



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

**KLİNİK ÇALIŞMALARDA BİLEŞİK SONLANIM NOKTASI
ANALİZİ İÇİN ÖNERİLEN *WIN RATIO* YAKLAŞIMININ
FARKLI KOŞULLAR ALTINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

TUĞÇE ŞENÇELİKEL

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. K. SETENAY ÖNER**

**Eskişehir
2020**



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

**KLİNİK ÇALIŞMALARDA BİLEŞİK SONLANIM NOKTASI
ANALİZİ İÇİN ÖNERİLEN *WIN RATIO* YAKLAŞIMININ FARKLI
KOŞULLAR ALTINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

TUĞÇE ŞENÇELİKEL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. K. SETENAY ÖNER

Eskişehir
2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tuğçe Şençelikel 'in Doktora Tezi olarak hazırladığı “Klinik Çalışmalarda Bileşik Sonlanım Noktası Analizi İçin Önerilen “*Win Ratio*” Yaklaşımının Farklı Koşullar Altında Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “**KABUL**” edilmiştir.

06/11 /2020

Üye: Prof. Dr. K. Setenay ÖNER

Üye: Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK

Üye: Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye: Prof. Dr. Canan BAYDEMİR

Üye: Doç. Dr. Hayriye Ertem VEHİD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selma METİNTAŞ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında büyük bir sabır ve içtenlikle bana destek olan; bilgisini, deneyimlerini ve yol göstericiliğini benden esirgemeyen, her düştüğümde elimden tutan tez danışmanım ve saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. K. Setenay ÖNER'e, tez çalışmam boyunca bilgisini her daim paylaşan ve yanımda olan hocam Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, engin bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR'a,

Tezimin başından sonuna kadar tüm desteğini veren ve ailem gibi yanımda olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Ersin ÖĞÜŞ'e ve Sayın Prof. Dr. Meriç YAVUZ ÇOLAK'a,

Veri elde etme sürecindeki yardımlarından ötürü Başkent Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Hocaları'na,

İstatistik bölümünü seçmemi sağlayan, üniversite hayatımda ve ilerlediğim akademik hayatımda hep yanımda olan Hocam Berkay Yelen'e,

Hayatımda varlığı ile bana ve tezime kattıkları ile hep yanımda olan sevgili arkadaşım H. Yağmur ZENGİN'e, hayatıma kattığı pozitif enerjisi ile tezimin bitmesi için canla başla yanımda olan Gülbahar BÖYÜK'e,

Her anımda yanımda olan sevgili ablam Nuray PARLAK ve eşi Erdal PARLAK'a,

Sabrı, anlayışı ve sevgisi ile hep yanımda olan ve beni destekleyen yol arkadaşım Caner ŞİRİNOĞLU'na,

Son olarak, sadece bu süreçte değil hayatımın her anında arkamda olduğunu bildiğim, desteğini esirgemeyen biricik canım annem Leyla ŞENÇELİKEL'e ve hayatıma mutluluk katan yeğenlerim Ege YAŞ ve Mihrimah YAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KLİNİK ÇALIŞMALARDA BİLEŞİK SONLANIM NOKTASI ANALİZİ İÇİN ÖNERİLEN WIN RATIO YAKLAŞIMININ FARKLI KOŞULLAR ALTINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaşam analizi, sağlık alanında hastalıkların risk etkilerini ve tedavi başarılarını ortaya çıkarabilmesi açısından önemli bir yöntemdir. Yaşam analizi çalışmaları sadece t zaman süresinde gerçekleşen incelenen durumun “ölüm” olayı olmama durumunu ve aynı zamanda çalışmada önemliliği belirlenmiş farklı olayların gerçekleşmesinin de tedavi etkinliğini belirlenebilmesine olanak tanımaktadır. Çalışmada belirlenen bu farklı olaylara çalışmanın sonlanım noktası adı verilmektedir. Klinik çalışmalarda tek bir sonlanım noktası kullanmak yerine birden fazla sonlanım noktası belirlenmesi, tedavi etkilerini daha net olarak belirleye bilmek için oldukça önemli olmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmada en uygun tedaviyi bulmak için ilgilenilen alanı çeşitli yönlerden incelemek amacıyla mümkün olduğunca fazla bilgi toplayarak birden fazla sonuç düşünülmektedir. Genellikle bu sonuç değişkenleri ya ölüme kadar geçen süre ya da ölümcül olmayan olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Bu iki sonucu tek bir birincil sonuçta birleştirmek ana amaç olmaktadır. Bileşik bir sonuç, çoklu çalışma sonuçlarının kombinasyonuna dayanan tek bir sonuç ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, klinik çalışmalarda büyük önem taşıyan birden fazla sonlanım noktası içeren bileşik sonlanım noktası analizlerinde geleneksel analizlerin yarattığı problemlerden yola çıkılarak sonlanım noktaları arasında önem sırasını dikkate alan Pocock ve arkadaşlarının önermiş oldukları Win Ratio yaklaşımı incelenmiştir. Bu yaklaşım ile farklı gözlem sayıları, farklı ortalamalar, farklı olay gerçekleşme oranları, farklı sonlanım noktası sayıları ile oluşturulan senaryolar ile simülasyon çalışmalarının yapılması ve Kalp ve Damar Cerrahisi'nden alınan 74 hastaya ilişkin gerçek bir uygulama veri seti ile analiz yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın simülasyon sonuçlarında, Win ratio değeri küçük örnek genişliklerinde anlamlı olmamasına rağmen büyük örnek genişliklerine göre daha yüksek değerler elde edilmiştir. Win ratio aynı zamanda olay gerçekleşme oranlarından ve bileşik sonlanım noktası sayılarından etkilendiği gözlenmiştir. Bileşik sonlanım sayısı arttıkça win ratio değerleri düşmüştür. Benzer şekilde olayın gerçekleşme oranları düştükçe win ratio değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Üç grup simülasyon senaryolarında ise gruplar arasındaki ortalama değerleri birbirinden çok uzak olmasına rağmen win ratio değeri

sadece en yüksek olay gerçekleşme oranında ve iki gruba göre daha düşük değerlere sahip iken olay gerçekleşme oranı düştükçe win ratio'da "1" değerine düşmektedir. Gerçek veri seti sonuçlarında ise win ratio değerleri 1'in üzerinde bulunmuş ancak güven aralığı 1'i kapsadığından anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, Bileşik sonlanım noktası içeren çalışmalarda geleneksel analizler yerine Win ratio yaklaşımının kullanılmasının çalışmayı daha anlamlı hale getireceği, küçük örnekler için win ratio ve p değerlerinin hesaplanması üzerine daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğu ve üç grup için bileşik sonlanım noktası analizlerinin geliştirilmesi win ratio yaklaşımının Yaşam Analizleri'nde kullanılabilirliğini artırabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Win ratio, Bileşik sonlanım noktası, Hazard ratio

SUMMARY

EVALUATION OF THE PROPOSED WIN RATIO APPROACH FOR COMPOSITE ENDPOINT ANALYSIS IN CLINICAL TRIALS UNDER DIFFERENT SITUATIONS

Survival analysis is an important method in terms of revealing the risk effects and treatment successes of diseases in the field of health. Life analysis studies allow the determination of the condition of not being a "death" event, and also the treatment efficiency of the occurrence of different events whose significance was determined in the study. These different events determined in the study are called the end point of the study. Determining more than one endpoint instead of using a single endpoint in clinical trials is very important in order to determine the effects of treatment more clearly. For this reason, in many studies, multiple results are considered by collecting as much information as possible in order to examine the area of interest from various aspects in order to find the most appropriate treatment. Generally, these outcome variables include either the time to death or the time until the non-fatal event occurs. Combining these two results into one primary result is the main goal. A combined result produces a single result based on a combination of multiple study results.

In this study, the Win Ratio approach proposed by Pocock et al, which takes into account the order of importance among the endpoints, based on the problems created by traditional analyzes in composite endpoint analyzes containing more than one endpoint, which is of great importance in clinical studies. With this approach, it was aimed to simulate scenarios created with different observation numbers, different averages, different case realization rates, different endpoint numbers, and to analyze with a real application data set of 74 patients from Cardiovascular Surgery.

In the simulation results of the study, although the Win ratio value was not significant in small sample sizes, higher values were obtained compared to large sample sizes. Win ratio was also observed to be affected by event occurrence rates and the number of composite endpoints. As the number of composite outcomes increased, the win ratio values decreased. Similarly, as the realization rates of the event decreased, a decrease was observed in the win ratio values. In three group simulation scenarios, although the average values between the groups are far from each other, the win ratio value only has the highest event realization rate and lower values than the two groups, while the event realization rate decreases to "1" value in the win ratio. In the actual data

set results, the win ratio values were found to be above 1, but the confidence interval was not found to be significant since it covers 1.

In conclusion, the use of the Win ratio approach instead of traditional analyzes in studies with composite endpoints will make the study more meaningful, more work is needed on the calculation of win ratio and p values for small samples, and the development of composite endpoint analyzes for three groups It is predicted that it may increase its usability in life analysis.

Keywords: Win ratio, Composite endpoint, Hazard ratio

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Cox Orantısal Hazard Regresyon Analizi	7
2.1.1. Cox Regresyon Modeli.....	8
2.2. Weibull Modeli	9
2.3. İki Grup Win Ratio Yaklaşımı.....	10
2.3.1. Kazanların sayısının dağılımı.....	13
2.4. Üç Grup Win Ratio Yaklaşımı	16
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	19
3.1. Türetilmiş Veri Senaryoları.....	20
3.1.1. İki grup için veri üretim senaryoları.....	20
3.1.2. Üç grup için veri üretim senaryoları.....	30
3.2. Gerçek Veri Seti Uygulaması.....	32
3.2.1. İki grup için gerçek veri seti uygulaması.....	32
3.2.2. Üç grup için gerçek veri seti uygulaması.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. İki Grup Simülasyon Sonuçlarından Elde Edilen Bulgular.....	34

4.1.1. İki grup için farklı gözlem sayılarında farklı olay gerçekleşme oranları ile elde edilen win ratio değerlerinin grafiksel karşılaştırılması.....	57
4.2. Üç Grup Simülasyon Sonuçlarından Elde Edilen Bulgular	62
4.3. Gerçek Veri Seti Kullanılarak Elde Edilen Bulgular.....	63
4.3.1. İki grup ve iki bileşik sonlanım noktası için bulgular	63
4.3.2. İki grup ve üç bileşik sonlanım noktası için bulgular.....	66
4.3.3. İki grup ve dört bileşik sonlanım noktası için bulgular.....	69
4.3.4. Üç grup ve iki bileşik sonlanım noktası için bulgular.....	72
5.TARTIŞMA	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	78
EK-1 Etik Kurul Onam Belgesi.....	81
EK-2 İki Grup İçin Örnek Gerçek Veri Seti.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	83

TABLO DİZİNİ

Tablo 3.1	Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”	21
Tablo 3.2	Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün”	22
Tablo 3.3	Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer”	23
Tablo 3.4	Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”	24
Tablo 3.5	Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün”	25
Tablo 3.6	Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer”	26
Tablo 3.7	Olayın gözlenme oranları daha düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”	27
Tablo 3.8	Olayın gözlenme oranları daha düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün”	28
Tablo 3.9	Olayın gözlenme oranları daha düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer”	29
Tablo 3.10	Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün”	30
Tablo 3.11	Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün”	31

