış olan sonuçlardan dikkat edilmesi gereken iki tür, I. tip ve II. tip hatadan söz edilebilir. *Tablo 1*'de görüldüğü üzere, I. tip hata (α , önem düzeyi), iki grup ortalamaları arasında gerçekte fark yokken olduğu sonucu elde edildiğinde ortaya çıkar. II. tip hata ise gerçekte iki grup ortalaması arasında fark varken, fark olmadığı sonucuna ulaşıldığında meydana gelir.

Hipotez testinde, I. tip hatayı riske edecek en yüksek olasılık değerine önem düzeyi adı verilir. Uygulamada kabul gören önem düzeyleri 0.01, 0.05 ya da 0.10'dur. Hipoteze ilişkin kararlar, veriler yardımıyla hesaplanan P-değeri ile değerlendirilir. P-değeri, sıfır hipotezinin doğru olduğu yani iki kitle ortalaması arasında gerçekte fark anlamlı değil iken, gözlenen sıfır hipotezini reddetme olasılığıdır. Eğer bulunan P-değeri, önceden belirlenen sıfır hipotezinin doğruluğu altında, bu hipotezin redde-

Tablo 1. Hipotez testinde I. tip ve II. tip hata

Table 1. Type I and type II errors in hypothesis testing

Karar	Gerçekte H_0	
	Doğru	Yanlış
H_0 reddedilemez (Fark yok)	Doğru Karar	II. tip hata (β)
H_0 reddedilir (Fark var)	I. tip hata (α)	Doğru Karar ($1-\beta$)

dilmesi olasılığından küçükse ($P < \alpha$), alternatif hipotezin doğru olduğu sonucuna varılır. Bir testin gücü, gerçekte grup ortalamaları arasında fark varken sıfır hipotezini reddetme olasılığıdır. II. tip hata riskini β ile ifade edersek, testin gücünü $1-\beta$ ile tanımlayabiliriz. Temel çalışma tasarımı ve planlanmış analiz yöntemi tanımlandıktan sonra ölçüm değerlerinin değişkenliği biliniyorken çalışma için gerekli örneklem genişliğini belirleyen üç parametre söz konusudur. Bunlar; testin gücü, standartlaştırılmış etki büyüklüğü ve önem düzeyi değerleridir.

Her bir istatistiksel analiz yöntemi ve tasarım türü için (Bağımlı iki örneklem, bağımsız iki örneklem, tekrarlı ölçümler vb.) istenen güç seviyesinde örneklem genişliklerinin bulunmasında çeşitli formüller mevcuttur. Örneklem genişliğinin belirlenebilmesi için gerekli varyans, araştırmacının deneyimlerinden, önceki çalışmalara ait veriden veya pilot veri yardımı ile bulunabilir. Önceki çalışmalardan veya pilot çalışmalardan elde edilen verinin planlanmış çalışma ile aynı düzene sahip olmasına gerek yoktur. Ancak yeni düzende yapılacak olan çalışmadaki örneklem genişliğinin belirlenmesinde, geçmiş çalışmalardaki değişim kaynaklarını dikkatlice tanımlamak gerekmektedir. Deney sonucunda elde edilen varyans ile deneyin örneklem genişliğinin hesaplanmasında kullanılan varyansın karşılaştırılması yararlıdır. Bu karşılaştırma, bundan sonraki çalışmaların planlanmasında daha başarılı bir tasarım sürecinin planlanmasını sağlayacaktır.

Genellikle iki grubun söz konusu olduğu klinik deneysel çalışmalarda, deney tasarımı açısından bağımsız iki örneklem ve eşleştirilmiş diğer bir ifade ile bağımlı iki örneklem durumları söz konusu olmaktadır. Bağımsız iki örneklemde, bir gruba rasgele seçilerek alınan her bir denekten tek ölçüm alınır. Böylece hem örneklemdeki deneklerin hem de örneklemelerden elde edilen ölçümlerin birbirinden bağımsız olması sağlanır. Eşleştirilmiş iki örneklemde eş çiftlerden oluşan deneklerin veya aynı denekler üzerinde önce-sonra ölçümlerinin kullanılması söz konusudur. Eş çiftlerle yapılan çalışmalarda eş kabul edilen iki denegin, ikizler ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi, yanıt değişkenini etkileyebilecek özellikleri açısından oldukça homojen olması gerekmektedir.