Tablo 3.12	Olayın gözlenme oranları en düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün”	31
Tablo 4.1	İki Grup, BSS=2, OGO= 1, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	34
Tablo 4.2	İki Grup, BSS=3, OGO= 1, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	35
Tablo 4.3	İki Grup, BSS=4, OGO= 1, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	35
Tablo 4.4	İki Grup, BSS=2, OGO= 1, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	37
Tablo 4.5	İki Grup, BSS=3, OGO= 1, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	37
Tablo 4.6	İki Grup, BSS=4, OGO= 1, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	38
Tablo 4.7	İki Grup, BSS=2, OGO= 1, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	39
Tablo 4.8	İki Grup, BSS=3, OGO= 1, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	40
Tablo 4.9	İki Grup, BSS=4, OGO= 1, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	40
Tablo 4.10	İki Grup, BSS=2, OGO= 2, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	42
Tablo 4.11	İki Grup, BSS=3, OGO= 2, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	42
Tablo 4.12	İki Grup, BSS=4, OGO= 2, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	43
Tablo 4.13	İki Grup, BSS=2, OGO= 2, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	44
Tablo 4.14	İki Grup, BSS=3, OGO= 2, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	45
Tablo 4.15	İki Grup, BSS=4, OGO= 2, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	45
Tablo 4.16	İki Grup, BSS=2, OGO= 2, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	47
Tablo 4.17	İki Grup, BSS=3, OGO= 2, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	47
Tablo 4.18	İki Grup, BSS=4, OGO= 2, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	48
Tablo 4.19	İki Grup, BSS=2, OGO= 3, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	49
Tablo 4.20	İki Grup, BSS=3, OGO= 3, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	50
Tablo 4.21	İki Grup, BSS=4, OGO= 3, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları	50
Tablo 4.22	İki Grup, BSS=2, OGO= 3, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	52
Tablo 4.23	İki Grup, BSS=3, OGO= 3, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	52

Tablo 4.24	İki Grup, BSS=4, OGO= 3, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları	53
Tablo 4.25	İki Grup, BSS=2, OGO= 3, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	54
Tablo 4.26	İki Grup, BSS=3, OGO= 3, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	55
Tablo 4.27	İki Grup, BSS=4, OGO= 3, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları	55
Tablo 4.28	Üç Grup, BSS=2, OGO= 1 Simülasyon Sonuçları	62
Tablo 4.29	Üç Grup, BSS=2, OGO= 2 Simülasyon Sonuçları	62
Tablo 4.30	Üç Grup, BSS=2, OGO= 3 Simülasyon Sonuçları	62
Tablo 4.31	İki grup ve iki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları	64
Tablo 4.32	İki grup ve iki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Analiz Sonuçları	64
Tablo 4.33	İki grup ve üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları	67
Tablo 4.34	İki grup ve üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Analiz Sonuçları	67
Tablo 4.35	İki grup ve dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları	70
Tablo 4.36	İki grup ve dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Analiz Sonuçları	70
Tablo 4.37	Üç grup ve İki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları	72

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1	OGO=1 ve ortalama 1 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	36
Şekil 4.2	OGO=1 ve ortalama 2 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	38
Şekil 4.3	OGO=1 ve ortalama 3 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	41
Şekil 4.4	OGO=2 ve ortalama 1 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	43
Şekil 4.5	OGO=2 ve ortalama 2 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	46
Şekil 4.6	OGO=2 ve ortalama 3 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	48
Şekil 4.7	OGO=3 ve ortalama 1 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	51
Şekil 4.8	OGO=3 ve ortalama 2 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	53
Şekil 4.9	OGO=3 ve ortalama 3 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri	56
Şekil 4.10	BSS=2 ve Ortalama=1 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	57
Şekil 4.11	BSS=3 ve Ortalama=1 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	57
Şekil 4.12	BSS=4 ve Ortalama=1 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	58
Şekil 4.13	BSS=2 ve Ortalama=2 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	58

Şekil 4.14	BSS=3 ve Ortalama=2 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	59
Şekil 4.15	BSS=4 ve Ortalama=2 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	59
Şekil 4.16	BSS=2 ve Ortalama=3 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	60
Şekil 4.17	BSS=3 ve Ortalama=3 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	60
Şekil 4.18	BSS=4 ve Ortalama=3 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri	61
Şekil 4.19	İki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Hazard Ratio Grafiği	64
Şekil 4.20	İki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Yaşam Analizi Grafiği	65
Şekil 4.21	Üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Hazard Ratio Grafiği	68
Şekil 4.22	Üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Yaşam Analizi Grafiği	68
Şekil 4.23	Dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Hazard Ratio Grafiği	71
Şekil 4.24	Dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Yaşam Analizi Grafiği	71

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

t	Gözlenen yaşam süresi
$S(t)$	Yaşam fonksiyonu
$H(t)$	Hazard fonksiyonu
$f(t)$	Olasılık yoğunluk fonksiyonu
λ_0	Temel Hazard
$\lambda(t)$	Cox orantısal hazard
$W(\lambda, Y)$	Weibull dağılımı şekil ve ölçü parametresi
(a)	yeni tedavi grubunda hasta önce KV ölümü (birinci sonlanım noktası) yaşadı
(b)	standart tedavi grubunda hasta önce KV ölüm (birinci sonlanım noktası) yaşadı
(c)	yeni tedavi grubunda hasta önce HY (ikinci sonlanım noktası) yaşadı
(d)	standart tedavi grubunda hasta önce HY (ikinci sonlanım noktası) yaşadı
(e)	KV ölümü ya da HY yaşanmaması, beraberlik
N_a	Eşleşme sonucu standart tedavinin Birinci sonlanım noktası için kazanma sayısı
N_b	Eşleşme sonucu yeni tedavinin Birinci sonlanım noktası için kazanma sayısı
N_c	Eşleşme sonucu standart tedavinin ikinci sonlanım noktası için kazanma sayısı
N_d	Eşleşme sonucu yeni tedavinin ikinci sonlanım noktası için kazanma sayısı
N_e	Eşleşme sonucu standart tedavi ve yeni tedavinin berabere kalma sayısı
N_w	Eşleştirilmiş çiftler yönteminde yeni tedavi için kazananların sayısı

N_L	Eşleştirilmiş çiftler yönteminde yeni tedavi için kaybedenlerin sayısı
R_w	Win ratio değeri
p_w	Yeni tedavinin kazanma olasılığı
z	Sıfır hipotezi altında standartlaştırılmış değer
X_i	Tedavi grubunda i'inci hasta için sonlanım bilgisi
Y_j	Kontrol grubunda i'inci hasta için sonlanım bilgisi
K_{ij}	Kernell fonksiyonu genel formu
n_t	Tedavi grubunda kazananların sayısı
n_c	Kontrol grubunda kazananların sayısı
$AN(\theta_t, \sigma_t^2)$	Tedavi grubunda kazananların sayısı için bir asimptotik normal dağılıma sahip U istatistiği parametreleri
$AN(\theta_c, \sigma_c^2)$	Kontrol grubunda kazananların sayısı için bir asimptotik normal dağılıma sahip U istatistiği parametreleri
$\phi_1(X, Y, Z)$	X grubunda sonlanım noktasının gerçekleşme zamanının Y grubunda aynı sonlanım noktasının gerçekleşme zamanından büyük olması durumu
$\phi_2(X, Y, Z)$	X grubunda sonlanım noktasının gerçekleşme zamanının Y grubunda aynı sonlanım noktasının gerçekleşme zamanından küçük olması durumu
$\phi_3(X, Y, Z)$	X grubunda sonlanım noktasının gerçekleşme zamanının Z grubunda aynı sonlanım noktasının gerçekleşme zamanından büyük olması durumu
$\phi_4(X, Y, Z)$	X grubunda sonlanım noktasının gerçekleşme zamanının Y grubunda aynı sonlanım noktasının gerçekleşme zamanından küçük olması durumu
U_v	U istatistiği değeri
τ	U değerinin beklenen değeri
Σ	Üç grup için Kovaryans matrisi

ξ	Üç grup için varyans-kovaryans matrisi hesaplanmasına yardımcı formül
S	Üç grup için varyans-kovaryans matrisi hesaplanmasına yardımcı formül

KISALTMALAR

KV	Kardiyovasküler
HY	Hastaneye yatış
WR	Win Ratio
HR	Hazard Ratio
AN	Asimptotik normal
d	Weibull dağılımından üretilen zaman ortalaması
d1	Birinci sonlanım noktası için zaman ortalaması
d2	İkinci sonlanım noktası için zaman ortalaması
d3	Üçüncü sonlanım noktası için zaman ortalaması
d4	Dördüncü sonlanım noktası için zaman ortalaması
e	Olayın gerçekleşme oranı / olasılığı
e1	Birinci sonlanım noktası için olayın gerçekleşme olasılığı
e2	İkinci sonlanım noktası için olayın gerçekleşme olasılığı
e3	Üçüncü sonlanım noktası için olayın gerçekleşme olasılığı
e4	Dördüncü sonlanım noktası için olayın gerçekleşme olasılığı
BSS	Bileşik Sonlanım Sayısı
OGO	Olayın Gerçekleşme Olasılığı
HR1	Orantısız Hazard Varsayımı sağlanan durumda Hazard Ratio
HR2	Orantısız Hazard Varsayımı sağlanmayan durumda Hazard Ratio
GA	Güven aralığı

PVR	Pulmoner Vasküler Reziatans
PAB	Pulmoner Arter Basıncı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşam analizi (survival analysis), belirli bir hastalığa maruz kalan bir bireyin hastalığının tanısı konulduktan sonra ve uygulanan bir girişimin devamında daha ne kadar yaşayabileceğini, tedavi tiplerinin ve diğer faktörlerin yaşam sürelerine etkilerini incelemek amacıyla geliştirilmiş yöntemlerdir. Yaşam analizi, özellikle tıp alanında risk etkilerini ve tedavi başarılarını ortaya çıkarabilme açısından önemli bir istatistiksel yöntemdir (Kurt, 2008).

Yaşam analizi, yalnızca t zaman süresinde gerçekleşen ve incelenen durumun “ölüm” olayı (event) olmaması ve aynı zamanda çalışmada önem arz eden belirlenmiş farklı olayların gerçekleşmesinin de tedavi etkinliğini belirlemede incelenebilmesine olanak tanımaktadır (Rauch, Schuler & Kieser, 2017). Çalışmada belirlenen bu farklı olaylara çalışmanın sonlanım noktası adı verilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı İyi Klinik Uygulamaları kılavuzunda sonlanım noktası; araştırmanın temel ilgi alanlarından biri olan değişken olarak tanımlanmaktadır (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 2014, s.4, “Titck—Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu”).

Bir araştırmada birden fazla sonlanım noktası belirlenebilir. Çünkü klinik çalışmalarda tedavi etkilerini karakterize etmek için tek bir sonuç kullanmak zor olmaktadır. Bir hastalığın karmaşıklığı tek bir sonuçla yeterince tanımlanamamaktadır. Bu nedenle çoğu araştırmada en uygun tedaviyi bulmak için ilgilenilen alanı çeşitli yönleri ile inceleyerek mümkün olduğunca fazla bilgi toplanır ve birden fazla sonuç düşünölmeye çalışılmaktadır. Genellikle bu sonuç değişkenleri ya ölüme kadar geçen süre ya da ölümcül olmayan olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreyi içermektedir. Bu iki sonucu tek bir birincil sonuçta birleştirmek ana amaç ve bileşik (kompozit) bir sonuç, çoklu çalışma sonuçlarının kombinasyonuna dayanan tek bir sonuç olmaktadır (Wu & Cook, 2012; Rauch vd., 2017).

Bir bileşik sonlanım noktası, kardiyovasküler, kanser, transplantasyon, diyabet ve diğer hastalık alanlarındaki randomize klinik çalışmalarda birincil sonlanım olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bileşik sonlanım noktası kullanmanın bir avantajı, olay oranının, tek başına bileşenlerinden herhangi birinden daha yüksek olması ve daha küçük bir örneklem boyutu ile kullanılabilir olmasından kaynaklanmaktadır (Dong, Qiu, Wang & Vandemeulebroecke, 2018). Bu şekilde bileşik sonlanım içeren çalışmalarda hastalar

iki farklı tipte olayı da yaşayabilmektedir. Bu durumda bir tedavi, her iki olayın gerçekleşme riskini azaltabilir veya bir olayın riskini azaltırken diğer olayın riskini artırabilir. Bu noktada tedavi etkisini ölçmek hem hekim için hem de istatistikçiler için zor bir durumdur (Wu & Cook, 2012).