Bağımsız iki örneklem deneyi

İki denemenin etkisini karşılaştırmak için yapılan klinik çalışmalarda, kitle varyanslarının bilinmediği durumda öncelikle gruplara ait tahmin edilen varyanslar kullanılarak varyans homojenliğinin uygun test yöntemi ile test edilmesi gerekmektedir. Bu amaç için istatistiksel hazır yazılımlarda da yer alan bazı test yöntemleri; *F*, *Bartlett* ve *Levene* testleridir. Varyansların homojen olması, uygulanacak uygun analiz yönteminin seçimini etkilediği kadar tahminlerin güvenilirliği açısından da oldukça önemlidir. Klinik bir çalışmada, elde edilen gözlemlerin yaklaşık olarak normal dağıldığı varsayımı altında iki deneme etkisinin karşılaştırılması için en güçlü testlerden biri bağımsız t-testidir. Campbell ve ark.¹² ve Phillips ve Campbell¹³, bağımsız iki veya daha fazla grupların karşılaştırılması için örneklem genişliğinin basit hesaplamaları üzerine çalışmalar yapmışlardır.

Kitle varyanslarının bilinmediği ve homojen olduğu ($\sigma^2_1 = \sigma^2_2$) varsayımı altında α önem düzeyinde test edilmesi amaçlanan hipotezler ve test istatistiğine ait örneklem genişliği formülü *Tablo 2*'deki gibidir. *Tablo 2*'de belirtilen formülle elde edilen n değeri, her bir kitleden elde edilecek örneklemin genişliğini ifade etmektedir.

Tablo 2. 1- β güç seviyesinde bağımsız t-testi için örneklem genişliği formülü

Table 2. Sample size formula for independent t-test at the power level 1- β

Tek yönlü	Çift yönlü
$H_0 : \mu_1 = \mu_2$ $H_a : \mu_1 < \mu_2$ veya $\mu_1 > \mu_2$	$H_0 : \mu_1 = \mu_2$ $H_a : \mu_1 \neq \mu_2$
$n = 2 \left(\frac{\sigma}{\delta} \right)^2 (t_{\alpha, v} + t_{\beta, v})^2$	$n = 2 \left(\frac{\sigma}{\delta} \right)^2 (t_{\alpha/2, v} + t_{\beta, v})^2$

Varyans homojenliği varsayımı altında kitle standart sapması σ 'nın tahmini için örneklemelere ait standart sapmaların ağırlıklandırılmış ortalaması (S_p) kullanılır. *Tablo 2*'deki örneklem genişliği, $v = 2(n-1)$ serbestlik dereceli t istatistikleri kullanılarak iteratif olarak elde edilir.

Eşleştirilmiş farklar deneyi

İki grubun karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklemelerin tercih edilme sebebi, genellikle verideki değişkenliği azaltarak ilgili etkenin etkisini ortaya çıkarma şansını arttırmaktır. Eşleştirilmiş iki örneklem ile deneye karar verildiğinde grupların bağımsızlığı varsayımı geçerli olmayacaktır. Julious ve ark.¹⁴, eşleştirilmiş gruplara ilişkin çeşitli veri türleri açısından örneklem genişliğinin

hesaplanması için pratik yaklaşımlar sunmuşlardır.

Örneklem genişliği hesaplanırken; önem düzeyi α , etki büyüklüğü δ , ve testin gücü $1-\beta$ tanımlanmalıdır. Ayrıca çiftlere ait gözlem farklarının standart sapması σ_d gereklidir. Böylece standartlaştırılmış etki büyüklüğü olarak isimlendirilen, δ/σ_d eşitliği kullanılır.

Klinik bir çalışmada eşleştirilmiş iki grubun karşılaştırılmasında çiftlere ait gözlem farklarının yaklaşık olarak normal dağıldığı varsayımı altında ilgili etkenin etkisini test etmek için genellikle parametrik testlerden eşleştirilmiş t-testi kullanılır. α önem düzeyinde test edilmesi amaçlanan hipotezler ve test istatistiğine ait örneklem genişliği formülü *Tablo 3*'te verilmektedir.