Bileşik sonlanım noktası analizi için kullanılan temel standart yöntemler Kaplan-Meier ve Cox Orantısız Hazard gibi bilinen istatistik yöntemlerdir. Bu yöntemler bileşik sonlanım noktasının analizinde yetersiz kalmaktadır. Çünkü geleneksel istatistiksel yaklaşımlar, tüm bileşenlerin eşit derecede önemli olduğunu varsayar, ancak çoğu zaman belirli bir konudaki ilk olay en önemli olmayabilir. Örneğin, solid organ nakli denemelerinde, ortak bir birincil sonlanım noktası, tedavi edilen biyopsi ile kanıtlanmış akut reddetme (tBPAR), greft kaybı veya ölümün birleşimidir. Geleneksel bir birincil sonlanım analiz, tBPAR'ı daha önce yaşamış olan deneklerin ölümlerini göz ardı etmektedir, ancak tartışmasız ki ölüm klinik olarak en etkili olaydır. Bu sorunu çözmek için, farklı bileşen olaylarının klinik önemini dikkate alan çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemler; birden fazla olay zamanı için hazard oranını içeren yöntem (Wei & Glidden'ten aktaran Dong, 2018), toplam hastalık yükünün bir ölçüsü yöntemi (Sampson'dan aktaran Dong, 2018), tedavi lehine oran yöntemi (Buyse'den aktaran Dong, 2018), rank testi yöntemi (Ramchandani'den aktaran Dong, 2018) ve Win ratio (Pocock, Ariti, Collier ve Wang, 2012) olarak sayılabilir. Bu yöntemler arasında üzerinde çalışılan Win ratio yöntemi özellikle sadeliği ve basit yorumu ile ön plana çıkmaktadır (Dong vd., 2018).

Pocock ve arkadaşları Win Ratio'yu iki versiyonda tanıtmışlardır. Bunlar, eşleştirilmiş çiftler yaklaşımı ve eşleştirilmemiş çiftler yaklaşımı olarak verilmiştir. Eşleştirilmiş çiftler yaklaşımında, iki gruptaki hastalar risk profillerine göre eşleştirilir, herhangi bir çift için, en önemli olayın zamanı (örneğin, ölüm) “kazanarı” belirler, kazanan belirlenemezse (örneğin, her iki hasta da hayatta kalırsa), ikinci en önemli olay (örneğin, greft kaybı) incelenir ve kazanan belirlenene kadar devam eder; aksi takdirde, çiftler berabere kalmış olmaktadır. Eşleştirilmemiş çiftler yaklaşımında ise, tedavi grubu ile kontrol grubu arasındaki tüm olası hasta çiftlerine aynı prensip uygulanır (tedavi grubundaki her hasta kontrol grubundaki her hastayla karşılaştırılır), bir eşleştirme stratejisi gerektirmez ve bu nedenle de uygulamada daha yaygın olarak kullanılabilir. Win ratio, tedavi grubu için kazananların kaybedenlere oranıdır. Tedavinin kontrole göre daha etkili olduğunu ise 1'in üzerindeki değerler göstermektedir (Pocock vd., 2012).

Son yıllarda, win ratio analizi hem uygulamalarda hem de metodolojide giderek daha fazla ilgi görmekte ve birçok çalışmada farklı yönleri ele alınarak konu edilmektedir (Dong, Li, Ballerstedt & Vandemeulebroecke, 2016; Abdalla vd., 2016; Bebu & Lachin, 2016, Oakes, 2016; Luo, Qiu, Bai & Tian, 2017; Wang vd., 2017, Fergusson, 2017; Fergusson vd., 2018). Bir dizi post-hoc klinik deneme analizinde uygulanmaktadır ve en metodolojik gelişmeler eşleştirilmemiş yaklaşım için ileri sürülmektedir (Abdalla vd., 2016; Dong vd., 2016). Luo ve arkadaşları, iki bileşenli bir bileşik sonlanımda win Ratio için; kazananları, kaybedenleri ve ne kazanan ne kaybedenin olduğu (beraberlik) durumları tanımlayan özel bir algoritmaya dayanan kapalı formlu bir varyans tahmincisi geliştirmiştir (Luo vd., 2017). Dong ve arkadaşlarının çalışmasında simülasyon sonuçları, daha az önemli sonlanım noktalarının yüksek olay gerçekleşme oranları ve daha önemli sonlanım noktalarının düşük olay gerçekleşme oranları olduğunda, geleneksel analizin (örneğin, odds oranı) daha az önemli sonuçlar tarafından yönlendirilen bir tedavi grubunun faydasını gösterebileceğini, ancak bileşenler arasında önem sırasını dikkate alan win ratio analizinin, diğer tedavi grubunun aslında daha iyi olduğunu ortaya çıkarabileceğini göstermiştir. Kazananları, kaybedenleri ve beraberlikleri tanımlayan kural (algoritma), win ratio'nun temel bir işlemidir, ancak tüm hastalık göstergelerine uyan genel bir kural yoktur. Bu nedenle, kuralları tanımlamak için klinik çalışma paydaşları ile etkileşimler gereklidir (Dong vd., 2016).

Bu tez çalışmasının amacı; Pocock ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu win ratio yaklaşımının farklı koşullarda değerlendirmesini incelemek ve araştırmacılara yol göstermektir. Bu amaç doğrultusunda farklı gözlem sayıları, farklı ortalamalar, farklı olay gerçekleşme oranları, farklı sonlanım noktası sayıları ile oluşturulan senaryolar ile simülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Simülasyon çalışmasının ardından gerçek bir uygulama veri seti ile win ratio yaklaşımının kullanım alanına örnek olarak verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Sağlık alanında yapılan klinik çalışmalarda, bileşenler olay zamanlarına göre verildiğinde, bir bileşik sonlanım, time-to-first event (ilk olaydan ilke kadar geçen zaman değişkeni) olarak tanımlanabilir, buradaki olay, klinik ilgi alanına giren birkaç önceden tanımlanmış olay tipinden biridir. Klinik çalışma uygulamalarında ve istatistiksel analizlerde, "bileşik sonlanım noktaları" ifadesi genellikle bir time-to-first event değişkeni için ayrılmıştır. Bu nedenle, bu tür birleşik sonlanım noktaları, olayla en ilgili olanı ve en önemli olanı ifade etmektedir. Bunun nedeni, olaya kadar geçen süre sonlanım noktalarının genellikle klinik araştırma uygulamalarında önemli bir rol oynamasıdır. Böylelikle hastalar, ilgilenilen olay meydana gelene kadar veya çalışma durdurulana kadar gözlemlenebilir. Çalışmanın sonuna kadar herhangi bir olay yaşamayan hastalar veya gözlem süresi boyunca takipte kaybedilen hastalar sansürlü gözlem olarak kabul edilir ve karşılaştırma yapılırken sansürlü gözlemleri analize dahil etmek gerekmektedir. Gruplar arasındaki olay sürelerine göre, bir olay gerçekleşmeden önce çalışmadan ayrılan hastalar, risk altındaki hasta grubunu azaltmaktadır. Bileşik sonlanım noktalarının uygulanması genellikle onkoloji ya da kalp-damar cerrahisi alanlarında bulunabilir, burada ortak birincil sonlanım noktaları sırası ile "ölüm", "hastalık ilerlemesi" veya "metastaz oluşumu" bileşenleri ile bileşik bir sonlanım noktası olarak yorumlanabilir. Bileşik sonlanım (ilk olay- time-to-first event) noktaları, genellikle sağ kalım analizi yöntemleri ile değerlendirilir; burada tedavi karşılaştırması genellikle standart log rank testi veya Cox modeli ile gerçekleştirilmektedir (Rauch vd., 2017).

Bileşik sonlanım noktası olan klinik araştırmaların analizi ve yorumlanması ile ilgili olarak yaşanan zorluk, bileşik sonlanım noktasının etkisinin, tek tek bileşenlerin etkilerini yansıtamamasıdır. Bileşik sonlanım noktası analiz sonuçları anlamlı ve klinik olarak ilgili bir etki gözlemlenmiş olsa bile, bazı bileşenler için etkilerin çok farklı büyüklükte olduğu hatta ters yönde olduğu ortaya çıkabilmektedir (Rauch vd., 2017).

Tedavinin etkinliği, tek başına bileşik etkiye göre değerlendirildiğinde bu durum yanlış yorumlamalara neden olabilmektedir. Özellikle bileşik sonlanım noktasının bileşenleri "çok önemli" ve "en az önemli" bileşenlerden oluşuyorsa bu tam bir sorun olarak görülmektedir. Örneğin, DREAM Trial (The DREAM Trial Investigators 2006) çalışmasında, rosiglitazonun yüksek riskli hastalarda tip 2 diyabet gelişimini önlemede etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, "ölüm" ve "yeni gelişen diyabet" bileşiklerinden oluşan bileşik sonlanım olarak tanımlanmıştır. Buradaki

iki bileşenin aslında birbirlerinden oldukça farklı klinik ilişkilere sahip olduğu bilinmektedir (Rauch vd., 2017; Wu & Cook, 2012).

Bileşik sonlanım noktaları ile ilgilenen kılavuzlar bulunmaktadır. Kılavuzlar klinik araştırma metodolojisi ve klinik çalışmaların sunumu ve bunların sonuçları ile ilgilidir. Bu kılavuzlar arasında en öne çıkanı Uluslararası Uyum Konferansı (International Conference on Harmonization) (ICH) E9 kılavuzu "Klinik Denemeler için İstatistiksel İlkeler (Statistical Principles for Clinical Trials)" dir. Bu kılavuz, klinik denemeler tasarımı, yürütmesi, analizi ve raporlamasının tüm istatistiksel yönlerinin yanı sıra genel klinik geliştirme konularını kapsamaktadır. Bu kılavuzda özellikle bileşik sonlanımlar ile ilgili konulara bir bölüm ayrılmıştır ("International conference on harmonisation; guidance on statistical principles for clinical trials; availability—FDA. Notice", 1998).

Yüksel ve arkadaşları (2010), bir tarama programı ile Osteoporozu test etme ve tedavi etme etkisi için 262 hasta üzerinde bir klinik çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba yoğun bir eğitim programı diğer gruba ise olağan osteoporoz bakımı uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası, iki bileşen ile tanımlanmıştır. İlk bileşen, osteoporoz tedavisine yeni bir başlangıç yapılması; ikinci bileşen ise her kemik mineral yoğunluğu testinin yapılması olarak belirlenmiştir (Yüksel'den aktaran Rauch vd., 2017).

Brenner ve arkadaşları (2001,2000), RENAAL Denemesi ise, bir bileşik sonlanım noktasının birincil sonuç değişkeni olarak yorumlanmasının ne kadar zor olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışma, 1959 hasta üzerinde, anjiyotensin-II-reseptör antagonisti losartanın tip 2 diyabetli nefropati hastaları için terapötik bir yarar gösterip göstermediğini değerlendirmek için bir ara analiz ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Birincil sonlanım noktası; "ölüm", "son dönem böbrek hastalığı" veya "başlangıç serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması" bileşenlerinden oluşan time-to-first-event bileşik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir (Brenner'den aktaran Rauch vd., 2017).

Dahlöf ve arkadaşlarının (2002), LIFE çalışması, 9193 hasta üzerinde losartan ve atenololün diyabet ve hipertansiyon hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için randomize, çift kör, kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Birincil sonlanım noktası, "miyokardiyal enfarktüs", "inme" ve

"kardiyovasküler mortaliteyi" birleştiren bileşik bir ilk olay sonlanım noktası olarak belirlenmiştir (Dahlöf'ten aktaran Rauch vd., 2017).

Planlama aşamasında ise yeterli bir birincil sonlanım noktasını belirlemenin ne kadar zor olabileceğini Dargie (2000), CAPRICORN Denemesi ile göstermiştir. Bu çalışmada, miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda karvedilolün morbidite ve mortalite açısından uzun vadeli etkinliği araştırılmış ve bu çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada, ara analizde, veri güvenliği izleme kurulu, genel ölüm oranının beklenenden daha düşük olduğunu ve sonuç olarak çalışmanın ciddi şekilde yetersiz kalabileceğini belirtmişlerdir (Dargie'den aktaran Rauch vd., 2017).

Bileşik sonlanım noktası eklenerek, olayların sayısının artırılması ve böylece denemenin gücünün artırılması amaçlanmıştır. Orijinal birincil sonlanım noktası "ölüme kadar geçen süre" aslında planlama aşamasında varsayılan etkiyi göstermiş, ancak temeldeki olay oranı çok daha düşük olduğu için güç kaybına yol açmaktadır. Yeni bileşik sonlanım noktası ile daha fazla olay gözlenmiş, ancak yine de tedavi etkisi orijinal birincil sonlanım noktasından daha düşük çıkmaktadır. Gözlemlenen sonuçlar, planlama aşamasında tedavi etkisi varsayımlarına ilişkin belirsizlik sorunu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Gözlemlenemeyen ara sonuçlara dayalı çalışma tasarım değişiklikleri, bu planlama belirsizlikleri için uygun görülmemektedir. Bu nedenle, yanlış veya belirsiz planlama varsayımlarının üstesinden gelmek için diğer stratejileri tartışmak oldukça önem taşımaktadır (Fergusson, 2017; Rauch vd., 2017; Zhang, Quan & Stepanavage, 1997).

Klinik araştırmalarda, bileşik sonlanım noktası sıklıkla kullanılmakta ve bu çalışmaların analizlerinde hazard ratio sonuçları verilmektedir (Zhang vd., 1997; Moser & McCann, 2008).

Son yıllarda yapılan çalışmalar da geleneksel yöntem olarak hazard ratio kullanılırken, geleneksel yöntemlerin yerine önerilen ve bileşenler arasındaki önem sırasını dikkate alan Win ratio yaklaşımı kullanılmaktadır (Pocock vd., 2012; Dong vd., 2016; Abdalla vd., 2016; Bebu & Lachin, 2016, Oakes, 2016; Luo vd., 2017; Wang vd., 2017, Fergusson, 2017; Fergusson vd., 2018, Dong vd., 2020).

2.1. Cox Orantısal Hazard Regresyon Analizi

Cox regresyon analizi, yaşamsal verilerin neden-sonuç ilişkilerinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bir bireyin herhangi bir riske maruz kaldığında bireyin izlem süresi içinde herhangi bir zamanda ölümle karşılaşacağı varsayımına dayanmaktadır (Kurt, 2008). Yaşam analizi kavramları olarak;

Yaşam süresi (izlem süresi): Bir bireyin belirli bir girişime ya da etkene maruz kaldıktan sonra iyileşmesine, hastalığının tekrarlamasına ya da ölümüne kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Yaşam süresi değişkeni, Weibull ya da üstel dağılım gösteren bağımlı bir değişken olarak tanımlanmaktadır (Özdamar, 2015).

Sansürlü (Tamamlanmamış) Veri: Araştırma sonlandırıldığı anda takip edilen tüm bireyler ölmeyebilir, araştırma sürerken takip edilen bireylerden bazıları araştırmadan çıkabilir ya da incelenen hastalık dışında başka bir nedenden dolayı ölebilirler, bu veriler, sansürlü veri olarak tanımlanırlar (Özdamar, 2015).

Yaşam fonksiyonu (survival function), bireyin yaşam süresinin bir değerden büyük olma olasılığıdır ve $f(t)$ yaşam süresinin olasılık yoğunluk fonksiyonu olmak üzere, yaşam fonksiyonu $S(t)$,

$$S(t)=P(T \geq t)=\int_t^{\infty} f(u)du, 0 < t < \infty \quad (2.1)$$

olarak tanımlanır (Karasoy, 2008).

Bir birimin $T=t$ zamanına kadar yaşaması koşulu altında $\Delta t \rightarrow 0$ iken $[t, t+ \Delta t]$ aralığında yaşamın sona ermesi olasılığı olarak hazard fonksiyonu $h(t)$,

$$h(t)=f(t)/S(t), 0 < t < \infty \quad (2.2)$$

tanımlanabilir (Karasoy, 2008).

2.1.1. Cox regresyon modeli

Yaşam süresine ilişkin etkenlerin hazard fonksiyonu üzerindeki etkilerinin çarpımsal olduğu modeller, yaşam süresi verilerinin çözümlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu modeller orantılı hazard modelleri olarak ifade edilmektedir. Orantılı hazard, farklı birimlerin hazard fonksiyonlarının birbirlerine orantılı olması özelliğine sahip modellerin bir sınıfıdır (Karasoy, 2008).

Parametrik modellerde istenilen varsayımların (normallik, bağımsızlık vb.) sağlanmadığı durumlarda Cox regresyon analizi, parametrik analizlerden daha etkili bir analiz yöntemidir (Cox & Oakes, 2016). Cox regresyon modelinin temel varsayımları; bağımsız değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerindeki etkileri loglineerdir ve bağımsız değişkenlerin loglineer fonksiyonu ile hazard fonksiyonu arasındaki ilişki çarpımsaldır. Gözlemlerin birbirinden bağımsız olmaları ile hazard oranının da zamana göre değişmemesi, yani sabit olması gerekmektedir, olarak sayılabilir (Özdamar, 2015).

Cox regresyon modelinde temel varsayım olan orantılı hazard varsayımı, hazard oranının zamana karşı sabit olması ya da bir bireyin hazard fonksiyonunun diğer bireyin hazard fonksiyonuna orantılı olması olarak belirtilmektedir. (Ari & Önder, 2013)

Cox Orantısız Hazard Modelinde, t değeri zamanı, x değeri ortak değişken vektörünü ve β değeri ise katsayı vektörü göstermekte ve

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)e^{(x^T\beta)} \quad (2.3)$$

olarak tanımlanmaktadır (Cox & Oakes, 1984). Burada, λ_0 temel hazardı göstermekte ve standart doğrusal regresyon modelinde olduğu gibi X ve β 'nin iç çarpımı, üstel olarak alınmaktadır. Değerlerin ortak değişkenleri göz önüne alınmaksızın, tüm birimler aynı temel hazardı paylaşırlar (λ_0). Bundan sonraki aşamada ortak değişkenlere göre düzeltmeler yapılmaktadır (Charan, 2020).

2.2. Weibull Modeli

Weibull dağılımı 1960 ve 1970'li yıllarda, çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve üstel dağılımın genelleştirilmiş bir şekli olarak tanımlanmıştır. Bu dağılımın, üstel dağılımdan farkı Sabit hazard oranının olmamasıdır. Weibull dağılımı “Oransal Hazard Oranını” gösteren tek parametrik regresyon modeli olarak ifade edilmiştir (İnceoğlu, 2013).

Weibull dağılımı λ ve γ olmak üzere iki parametreye sahiptir ve γ dağılımın şeklini, λ ise ölçüsünü belirlemektedir. Bu dağılımda zaman artış gösterirken, $\gamma > 1$ olduğunda hazard oranı artar, $\gamma < 1$ olduğunda ise hazard oranı azalır (İnceoğlu, 2013).

Weibull dağılımının Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu:

$$f(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad t \geq 0, \lambda, \gamma > 0, \quad (2.4)$$

Sağkalım Fonksiyonu

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad (2.5)$$

Hazard Fonksiyonu

$$H(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1} \quad (2.6)$$

tanımlanabilir (İnceoğlu, 2013).

2.3. İki Grup Win Ratio Yaklaşımı

Randomize klinik çalışmalarda bileşik sonlanım noktaları genellikle birincil (primary) sonlanım noktası olarak kullanılmaktadırlar. Bu durumda, iki veya daha fazla ilgili klinik olay içerebilmektedir (kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüs, inme vb.). Bu çalışmalarda analiz odakları ilgili sonlanım noktalarından gerçekleşen ilk olayın zamanı ile ilgilidir. Hazard ratio, güven aralığı (GA), p değeri ve ilk olaya kadar geçen sürenin grafiksel karşılaştırması için bir Cox modeli, log-rank testi ve Kaplan–Meier grafiği kullanılmaktadır (Pocock vd., 2012). Bileşik sonlanım noktalarının analizine yönelik yaygın olarak kullanılan bu yaklaşım, belirgin sınırlamalarda içermektedir. Katkıda bulunan tüm sonlanım noktaları eşit öneme sahip gibi analize alınırsa, yalnızca gerçekleşen ilk sonlanım noktasında bu durum fark gösterebilir. Örneğin, bir hastanın ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünden sonra, daha sonra ölüp ölmediği göz ardı edilebilir ve bu nedenle, erken meydana gelen ölümcül olmayan olaylar, daha sonraki ciddi olaylara ya da ölümlere göre daha öncelikli olabilmektedirler. Ayrıca, ölümcül olmayan olaylar birden fazla kez meydana gelebilir. Bununla birlikte, bileşik sonlanım noktaları ve analizlerine yönelik bu geleneksel yaklaşım, eleştirel yorumlara rağmen kardiyovasküler çalışmalarında kullanılmaktadır (Pocock vd., 2012; Dong vd., 2016; Abdalla vd., 2016; Bebu & Lachin, 2016, Oakes, 2016; Luo vd., 2017; Wang vd., 2017, Fergusson, 2017; Fergusson vd., 2018, Dong vd., 2020).

Pocock ve ark. (2012) çalışmasında yeni ve standart tedaviyi bileşik bir birincil sonlanım noktası ile karşılaştıran bir klinik çalışma örneklendirmişlerdir. Sonlanım noktaları; kronik kalp yetmezliği için kardiyovasküler (KV) ölüm ve hastaneye yatış (HY) olarak belirlenmiştir. Kardiyovasküler ölümün ve hastaneye yatışa göre daha önemli olduğunu kabul etmişlerdir. Bu nedenle, yeni ve standart tedavi gören herhangi iki hastayı karşılaştırırken, birinin diğerinden önce KV ölümünün gerçekleşip gerçekleşmediği belirlenmektedir. Bu durum bilinmiyorsa, diğer sonlanım noktası olan hastaneye yatış incelenerek; hangi hastanın önce hastaneye yatış yaptığı belirlenerek bileşik sonlanım noktası analiz edilmektedir. Bu iki hasta karşılaştırılırken, bileşik sonlanım noktasının altında yatan risklerin de dikkate alınmasının gerekli olduğu belirlenmiştir (Pocock vd., 2012).

Win ratio (WR) yaklaşımı için;

(1) Yeni ve standart tedavi gruplarda eşleşmiş hasta çiftleri oluşturulur. Eşleştirme yöntemi bireysel hasta riskini hesaba katar. İki grupta genellikle eşit olmayan hasta sayıları olacaktır ve daha büyük grupta az sayıda hasta eşsiz kalacaktır.

(2) Her eşleşen çift için, daha önemli olay (KV ölümü) incelenir.

(3) Hangi hastanın KV ölümüne kadar daha kısa bir süre geçirdiği biliniyor mu?

adımları izlenmektedir.

Her ikisinde de KV ölümü yoksa HY incelenir.

Bir hastada KV ölümü varsa, önce kimin KV ölüm olduğunu kesin olarak bilmek için diğeri daha uzun süre takip edilmelidir.

Önce kimin KV ölümü olduğu bilinmiyorsa, aynı prensipler kullanılarak hangi hastanın önce HY'nın olduğu biliniyor mu kontrol edilir. Yani her eşleşen çift bu kategorilerden;

(a) yeni tedavi grubunda hasta önce KV ölümünü yaşadı

(b) standart tedavi grubunda hasta önce KV ölümünü yaşadı

(c) yeni tedavi grubunda hasta önce HY yaşadı

(d) standart tedavi grubunda hasta önce HY yaşadı

(e) yukarıdakilerin hiçbiri

birine uymaktadır.

Bileşik sonlanım noktası sonuçları; (a), (b), (c), (d) ve (e) kategorilerinde eşleşme sonucunda standart tedavi ve yeni tedavi grupları için kazanma sayıları N_a , N_b , N_c , N_d ve N_e ile gösterilmiştir.

N_a = En önemli sonlanım olan ikinci sonlanım için standart tedavi grubunun yeni tedavi grubuna karşı kazananların sayısını,

N_b = En önemli sonlanım olan ikinci sonlanım için yeni tedavi grubun standart tedavi grubuna karşı kazananların sayısını,

N_c = En az önemli olan birinci sonlanım için standart tedavi grubunun yeni tedavi grubuna karşı kazananların sayısını,

N_d = En az önemli olan birinci sonlanım için yeni tedavi grubun standart tedavi grubuna karşı kazananların sayısını,

göstermektedir.