Tablo 3. 1- β güç seviyesinde eşleştirilmiş t-testi için örneklem genişliği formülü

Table 3. Sample size formula for paired t-test at the power level 1- β

Tek yönlü	Çift yönlü
$H_0 : \mu_d = \mu_0$ $H_a : \mu_d < \mu_0$ veya $\mu_d > \mu_0$	$H_0 : \mu_d = \mu_0$ $H_a : \mu_d \neq \mu_0$
$n = \left(\frac{S_d}{\delta} \right)^2 (t_{\alpha, v} + t_{\beta, v})^2$	$n = \left(\frac{S_d}{\delta} \right)^2 (t_{\alpha/2, v} + t_{\beta, v})^2$

Çiftlere ait gözlem farklarının kitle standart sapması σ_d 'nin tahmini için örneklemelere ait gözlem farklarının standart sapması (S_d) kullanılır. *Tablo 3*'teki örneklem genişliği n, $v = (n-1)$ serbestlik dereceli t istatistikleri kullanılarak iteratif olarak elde edilir.

BULGULAR

Bu bölümde, bağımsız ve eşleştirilmiş iki örneklem t-testlerine ait örneklem genişliklerine ilişkin hesaplamalara yer verildi.

Bağımsız iki örneklem durumunda, çeşitli güç seviyelerinde, farklı $d = s/\delta$ değerleri için 0.01, 0.05 ve 0.10 önem düzeylerinde tek yönlü ve çift yönlü hipotezlere ilişkin olması gereken örneklem genişliği değerleri *Tablo 4, 5 ve 6*'da verilmiştir. Minitab istatistiksel yazılım kullanılarak elde edilen değerler her bir grup için gerekli olan örneklem genişliğini ifade etmektedir.

Eşleştirilmiş iki örneklem deneyinde güç seviyesi, d değeri ve önem düzeyinin çeşitli değerleri ile tek yönlü ve çift yönlü hipotezlere ilişkin olması gereken örneklem genişliği değerleri *Tablo 7, 8 ve 9*'da verilmiştir.

Tablolarda verilen değerler her bir grup için gerekli olan örneklem genişliğini ifade etmektedir.

Tablo 4. Bağımsız t-testinde farklı d ve güç seviyeleri için %1 önem düzeyinde örneklem genişlikleri**Table 4.** Sample sizes in independent t-test for different values of the d and power level at 1% significance level

1-β	0.80		0.85		0.90		0.95		0.99	
d=S/δ	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü
0.5	7	8	8	9	9	10	10	11	13	14
0.6	9	11	10	12	11	13	13	15	18	20
0.7	12	14	13	15	15	17	17	20	23	26
0.8	15	17	16	19	19	21	22	25	30	33
0.9	18	21	20	23	23	26	27	31	37	41
1.0	22	26	25	28	28	32	33	38	45	50
1.1	26	30	29	34	33	38	40	45	54	60
1.2	31	36	34	40	39	45	47	53	64	71
1.3	36	42	40	46	46	52	55	62	75	83
1.4	41	48	46	53	53	61	64	72	87	96
1.5	47	55	53	61	60	69	73	82	99	110
1.6	53	62	60	69	69	78	83	93	113	125
1.7	60	70	67	78	77	88	93	105	127	141
1.8	67	78	75	87	86	99	104	118	142	158
1.9	74	86	84	96	96	110	116	131	158	176
2.0	82	96	92	107	106	121	128	145	175	194
2.1	90	105	102	117	117	133	141	159	193	214
2.2	99	115	111	128	128	146	155	175	211	235
2.3	108	126	122	140	140	160	169	191	231	256
2.4	117	137	132	152	152	174	184	207	251	279
2.5	127	148	143	165	165	188	199	225	272	303
2.6	138	160	155	179	178	203	215	243	295	327
2.7	148	172	167	192	192	219	232	262	317	353
2.8	159	185	179	207	206	235	249	281	341	379
2.9	171	199	192	222	221	252	267	302	366	406
3.0	183	212	205	237	236	270	286	323	392	435

Tablo 5. Bağımsız t-testinde farklı d ve güç seviyeleri için %5 önem düzeyinde örneklem genişlikleri**Table 5.** Sample sizes in independent t-test for different values of the d and power level at 5% significance level