Burada $N_w = N_b + N_d$ yeni tedavi için “kazananların” sayısını göstermektedir. Eşleşme sonucunda yeni tedavi grubunun standart tedavi grubuna göre sonlanım noktasının daha geç gerçekleştiği dolayısıyla standart tedavinin daha kötü olduğu sonuçların sayısını göstermektedir. Benzer şekilde $N_L = N_a + N_c$ yeni tedavi için kaybedenlerin sayısını vermektedir. Yeni tedavi grubunun standart tedavi grubuna göre sonlanım noktasının daha erken gerçekleştiği dolayısıyla standart tedavinin daha iyi olduğu sonuçlarını göstermektedir. (Pocock vd., 2012; Dong vd., 2016).

Win ratio yaklaşımında çiftlerin eşleştirilmesi için iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler; eşleştirilmiş çiftler yaklaşımı ve eşleştirilmemiş çiftler yaklaşımı yöntemleridir (Pocock vd., 2012).

i. Eşleştirilmiş Çiftler (The Match Pairs) Yaklaşımı Yöntemi

Eşleştirilmiş çiftler yönteminde çiftler; standart tedavi grubu ve yeni tedavi grubundaki hastalar birebir eşleştirilerek oluşturulmaktadır. Çift sayısı gruplardaki gözlem sayıları eşit olduğu zaman gruplardaki gözlem sayısı kadardır (Pocock vd., 2012).

Win ratio;

$$R_w = N_w / N_L \quad (2.7)$$

şeklinde, p_w ise yeni tedavinin kazanma oranı ve

$$p_w = \frac{N_w}{N_w + N_L} \quad (2.8)$$

şeklinde, bu oranın güven aralığı ise

$$p_w \pm 1.96 \left[\frac{p_w(1-p_w)}{N_w + N_L} \right]^{1/2} = p_L, p_U \quad (2.9)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

Anlamlılık testi;

$$z = (p_w - 0.5) / [p_w(1 - p_w) / (N_w + N_L)]^{1/2} \quad (2.10)$$

olarak hesaplanır ve gerekli p değerine göre analiz edilir (Pocock vd., 2012).

Win ratio değeri 1'in üzerinde ise standart tedaviye ya da kontrole göre yeni tedavinin etkili olduğu yorumu yapılmaktadır (Pocock vd., 2012).

ii. Eşleştirilmemiş (Unmatched) Çiftler Yaklaşımı Yöntemi

Eşleştirilmemiş çiftler yöntemi yansız bir yöntem olup çiftler; yeni tedavi gören her hasta, standart tedavi gören tüm hastalar ile karşılaştırılarak oluşturulmaktadır. Bu yaklaşımda çift sayısı yeni tedavi grubundaki hasta sayısı ile standart tedavi grubundaki hasta sayısı çarpımı kadardır (Pocock vd., 2012).

Her çift Eşleştirilmiş Çiftler Yaklaşımı Yöntemindeki kategorilerden birine göre sınıflandırılmaktadır ((a), (b), (c), (d), (e)). Eşleştirilmiş Çiftler Yaklaşımı Yöntemindeki örnekte kullanılan, KV ve HY iki bileşik birincil sonlanım noktaları için $N_w = N_b + N_d$ ve $N_L = N_a + N_c$ yeni tedavi için “kazanan” ve “kaybedenlerin” sayısı olarak gösterilmiştir. Buradan aynı şekilde Win ratio $R_w = N_w / N_L$ olarak hesaplanmakta ve win ratio değeri 1'in üzerinde ise standart tedaviye ya da kontrole göre yeni tedavinin etkili olduğu yorumu yapılmaktadır (Pocock vd., 2012).

2.3.1. Kazananların sayısının dağılımı

X_i ($i=1, 2, \dots, N_t$) tedavi grubundaki i 'inci hasta için bilgi (ölüm, hastaneye yatış, böbrek yetmezliği vb.) ve Y_j ($j=1, 2, \dots, N_c$) kontrol grubundaki j 'inci hasta için bilgi olsun. Dong ve arkadaşları $K_{ij}=K(X_i, Y_j)$ olarak Kernel fonksiyonunun genel bir formunu tanımlamışlardır (Dong vd., 2016).

$K_{ij} = 1$ eğer tedavi grubundaki i 'nci hasta, kontrol grubundaki j 'inci hastaya karşı kazandıysa;

$K_{ij} = 0$ eğer tedavi grubundaki i 'nci hasta, kontrol grubundaki j 'inci hastaya karşı kaybettiyse;

$K_{ij} = 0$ eğer tedavi grubundaki i 'nci hasta, kontrol grubundaki j 'inci hasta ile birbirine benzer ise,

Tedavi grubundaki kazananların sayısı

$$n_t = \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{j=1}^{N_c} K(X_i, Y_j) \quad (2.11)$$

olarak hesaplanmaktadır. Burada n_t bir U istatistiğidir ve asimptotik normal (AN) dağılıma sahiptir (Dong vd., 2016).

$$n_t \sim AN(\theta, \sigma_t^2) \quad (2.12)$$

$$\theta_t = N_t \times N_c \times \theta_k \quad (2.13)$$

$$\theta_k = E[K(X_i, Y_j)] \quad (2.14)$$

$$\sigma_t^2 = \frac{1}{N_t} \sigma_1^2 + \frac{1}{N_c} \sigma_2^2 \quad (2.15)$$

$$\sigma_1^2 = \frac{N_t N_c}{(N_c - 1)} \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{j=1}^{N_c} \sum_{\substack{j'=1 \\ j' \neq j}}^{N_c} [K(X_i, Y_j) - \theta_k][K(X_i, Y_{j'}) - \theta_k] \quad (2.16)$$

$$\sigma_2^2 = \frac{N_t N_c}{(N_c - 1)} \sum_{j=1}^{N_c} \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{\substack{i'=1 \\ i' \neq i}}^{N_t} [K(X_i, Y_j) - \theta_k][K(X_{i'}, Y_j) - \theta_k] \quad (2.17)$$

Tedavi ve kontrol gruplarının benzer tedavi etkisi sıfır hipotezi altında

$$\theta_K = \theta_{K0} = E_{H_0}[K(X_i, Y_j)] \text{ olarak,}$$

θ_{K0} tahmincisi ise

$$\widehat{\theta}_{K0} = \widehat{E}_{H_0}[K(X_i, Y_j)] = \frac{N_t + N_c}{2N_t N_c} \quad (2.18)$$

$$n_t \sim AN(\theta_t, \sigma_{t0}^2) \quad (2.19)$$

$$\widehat{\sigma}_{t0}^2 = \frac{1}{N_t} \widehat{\sigma}_{10}^2 + \frac{1}{N_c} \widehat{\sigma}_{20}^2 \quad (2.20)$$

$$\widehat{\sigma}_{10}^2 = \frac{N_t N_c}{(N_c - 1)} \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{j=1}^{N_c} \sum_{\substack{j'=1 \\ j' \neq j}}^{N_c} [K(X_i, Y_j) - \widehat{\theta}_{k0}][K(X_i, Y_{j'}) - \widehat{\theta}_{k0}] \quad (2.21)$$

$$\widehat{\sigma}_{20}^2 = \frac{N_t N_c}{(N_c - 1)} \sum_{j=1}^{N_c} \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{\substack{i'=1 \\ i' \neq i}}^{N_t} [K(X_i, Y_j) - \widehat{\theta}_{k0}][K(X_{i'}, Y_j) - \widehat{\theta}_{k0}] \quad (2.22)$$

olarak hesaplanmaktadır.

Benzer şekilde kontrol grubundaki j'nci hasta ile tedavi grubundaki i'nci hastanın karşılaştırılmasında Kernel fonksiyonu L üretilebilir (Dong vd., 2016).

$L_{ij}(X_i, Y_j) = 1$ eğer kontrol grubundaki j'nci hasta tedavi grubundaki i'nci hastaya karşı kazandıysa, aksi takdirde $L_{ij} = 0$ olmaktadır. Kontrol grubundaki kazananların sayısı n_c H_0 hipotezi altında asimptotik dağılım göstermekte ve

$$n_c = \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{j=1}^{N_c} L(X_i, Y_j) \quad (2.23)$$

$$n_c \sim AN(\theta_c, \widehat{\sigma}_{c0}^2) \quad (2.24)$$

şeklinde,

nt ve nc kovaryans matrisi tahmincisi:

$$\widehat{\sigma}_{tc10}^2 = \frac{1}{N_t} \widehat{\sigma}_{tc10}^2 + \frac{1}{N_c} \widehat{\sigma}_{tc20}^2 \quad (2.25)$$

$$\widehat{\sigma}_{tc10}^2 = \frac{N_t N_c}{(N_c - 1)} \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{j=1}^{N_c} \sum_{\substack{j'=1 \\ j' \neq j}}^{N_c} [K(X_i, Y_j) - \widehat{\theta}_{k0}] [L(X_i, Y_{j'}) - \widehat{\theta}_{L0}] \quad (2.26)$$

$$\widehat{\sigma}_{tc20}^2 = \frac{N_t N_c}{(N_c - 1)} \sum_{j=1}^{N_c} \sum_{i=1}^{N_t} \sum_{\substack{i'=1 \\ i' \neq i}}^{N_t} [K(X_i, Y_j) - \widehat{\theta}_{k0}] [K(X_{i'}, Y_j) - \widehat{\theta}_{L0}] \quad (2.27)$$

$$\widehat{\theta}_{K0} = \widehat{\theta}_{L0} = \frac{N_t + N_c}{2N_t N_c} \quad (2.28)$$

şeklinde,

Sıfır hipotezi altında n_t ve n_c 'nin asimptotik ortak dağılımı ise

$$\begin{pmatrix} n_t \\ n_c \end{pmatrix} \sim AN \left(\begin{pmatrix} \widehat{\sigma}_{t0}^2 & \widehat{\sigma}_{tc0} \\ \widehat{\sigma}_{tc0} & \widehat{\sigma}_{c0}^2 \end{pmatrix} \right) \quad (2.29)$$

verilen (2.29) no'lu formül ile hesaplanmaktadır (Dong vd., 2016).

2.4. Üç Grup Win Ratio Yaklaşımı

Klinik ilgilerine göre en şiddetli olandan başlayarak $X = (X_1, \dots, X_k)$, $Y = (Y_1, \dots, Y_k)$, $Z = (Z_1, \dots, Z_k)$ sıralanmış k olası sonuçları göstermektedir. Üç grup için ortak dağılım kullanılmakta ve $X > Y$ ve $X > Z$ olma olasılıkları üzerinden hesaplamalar yapılmaktadır. Önerilen birinci tedavi X , önerilen ikinci tedavi Y ve standart tedavi Z olarak alınabilir. Burada önerilen birinci tedavinin hem önerilen diğer tedavi yönteminden hem de standart tedaviden üstün olduğu gösterilmektedir. Bebu ve arkadaşları bu yaklaşımı büyük örnek hacimlerinde önermiş ve uygulamışlardır. Win ratio değeri, diğer yaklaşımlarda olduğu gibi kazananların kaybedenlere oranı olarak hesaplanmaktadır (Bebu & Lachin, 2016).

Üç grubun dağılımı F , G ve H olsun;

$$\phi_1(X, Y, Z) = 1_{(X > Y)}, \phi_2(X, Y, Z) = 1_{(X < Y)}$$

$$\phi_3(X, Y, Z) = 1_{(X > Z)}, \phi_4(X, Y, Z) = 1_{(X < Z)}$$

$$U_v = \frac{1}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3} \sum_{i,j,k} \phi_v(X_i, Y_j, Z_k) \quad (2.30)$$

$X \sim F$, $Y \sim G$ ve $Z \sim H$ bağımsız ve

$v=1,2,3,4$, $i=1, \dots, n_1$, $j=1, \dots, n_2$, $k=1, \dots, n_3$, $N= n_1 + n_2 + n_3$, asimptotik olarak dağılım gösterir (Formül 2.31).

$$\sqrt{N} \cdot (U - \tau) \sim N(0_4, \Sigma) \quad (2.31)$$

Burada $U = (U_1, \dots, U_4)'$, $\tau = E(U)$ ve Σ kovaryans matrisi;

$$\sigma_{uv} = \frac{N}{n_1} \cdot \xi_{100}^{uv} + \frac{N}{n_2} \cdot \xi_{010}^{uv} + \frac{N}{n_3} \cdot \xi_{001}^{uv}, u, v=1, \dots, 4 \quad (2.32)$$

$$\xi_{100}^{uv} = Kov(\phi_u(X, Y, Z), \phi_v(X, Y', Z')) \quad (2.33)$$

$$\xi_{010}^{uv} = Kov(\phi_u(X, Y, Z), \phi_v(X', Y, Z')) \quad (2.34)$$

$$\xi_{001}^{uv} = Kov(\phi_u(X, Y, Z), \phi_v(X', Y', Z)) \quad (2.35)$$

$X, X' \sim F$, $Y, Y' \sim G$ ve $Z, Z' \sim H$ olmak üzere tümü bağımsızdır. Burada X ve X' , iki farklı X 'in değerini göstermektedir. Y' ve Z' için aynı durum geçerli olmaktadır (Bebu & Lachin, 2016).

Varyans kovaryans matrisi oluşturmak için yardımcı formüller uygulanmaktadır. Bu formüllerden ξ ile X grubunun Y ve Z gruplarına göre tedavide daha üstün olma olasılıkları hesaplanmaktadır (Bebu &Lachin, 2016).

Buradan;

$$\xi_{100}^{13} = Kov(I(X > Y), I(X > Z')) \quad (2.36)$$

$$= P(X > Y \& X > Z) - P(X > Y) \cdot P(X > Z) \quad (2.37)$$

$$\xi_{100}^{14} = P(X > Y \& X < Z) - P(X > Y) \cdot P(X < Z) \quad (2.38)$$

$$\xi_{100}^{23} = P(X < Y \& X > Z) - P(X < Y) \cdot P(X > Z) \quad (2.39)$$

$$\xi_{100}^{24} = P(X < Y \& X < Z) - P(X < Y) \cdot P(X < Z) \quad (2.40)$$

$$\hat{P}(X > Y \& X > Z) = \frac{1}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3} \sum_{i,j,k} \phi_1(X_i, Y_j, Z_k) \cdot \phi_3(X_i, Y_j, Z_k) \quad (2.41)$$

$$\hat{P}(X > Y \& X > Z) = \frac{1}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3} \sum_i T_i^1 \cdot T_i^3, \quad (2.42)$$

$$T_{ij}^1 = I_{\{X_i > Y_j\}}, T_{ij}^3 = I_{\{X_i > Z_k\}} \text{ ve } T_i^1 = \sum_i T_{ij}^1, T_i^3 = \sum_k T_{ik}^3. \quad (2.43)$$

$$\sigma_{uv} = \frac{N}{n_1} \left(\frac{1}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3} \sum_i T_i^u \cdot T_i^v - \frac{1}{n_1 \cdot n_2} \sum_i T_i^u \cdot \frac{1}{n_1 \cdot n_2} \sum_i T_i^v \right) \quad (2.44)$$

$$T_{ij}^u = \phi_u(X_i, Y_j, Z_k), T_{ik}^v = \phi_v(X_i, Y_j, Z_k) \text{ ve } u = 1,2; v = 3,4. \quad (2.45)$$

olarak hesaplanmaktadır.

$\sigma_{11}, \sigma_{12}, \sigma_{22}$ ve $\sigma_{33}, \sigma_{34}, \sigma_{44}$ değerleri ayrıca hesaplanmaktadır. Aşağıda X ve Y grupları arasındaki olasılıkların hesaplanması gösterilmektedir.

$S_{ij}^v = \phi_v(X_i, Y_j), S_i^v = \sum_j S_{ij}^v, S_j^v = \sum_i S_{ij}^v \quad i=1, \dots, m, j=1, \dots, n$ ve $v=1,2$ olmak üzere olasılıklar;

$$\hat{P}(X_1 > Y_1) = \frac{1}{m \cdot n} \sum_{i,j} S_{ij}^1 \quad (2.51)$$

$$\hat{P}(X_1 < Y_1) = \frac{1}{m \cdot n} \sum_{i,j} S_{ij}^2, \quad (2.52)$$

$$\hat{P}(X_1 > Y_1 \& X_1 > Y_1') = \frac{\sum_i S_i^1 (S_i^1 - 1)}{m \cdot n \cdot (n-1)}, \quad (2.53)$$

$$\hat{P}(X_1 > Y_1 \& X_1' > Y_1) = \frac{\sum_j S_j^1 (S_j^1 - 1)}{n \cdot m \cdot (m-1)} \quad (2.54)$$

$$\hat{P}(X_1 < Y_1 \& X_1 < Y_1') = \frac{\sum_i S_i^2 (S_i^2 - 1)}{m \cdot n \cdot (n-1)}, \quad (2.55)$$

$$\hat{P}(X_1 < Y_1 \& X'_1 < Y_1) = \frac{\sum_j S_j^2 (S_j^2 - 1)}{n \cdot m \cdot (m-1)}, \quad (2.56)$$

$$\hat{P}(X_1 > Y_1 \& X_1 < Y'_1) = \frac{\sum_i S_i^1 S_i^2}{m \cdot n \cdot (n-1)}, \quad (2.57)$$

$$\hat{P}(X_1 > Y_1 \& X'_1 < Y_1) = \frac{\sum_i S_i^1 S_j^2}{n \cdot m \cdot (m-1)}. \quad (2.58)$$

olarak hesaplanmaktadır. Buradan;

$$\xi_{10}^{uv} = Kov(\phi_u(X_1, Y_1), \phi_v(X_1, Y'_1)) \quad (2.46)$$

$$\xi_{01}^{uv} = Kov(\phi_u(X_1, Y_1), \phi_v(X'_1, Y_1)), u=1,2, v=1,2 \quad (2.47)$$

$$\xi_{10}^{11} = P(X_1 > Y_1 \& X_1 < Y'_1) - [P(X_1 > Y_1)]^2, \quad (2.48)$$

$$\xi_{10}^{22} = P(X_1 < Y_1 \& X_1 < Y'_1) - [P(X_1 < Y_1)]^2, \quad (2.49)$$

$$\xi_{01}^{12} = P(X_1 > Y_1 \& X_1 < Y'_1) - P(X_1 > Y_1) \cdot P(X_1 < Y_1). \quad (2.50)$$

değerleri hesaplanmaktadır. Bu hesaplamalar benzer şekilde X ve Z grupları içinde yapılmalıdır. Varyans-kovaryans matrisi, hesaplanan tüm sonuçlar 2.32 no'lu formülde yerlerine yerleştirilerek elde edilmektedir (Bebu & Lachin, 2016).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu tez çalışmasında veri üretim senaryoları belirlenmiştir. Veri üretim senaryolarının aşamaları açıklanmış ve bu aşamalar sonucunda kullanılacak olan genel simülasyon algoritması elde edilmiş ve tablolar halinde gösterilmiştir.

Çalışmada kullanılan kodlar RStudio version 1.2.1335 paket programları ve R version 4.0.2 ile R Programlama Dili kullanılarak oluşturulmuştur (R Core Team, 2020). R Programı içerisinde yer alan gamlss.dist (Stasinopoulos vd., 2020), survival (Therneau & Lumley, 2020) ve eha (Broström & Jin ,2020) paketleri kullanılmıştır.

3.1. Türetilmiş Veri Seti Senaryoları

Türetilmiş veri setleri; grup sayısı, bileşik sonlanım noktası bileşen sayısı, olayın gerçekleştiği zaman ortalaması, olayın gerçekleşme oranı ve gözlem sayısı göz önünde tutularak senaryolar oluşturulmuştur.

Oluşturulan senaryolarda, zaman türetimi Weibull dağılımından ortalama (d) (senaryolarda ve gruplarda değişkenlik göstermiştir) ve standart sapma ($\sigma=1$) kullanılarak her sonlanım için olayın gerçekleşme oranı (e) (senaryolarda değişkenlik göstermiştir) ile Binom dağılımından üretilmiştir. Gözlem sayıları ise gruplarda eşit olarak alınmıştır.

3.1.1. İki grup için veri türetim senaryoları

Simülasyonlarda; sonlanım sayısı 2, 3, 4 ve grup sayısı standart tedavi ve yeni tedavi olmak üzere iki grup olarak belirlenmiştir. Senaryolar oluşturulurken gruplarda olayın gerçekleştiği zamana kadar geçen süre için belirlenen ortalamalar; “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”, “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün” ve “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer” olacak şekilde üçe ayrılarak; yeni tedavi grubunun ortalaması aynı, standart tedavi grubunun ortalamaları değiştirilerek oluşturulmuştur. Olayın gerçekleşme oranı senaryolarda yüksek gözlenme oranından daha düşük gözlenme oranına doğru üç farklı şekilde belirlenmiş olup gruplarda aynı alınmıştır.

Win ratio değerleri ile güven aralıklarının hesaplanması ve gruplardaki kazanma ve kaybetme sayılarının belirlenmesi için Dong ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan genelleştirilmiş analitik metot kullanılmıştır (Dong vd., 2016). Win ratio'nun anlamlılığının test edilmesinde ise Pocock ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan yaklaşıma dayalı olarak p değeri elde edilmiştir (Pocock vd., 2012).

Belirtilen metotların kullanılabilmesi için öncelikle yeni bir veri seti oluşturulmuştur. Çiftleri oluşturmak için oluşturulan veri seti eşleştirilmemiş çiftler yöntemi kullanılarak; her sonlanım noktası için tedavi grubunda olayın gerçekleştiği zamanların her bir değeri standart tedavi grubundaki olayın gerçekleştiği zaman değerleri ile karşılaştırılacak şekilde oluşturulmuştur. Bu karşılaştırmalar ile oluşan çiftler arasında en önemli sonlanım noktasından başlayarak olay gerçekleşme zamanlarına göre grupların kazanma ve kaybetme durumları belirlenmiş ve dolayısı ile tedavi grubunun kazanma ve kaybetme sayıları hesaplanmıştır.

Her senaryoda Win ratio, Win ratio güven aralığı, yarı parametrik Cox regresyon modeli kullanılarak elde edilen Hazard ratio 1 / Orantısal Hazard Varsayımı Sağlanıyor, Hazard ratio 2 / Orantısal Hazard Varsayımı Sağlanmıyor, hazard ratio güven aralığı ve parametrik Weibull modeli kullanılarak elde edilen sonuçlar yer almaktadır.

Bu senaryolar;

Senaryo 1;

Tablo 3.1 Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”

Grup Sayısı=2		
Bileşik Sonlanım Bileşen Sayısı=2,3,4		
Gözlem Sayısı N=500 (n1=n2=250), N=250 (n1=n2=125), N=100 (n1=n2=50), N=50 (n1=n2=25)		
Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.95	d1=200	d1=50
e2=0.85	d2=250	d2=100
e3=0.75	d3=300	d3=125
e4=0.65	d4=350	d4=150

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 2;

Tablo 3.2 Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.95	d1=200	d1=100
e2=0.85	d2=250	d2=125
e3=0.75	d3=300	d3=150
e4=0.65	d4=350	d4=175

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 3;

Tablo 3.3 Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.95	d1=200	d1=175
e2=0.85	d2=250	d2=225
e3=0.75	d3=300	d3=275
e4=0.65	d4=350	d4=325

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 4;

Tablo 3.4 Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.85	d1=200	d1=50
e2=0.75	d2=250	d2=100
e3=0.65	d3=300	d3=125
e4=0.55	d4=350	d4=150

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 5;

Tablo 3.5 Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.85	d1=200	d1=100
e2=0.75	d2=250	d2=125
e3=0.65	d3=300	d3=150
e4=0.55	d4=350	d4=175

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 6;

Tablo 3.6 Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.85	d1=200	d1=175
e2=0.75	d2=250	d2=225
e3=0.65	d3=300	d3=275
e4=0.55	d4=350	d4=325

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 7;

Tablo 3.7 Olayın gözlenme oranları daha düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.75	d1=200	d1=50
e2=0.65	d2=250	d2=100
e3=0.55	d3=300	d3=125
e4=0.45	d4=350	d4=150

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 8;

Tablo 3.8 Olayın gözlenme oranları daha düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.75	d1=200	d1=100
e2=0.65	d2=250	d2=125
e3=0.55	d3=300	d3=150
e4=0.45	d4=350	d4=175

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

Senaryo 9;

Tablo 3.9 Olayın gözlenme oranları daha düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu ile standart tedavi grubu benzer”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması**	
	Grup 1	Grup 2
e1=0.75	d1=200	d1=175
e2=0.65	d2=250	d2=225
e3=0.55	d3=300	d3=275
e4=0.45	d4=350	d4=325

*: Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde e1 ve e2; 3’lü bileşenlerde e1, e2 ve e3; 4’lü bileşenlerde e1, e2, e3 ve e4 oranları kullanılmıştır.