1-β	0.80		0.85		0.90		0.95		0.99	
d=S/δ	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü
0.5	4	6	5	6	6	7	7	8	9	11
0.6	6	7	6	8	7	9	9	11	13	15
0.7	7	9	8	10	10	12	12	14	17	20
0.8	9	12	10	13	12	15	15	18	21	25
0.9	11	14	13	16	15	19	19	23	27	31
1.0	14	17	16	19	18	23	23	27	33	38
1.1	16	21	19	23	22	27	27	33	39	46
1.2	19	24	22	27	26	32	32	39	47	54
1.3	22	28	26	32	30	37	38	45	54	64
1.4	25	32	29	37	35	43	44	52	63	73
1.5	29	37	34	42	40	49	50	60	72	84
1.6	33	42	38	47	45	55	57	68	82	96
1.7	37	47	43	53	51	62	64	77	92	108
1.8	41	52	48	60	57	70	71	86	103	121
1.9	46	58	53	66	63	77	79	95	115	134
2.0	51	64	59	73	70	86	88	105	127	148
2.1	56	71	65	81	77	94	97	116	140	164
2.2	61	77	71	88	84	103	106	127	154	179
2.3	67	85	77	96	92	113	116	139	168	196
2.4	72	92	84	105	100	123	126	151	183	213
2.5	78	100	91	114	108	133	136	164	198	231
2.6	85	108	98	123	117	144	147	177	214	250
2.7	91	116	106	132	126	155	159	191	231	269
2.8	98	125	114	142	135	166	171	205	248	290
2.9	105	133	122	152	145	178	183	220	266	310
3.0	112	143	131	163	155	191	196	235	285	332

Tablo 6. Bağımsız t-testinde farklı d ve güç seviyeleri için %10 önem düzeyinde örneklem genişlikleri

Table 6. Sample sizes in independent t-test for different values of the d and power level at 10% significance level

1-β	0.80		0.85		0.90		0.95		0.99	
d=S/δ	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü
0.5	3	4	4	5	4	6	5	7	8	9
0.6	4	6	5	6	6	7	7	9	10	13
0.7	5	7	6	8	7	10	9	12	14	17
0.8	7	9	8	10	9	12	12	15	18	21
0.9	8	11	10	13	12	15	15	19	22	27
1.0	10	14	12	16	14	18	18	23	27	33
1.1	12	16	14	19	17	22	22	27	32	39
1.2	14	19	16	22	20	26	26	32	38	47
1.3	16	22	19	26	23	30	30	38	45	54
1.4	19	25	22	29	27	35	34	44	52	63
1.5	21	29	25	34	30	40	39	50	59	72
1.6	24	33	28	38	35	45	45	57	68	82
1.7	27	37	32	43	39	51	50	64	76	92
1.8	30	41	36	48	43	57	56	71	85	103
1.9	33	46	40	53	48	63	63	79	95	115
2.0	37	51	44	59	53	70	69	88	105	127
2.1	41	56	48	65	59	77	76	97	116	140
2.2	45	61	53	71	65	84	84	106	127	154
2.3	49	67	58	77	70	92	92	116	139	168
2.4	53	72	63	84	77	100	100	126	151	183
2.5	57	78	68	91	83	108	108	136	164	198
2.6	62	85	74	98	90	117	117	147	177	214
2.7	67	91	79	106	97	126	126	159	191	231
2.8	72	98	85	114	104	135	135	171	205	248
2.9	77	105	91	122	111	145	145	183	220	266
3.0	82	112	98	131	119	155	155	196	235	285

Tablo 7. Eşleştirilmiş t-testinde farklı d ve güç seviyeleri için %1 önem düzeyinde örneklem genişlikleri

Table 7. Sample sizes in paired t-test for different values of the d and power level at 1% significance level

1-β	0.80		0.85		0.90		0.95		0.99	
d=S _d /δ	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü
0.5	6	7	6	7	7	8	7	8	9	10
0.6	7	8	7	9	8	9	9	10	11	13
0.7	8	10	9	10	10	11	11	13	14	16
0.8	10	11	11	12	12	13	13	15	17	19
0.9	11	13	13	14	14	16	16	18	21	23
1.0	13	16	15	17	16	19	19	22	25	28
1.1	15	18	17	20	19	22	22	25	30	33
1.2	18	21	20	23	22	25	26	30	34	39
1.3	20	24	22	26	25	29	30	34	40	45
1.4	23	27	25	29	29	33	34	39	46	51
1.5	26	30	29	33	33	37	39	44	52	58
1.6	29	34	32	37	37	42	44	49	59	65
1.7	32	38	36	42	41	47	49	55	66	73
1.8	36	42	40	46	45	52	54	62	73	82
1.9	39	46	44	51	50	58	60	68	81	91
2.0	43	51	48	56	55	63	66	75	90	100
2.1	48	55	53	61	61	69	73	82	99	110
2.2	52	60	58	67	66	76	80	90	108	120
2.3	56	66	63	73	72	83	87	98	118	131
2.4	61	71	68	79	78	90	94	106	128	142
2.5	66	77	74	85	85	97	102	115	139	154
2.6	71	83	80	92	91	104	110	124	150	166
2.7	76	89	86	99	98	112	118	134	161	179
2.8	82	95	92	106	105	120	127	143	173	192
2.9	88	102	98	114	113	129	136	154	185	206
3.0	94	109	105	121	120	138	145	164	198	220

Tablo 8. Eşleştirilmiş t-testinde farklı d ve güç seviyeleri için %5 önem düzeyinde örneklem genişlikleri**Table 8.** Sample sizes in paired t-test for different values of the d and power level at 5% significance level

1-β	0.80		0.85		0.90		0.95		0.99	
d=Sd/δ	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü
0.5	4	5	4	5	4	5	5	6	6	7
0.6	4	6	5	6	5	7	6	7	8	9
0.7	5	7	6	7	6	8	7	9	10	12
0.8	6	8	7	8	8	9	9	11	12	14
0.9	7	9	8	10	9	11	11	13	15	17
1.0	8	10	9	12	11	13	13	16	18	21
1.1	9	12	11	13	12	15	15	18	21	25
1.2	11	14	12	15	14	18	18	21	25	29
1.3	12	16	14	18	16	20	20	24	29	34
1.4	14	18	16	20	19	23	23	28	33	39
1.5	16	20	18	23	21	26	26	32	37	44
1.6	18	23	20	25	24	29	30	36	42	50
1.7	20	25	23	28	27	33	33	40	47	56
1.8	22	28	25	32	30	37	37	45	53	62
1.9	24	31	28	35	33	40	41	49	59	69
2.0	27	34	31	38	36	44	45	54	65	76
2.1	29	37	34	42	40	49	50	60	71	83
2.2	32	40	37	46	43	53	54	65	78	91
2.3	35	44	40	50	47	58	59	71	85	100
2.4	38	48	43	54	51	63	64	77	93	108
2.5	41	52	47	59	55	68	70	84	100	117
2.6	44	56	50	63	60	73	75	90	108	127
2.7	47	60	54	68	64	79	81	97	117	136
2.8	50	64	58	73	69	85	87	104	126	146
2.9	54	68	62	78	74	91	93	112	134	157
3.0	58	73	67	83	79	97	99	119	144	168

Tablo 9. Eşleştirilmiş t-testinde farklı d ve güç seviyeleri için %10 önem düzeyinde örneklem genişlikleri**Table 9.** Sample sizes in paired t-test for different values of the d and power level at 10% significance level

1-β	0.80		0.85		0.90		0.95		0.99	
d=Sd/δ	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü	Tek Yönlü	Çift Yönlü
0.5	3	4	3	4	3	4	4	5	5	6
0.6	3	4	4	5	4	5	5	6	6	8
0.7	4	5	4	6	5	6	6	7	8	10
0.8	5	6	5	7	6	8	7	9	10	12
0.9	5	7	6	8	7	9	8	11	12	15
1.0	6	8	7	9	8	11	10	13	14	18
1.1	7	9	8	11	9	12	12	15	17	21
1.2	8	11	9	12	11	14	14	18	20	25
1.3	9	12	11	14	13	16	16	20	23	29
1.4	10	14	12	16	14	19	18	23	27	33
1.5	12	16	13	18	16	21	21	26	31	37
1.6	13	18	15	20	18	24	23	30	35	42
1.7	14	20	17	23	20	27	26	33	39	47
1.8	16	22	19	25	23	30	29	37	44	53
1.9	18	24	21	28	25	33	32	41	48	59
2.0	19	27	23	31	28	36	36	45	53	65
2.1	21	29	25	34	30	40	39	50	59	71
2.2	23	32	27	37	33	43	43	54	64	78
2.3	25	35	30	40	36	47	47	59	70	85
2.4	27	38	32	43	39	51	51	64	76	93
2.5	30	41	35	47	42	55	55	70	83	100
2.6	32	44	38	50	46	60	59	75	89	108
2.7	34	47	41	54	49	64	64	81	96	117
2.8	37	50	43	58	53	69	68	87	103	126
2.9	39	54	47	62	57	74	73	93	111	134
3.0	42	58	50	67	60	79	78	99	118	144