** : Bileşen sayısına göre kullanımı değişmektedir. 2’li bileşenlerde d2 ve d3; 3’lü bileşenlerde d1, d2 ve d3; 4’lü bileşenlerde d1, d2, d3 ve d4 ortalamaları kullanılmıştır.

olarak hazırlanmıştır.

İki grup için yapılan simülasyon çalışmalarının sonuçlarının verildiği tablolarda;

Ortalama 1: Tedavi grubunun zaman ortalaması standart tedaviye göre yüksek

Ortalama 2: Tedavi grubunun zaman ortalaması standart tedaviye göre biraz daha yüksek

Ortalama 3: Tedavi grubunun zaman ortalaması standart tedavi ile benzer

Olay gerçekleşme oranı (OGO) 1= İki grupta da olayın gerçekleşme oranı en yüksek

OGO 2 = İki grupta da olayın gerçekleşme oranı daha az yüksek

OGO 3= İki grupta da olayın gerçekleşme oranı en düşük

olarak tanımlamalar yapılmıştır.

3.1.2. Üç grup için veri türetim senaryoları

Simülasyonlarda, sonlanım sayısı 2 ve grup sayısı standart tedavi 1, standart tedavi 2 ve yeni tedavi olmak üzere üç grup olarak belirlenmiştir. Senaryolar sadece yeni önerilen tedavinin diğer tedavilere göre üstünlüğü gösterilmiştir. Gruplarda olayın gerçekleştiği zamana kadar geçen süre için belirlenen ortalamalar; “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün” olacak şekilde oluşturulmuştur. Olayın gerçekleşme oranı senaryolarda yüksek gözlenme oranından daha düşük gözlenme oranına doğru üç farklı şekilde belirlenmiş olup gruplarda aynı alınmıştır.

Bulgularda senaryo sonucunda sadece Win ratio değeri yer almaktadır.

Bu senaryolar;

Senaryo 10;

Tablo 3.10 Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün”

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması		
	Yeni Tedavi Grubu	Standart Tedavi Grubu 1	Standart Tedavi Grubu 2
e1=0.95	d1=600	d1=100	d1=125
e2=0.85	d2=700	d2=125	d2=150

Senaryo 11;

Tablo 3.11 Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün”

Grup Sayısı=3

Bileşik Sonlanım Bileşen Sayısı=2

Gözlem Sayısı N=750 (n1=n2=n3=250), N=375 (n1=n2=n3=125)

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması		
	Yeni Tedavi Grubu	Standart Tedavi Grubu 1	Standart Tedavi Grubu 2
e1=0.85	d1=600	d1=100	d1=125
e2=0.75	d2=700	d2=125	d2=150

Senaryo 12;

Tablo 3.12 Olayın gözlenme oranları en düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi 1 grubuna ve standart tedavi 2 grubuna göre üstün”

Grup Sayısı=3

Bileşik Sonlanım Bileşen Sayısı=2

Gözlem Sayısı N=750 (n1=n2=n3=250), N=375 (n1=n2=n3=125)

Her Sonlanım İçin Olayın Gerçekleşme Oranı*	Her Sonlanım İçin Zaman Ortalaması		
	Yeni Tedavi Grubu	Standart Tedavi Grubu 1	Standart Tedavi Grubu 2
e1=0.75	d1=600	d1=100	d1=125
e2=0.65	d2=700	d2=125	d2=150

olarak hazırlanmıştır.

3.2. Gerçek Veri Seti Uygulaması

Veriler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurul'a başvurusu gerçekleştirilmiş olup, 16.10.2020 gün ve 16 sayı numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra, "Başkent Üniversitesi Hastanesi" Ankara'dan elde edilmiştir. Etik kurul onayına Ek-1'de yer verilmiştir.

3.2.1. İki grup için gerçek veri seti uygulaması

Gerçek veri seti olarak, Ankara Başkent Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Son Dönem Kalp Yetmezliği sebebi ile sol ventrikül destek cihazı takılan 74 hastanın sonuçları çalışmaya alınmıştır.

Hastalar, Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR) değeri bakımından iki gruba ayrılmıştır.

Grup 1: PVR değeri 2.5 üstü (n=37)

Grup 2: PVR değeri 2.5 ve altı (n=37)

Bileşik sonlanım noktası olarak hastalarda burun kanaması gözlenmesi, driveline enfeksiyonu gözlenmesi, cihaz trombozu görülmesi ve son olarak çoklu organ yetmezliğine bağlı ölümün gerçekleşmesi olarak belirlenmiştir. Hastaların belirlenen bileşik sonlanım noktalarının gerçekleşme zamanları çalışmada kullanılmıştır. Örnek veri seti Ek-2'de gösterilmiştir.

Tüm sonlanım noktalarında olay gerçekleşmediği durumda hazard ratio hesaplanmasında gerekli olan zaman, ameliyat süresinden çalışma sonuna kadar geçen süre hesaplanarak oluşturulmuştur.

Win ratio analizi için Ek-2'de gösterilen standart veri seti kullanılmamaktadır. Kullanılan veri seti, birinci gruptaki her bir bireyin olay gerçekleşme zamanı ve ikinci gruptaki tüm bireylerin olay gerçekleşme zamanı ile karşılaştırılmasından oluşmaktadır. Yeni oluşan veri seti N1 x N2 kadar olmaktadır. Oluşturulan veri seti üzerinden kazanma sayıları belirlenmektedir. Kazanma sayıları aşağıda belirtilen maddeler doğrultusunda belirlenmiştir.

✓ Karşılaştırma sonucunda her iki grupta da olay gerçekleşti ise ve hangi gruptaki bireyin zamanı daha uzun ise o grup kazanmıştır.

✓ Gruplardan birinde olay gerçekleşti ise olay gerçekleşmeyen grup kazanmıştır,

✓ İki grupta da olay gözlenmedi ise kazanan bulunmaz.

Karşılaştırma, en önemli sonlanım noktasından başlanarak her sonlanım noktası için ayrı ayrı yapılmıştır ve bu karşılaştırma sonuçlarına göre de kazanma sayıları belirlenmiştir.

3.2.2. Üç grup için gerçek veri seti uygulaması

Ankara Başkent Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Son Dönem Kalp Yetmezliği sebebi ile sol ventrikül destek cihazı takılan 69 hastanın sonuçları çalışmaya alınmıştır.

Hastalar, Pulmoner Arter Basıncı (PAB) değeri bakımından üç gruba ayrılmıştır.

Grup 1: PAB değeri 40 ve altı (n=17)

Grup 2: PAB değeri 41-55 (n=26)

Grup 3: PAB değeri >55 (n=26)

Bileşik sonlanım noktası olarak hastalarda driveline enfeksiyonu gözlenmesi ile cihaz trombozu görülmesi olarak belirlenmiştir. Hastaların bileşik sonlanım noktalarının gerçekleşme zamanları çalışmada kullanılmıştır.

WR değerinin hesaplanmasında kazananlar iki gruptan farklı olarak birinci grubun hem ikinci hem de üçüncü gruptan daha etkili olduğunu belirlemek için iki durumda da daha üstün olanlar alınarak hesaplanmıştır. Kaybedenlerin hesaplanmasında ise iki durumda da kazanılmayan her durum dikkate alınarak hesaplanmış ve WR elde edebilmek için pay paydaya oranlanmıştır.

Sonuçlarda win ratio değeri verilmiştir.

4. BULGULAR

Türetilmiş veri seti kullanılarak elde edilen simülasyon çalışmalarından ve gerçek veri seti kullanılarak elde edilen sonuçlar bu bölümde yer almaktadır.

4.1. İki Grup Simülasyon Sonuçlarından Elde Edilen Bulgular

Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde bileşik sonlanım noktası sayısı 2 ve 3 olduğu durumda 50 örnek genişliği hariç, güven aralığı 1’i kapsamadığı için WR sonuçları anlamlı bulunmuştur. Örnek genişliği 50 iken WR sonuçları anlamlı bulunmamasına rağmen (güven aralığı sınırları 1’i kapsamıştır) WR değeri büyük örnek genişliklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bileşik sonlanım sayısı 4 olduğunda ise bu durum hem 50 hem de 100 örnek genişliklerinde gözlenmiştir. Ayrıca bileşik sonlanım sayısı 4 iken elde edilen Win ratio değerleri, tüm örnek genişliklerinde diğer bileşik sonlanım sayılarında bulunan Win ratio sonuçlarına göre daha düşük bulunmuştur. Hazarda ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur. Hazard ratio sonuçları Bileşik sonlanım sayısı 2 olan senaryoda diğer bileşik sonlanım sayılarındaki hazard ratio değerleri ile karşılaştırıldığında daha düşük iken en yüksek hazard ratio bileşik sonlanım sayısı 4’te bulunmuştur (Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3).

Tablo 4.1 İki Grup, BSS=2, OGO= 1, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 1.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.82 (1.47-2.26)	2.3 (1.91-2.77)	2.32 (1.92-2.8)
250	1.75 (1.3-2.37)	2.27 (1.74-2.95)	2.35 (1.79-3.07)
100	1.84 (1.14-2.97)	2.45 (1.59-3.78)	2.37 (1.54-3.66)
50	1.95 (0.96-3.97)	2.51 (1.33-4.78)	2.51 (1.33-4.72)

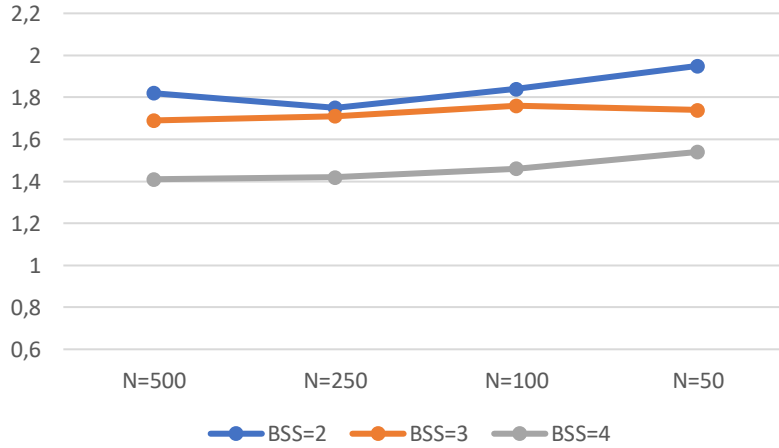
Tablo 4.2 İki Grup, BSS=3, OGO= 1, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 1.2		Bileşik Sonlanım Sayısı=3	
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.69 (1.36-2.09)	2.85 (2.35-3.44)	2.94 (2.42-3.58)
250	1.71 (1.26-2.33)	2.86 (2.18-3.75)	2.97 (2.25-3.92)
100	1.76 (1.08-2.88)	2.71 (1.76-4.18)	3.05 (1.95-4.79)
50	1.74 (0.87-3.46)	3.02 (1.56-5.85)	3.28 (1.69-6.37)

Tablo 4.3 İki Grup, BSS=4, OGO= 1, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 1.3		Bileşik Sonlanım Sayısı=4	
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.41 (1.14-1.74)	2.68 (2.22-3.25)	2.81 (2.31-3.41)
250	1.42 (1.06-1.91)	2.74 (2.09-3.59)	2.85 (2.16-3.76)
100	1.46 (0.91-2.33)	2.78 (1.79-4.33)	2.97 (1.89-4.65)
50	1.54 (0.78-3.0)	3.04 (1.55-5.98)	3.09 (1.61-5.96)

Olay gerekleŖme oranı 1 ve ortalama 1 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile farklı bileŖik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karŖılaŖtırılması Ŗekil 4.1’de verilmiŖtir.