TARTIŞMA ve SONUÇ

Klinik çalışmalarda uygun örneklem genişliğinin hesaplanması, etik çalışma düzeninin temelidir. Pratikte örneklem genişliğinin belirlenmesinde formülleri kullanmak veya hazır yazılımlara ulaşmak kolay olmamaktadır. Birçok çalışmada özensiz seçilmiş örneklem genişlikleri deney sonuçlarını yanıltarak güvenilirliğini de azaltmaktadır. Bu çalışmada ele alınan yöntemler ile yapılan hesaplamalar sonucunda, klinik çalışmalar için araştırmacılara uygun örneklem genişliğinin belirlenmesine ilişkin öneriler ve pratik tablolar sunuldu.

Elde edilen tablolar incelendiğinde, geçerli örneklem genişliğinin belirlenmesinde verideki değişkenliğin tahminlenmesinin yanı sıra Desu ve Raghavarao'de⁵ belirtildiği gibi etki büyüklüğünün, uygun önem düzeyinin, testin gücünün ve uygulanacak analiz yönteminin tanımlanması gerektiği görülmektedir.

Standartlaştırılmış etki büyüklüğünün değeri azaldıkça daha fazla örneklem genişliği gerektirdiği Kirby ve ark.⁷ ve Lewis¹¹ çalışmaları ile uyumludur. Benzer şekilde önem düzeyinin küçük ve testin gücünün büyük değerler alması örneklem genişliğini arttıran nedenlerdendir. Ayrıca, çift yönlü kurulan hipotezlerde tek yönlü hipotezlerin aksine reddetme bölgesinin küçülmesi sebebiyle ($\alpha/2$), önemli farklılığı ortaya çıkarmak için daha fazla örneklem genişliği gerektiği görülmektedir. Örneklem genişliğini arttıran etkenlerden biri de homojen özellikler gösteren denek çiftlerinden oluşan eşleştirilmiş deney tasarımı yerine bağımsız gruplar ile yapılan çalışmalardır. Sonuç olarak tüm bu etkenler dikkate alındığında güvenilir sonuçlar ortaya çıkaran bilimsel bir klinik çalışmada az sayıda örneklem ile çalışmak için uygun olmayan etken düzeyleri seçilmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1. Elashoff J:** nQuery Advisor Release 4.0. Statistical Solutions, Cork, Ireland, Software for MS-DOS systems, 2000.
- 2. Hintze J:** PASS 2000, Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, UT, Software for MS-DOS systems, 2000.
- 3. Guenther WC:** Sample size formulas for normal theory t-tests. *Am Stat*, 35, 243-244, 1981.
- 4. Shuster JJ:** CRC Handbook of Sample Size Guidelines for Clinical Trials, CRC Press, Boca Raton, 1990.
- 5. Desu MM, Raghavarao D:** Sample Size Methodology, Academic Press, Boston, 1990.
- 6. Lenth RV:** Some practical guidelines for effective sample size determination. *Am Stat*, 55, 187-193, 2001.
- 7. Kirby A, Gebiski V, Keech AC:** Determining the sample size in a clinical trial. *Med J Aust*, 177, 256-257, 2002.
- 8. Yan X, Su X:** Sample size determination for clinical trials in patients with nonlinear disease progression. *J Biopharm Stat*, 16 (1): 91-105, 2006.
- 9. Demidenko E:** Sample size determination for logistic regression revisited. *Stat Med*, 26 (18): 3385-3397, 2007.
- 10. Çakır B:** Sağlık araştırmalarında "Bias" (yanlılık, taraf tutma): Tipleri, sınıflandırılması, nedenleri, önleme yöntemleri-II. *J Med Sci*, 25, 280-288, 2005.
- 11. Lewis RJ:** Power Analysis and Sample Size Determination: Concepts and Software Tools, Annual Meeting of the Society for Academic Emergency Medicine (SAEM), San Francisco, California, 2000.
- 12. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG:** Sample sizes for binary, ordered categorical and continuous outcomes in two group comparisons. *Br Med J*, 311, 1145-1148, 1995.
- 13. Phillips A, Campbell M:** Using aspects of study design in sample size estimation. *J Biopharm Stat*, 7 (2): 215-226, 1997.
- 14. Julious SA, Campbell MJ, Altman DG:** Estimating sample sizes for continuous, binary, and ordinal outcomes in paired comparisons: Practical hints. *J Biopharm Stat*, 9 (2): 241-251, 1999.