Ŗekil 4.1 OGO=1 ve ortalama 1 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileŖik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna daha az üstün” olacak Ŗekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde win ratio değerleri yüksek bulunmuŖ ancak bileŖik sonlanım sayısı 3 ve 4 olduğunda 50 ve 100 örnek geniŖliklerinde WR anlamlı bulunmamasına rağmen büyük örnek geniŖliklerine göre yüksek bulunmuŖtur. BileŖik sonlanım sayısı arttııka elde edilen win ratio değerlerinde dŖŖ gzlenmiŖtir. Hazard ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuŖ ve yaklaŖık tüm hazard ratio değerleri 2’nin altında kalmıŖtır. Tüm sonlanım sayılarında gözlem sayısı 50 iken Hazard ratio sonuçları anlamlı bulunmamıŖtır (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Tablo 4.6).

Tablo 4.4 İki Grup, BSS=2, OGO= 1, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 2.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio %95 GA	HR 1 %95 GA	HR 2 %95 GA
500	1.64 (1.33-2.03)	1.92 (1.60-2.31)	1.92 (1.59-2.30)
250	1.63 (1.21-2.19)	1.91 (1.47-2.48)	1.93 (1.48-2.51)
100	1.63 (1.01-2.63)	1.89 (1.25-2.89)	1.99 (1.31-3.03)
50	1.72 (0.87-3.41)	2.09 (1.12-3.96)	2.01 (1.09-3.69)

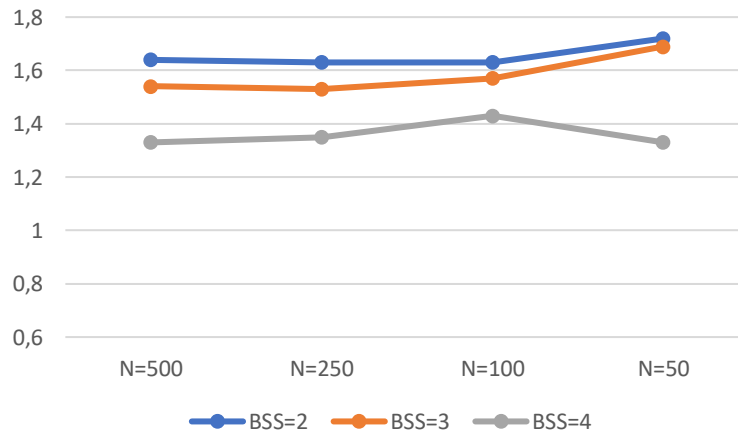
Tablo 4.5 İki Grup, BSS=3, OGO= 1, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 2.2 Bileşik Sonlanım Sayısı=3			
N	Win ratio %95 GA	HR 1 %95 GA	HR 2 %95 GA
500	1.54 (1.25-1.91)	1.88 (1.56-2.25)	1.92 (1.59-2.31)
250	1.53 (1.13-2.06)	1.87 (1.44-2.42)	1.93 (1.49-2.51)
100	1.57 (0.98-2.54)	1.96 (1.28-2.98)	2.01 (1.32-3.06)
50	1.69 (0.84-3.38)	1.95 (1.06-3.60)	2.05 (1.12-3.78)

Tablo 4.6 İki Grup, BSS=4, OGO= 1, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 2.3 Bileşik Sonlanım Sayısı=4			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.33 (1.08-1.64)	1.86 (1.56-2.24)	1.89 (1.57-2.27)
250	1.35 (1.01-1.81)	1.91 (1.47-2.47)	1.91 (1.47-2.48)
100	1.43 (0.89-2.28)	1.92 (1.26-2.93)	1.93 (1.27-2.93)
50	1.33 (0.68-2.57)	2.04 (1.09-3.85)	2.02 (1.11-3.72)

Olay gerçekleşme oranı 1 ve ortalama 2 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları (N=500 (n1=n2=250), N=250 (n1=n2=125), N=100 (n1=n2=50) ve N=50 (n1=n2=25)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2 OGO=1 ve ortalama 2 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları en yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubu ile benzer” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde win ratio değerleri anlamlı bulunmamıştır. Hazard ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuş ve yaklaşık tüm hazard ratio değerleri 1’e yakın değerlerde gözlenmiştir. Benzer şekilde küçük örneklerde win ratio değerleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Tablo 4.9).

Tablo 4.7 İki Grup, BSS=2, OGO= 1, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 3.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.01 (0.82-1.24)	1.09 (0.92-1.31)	1.09 (0.916-1.30)
250	1.02 (0.77-1.35)	1.11 (0.86-1.43)	1.11 (0.86-1.42)
100	1.09 (0.70-1.70)	1.14 (0.76-1.70)	1.12 (0.75-1.67)
50	1.08 (0.57-2.03)	1.21 (0.67-2.20)	1.16 (0.65-2.06)

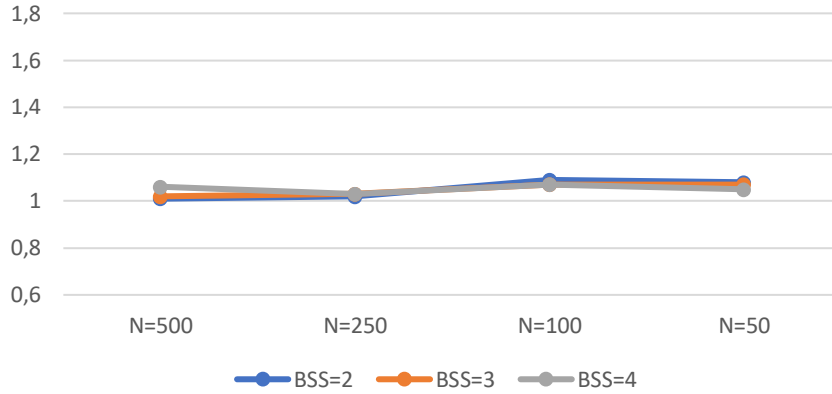
Tablo 4.8 İki Grup, BSS=3, OGO= 1, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 3.2		Bileşik Sonlanım Sayısı=3	
N	Win Ratio %95 GA	HR 1 %95 GA	HR 2 %95 GA
500	1.02 (0.83-1.24)	1.09 (0.91-1.30)	1.11 (0.93-1.33)
250	1.03 (0.78-1.38)	1.12 (0.87-1.44)	1.12 (0.87-1.44)
100	1.07 (0.68-1.69)	1.20 (0.79-1.80)	1.14 (0.76-1.69)
50	1.07 (0.56-2.05)	1.23 (0.68-2.22)	1.18 (0.66-2.08)

Tablo 4.9 İki Grup, BSS=4, OGO= 1, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 3.3		Bileşik Sonlanım Sayısı=4	
N	Win Ratio %95 GA	HR 1 %95 GA	HR 2 %95 GA
500	1.06 (0.87-1.31)	1.10 (0.92-1.31)	1.11 (0.93-1.323)
250	1.03 (0.78-1.38)	1.09 (0.85-1.41)	1.12 (0.87-1.43)
100	1.07 (0.68-1.69)	1.15 (0.77-1.73)	1.13 (0.76-1.69)
50	1.05 (0.55-1.99)	1.11 (0.62-2.00)	1.16 (0.65-2.06)

Olay gerekleŖme oranı 1 ve ortalama 3 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile farklı bileŖik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karŖılaŖtırılması Ŗekil 4.3’de verilmiŖtir.



Ŗekil 4.3 OGO=1 ve ortalama 3 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileŖik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün” olacak Ŗekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde olay gerekleŖme oranı dŖtėnden bileŖik sonlanım sayısı 2’de de 50 ve 100 örnek geniŖliklerinde daha yüksek WR değerleri elde edilmiŖtir. BileŖik sonlanım sayısı 4 iken elde edilen win ratio, diğer sonlanım sayılarında bulunan win ratio sonuçlarına göre daha dŖk bulunmuŖtur. Hazarda ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuŖtur. Hazard ratio sonuçları BileŖik sonlanım sayısı 2’de hazard ratio değerleri 2.5 altında kalırken bileŖik sonlanım sayısı 3 ve 4’te 2.5 – 3.00 arasında bulunmuŖtur. Gözlenme oranları en yüksek iken elde edilen sonuçlar ile karŖılaŖtırıldıėında Win ratio değerleri daha dŖk bulunmuŖtur (Tablo 4.10, Tablo 4.11, Tablo 4.12).

Tablo 4.10 İki Grup, BSS=2, OGO= 2, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 4.1			
Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.53 (1.25-1.87)	2.21 (1.83-2.66)	2.23 (1.84-2.69)
250	1.54 (1.15-2.05)	2.21 (1.69-2.88)	2.18 (1.69-2.91)
100	1.55 (0.98-2.45)	2.28 (1.48-3.52)	2.29 (1.49-3.55)
50	1.61 (0.84-3.08)	2.44 (1.28-4.64)	2.37 (1.26-4.47)

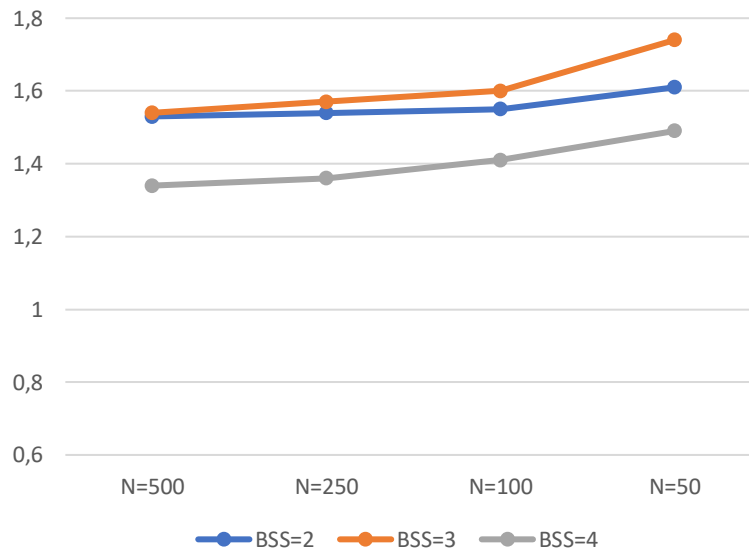
Tablo 4.11 İki Grup, BSS=3, OGO= 2, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 4.2			
Bileşik Sonlanım Sayısı=3			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.54 (1.24-1.90)	2.56 (2.12-3.09)	2.68 (2.21-3.26)
250	1.57 (1.16-2.12)	2.57 (1.97-3.35)	2.70 (2.05-3.55)
100	1.60 (0.99-2.59)	2.56 (1.67-3.92)	2.82 (1.81-4.39)
50	1.74 (0.88-3.46)	2.61 (1.39-4.88)	2.99 (1.56-5.72)

Tablo 4.12 İki Grup, BSS=4, OGO= 2, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 4.3 Bileşik Sonlanım Sayısı=4			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.34 (1.08-1.65)	2.46 (2.04-2.97)	2.57 (2.12-3.11)
250	1.36 (1.01-1.82)	2.48 (1.91-3.24)	2.59 (1.97-3.40)
100	1.41 (0.88-2.25)	2.47 (1.62-3.77)	2.71 (1.75-4.20)
50	1.49 (0.76-2.93)	2.45 (1.32-4.59)	2.83 (1.49-5.41)

Olay gerçekleşme oranı 2 ve ortalama 1 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları (N=500 (n1=n2=250), N=250 (n1=n2=125), N=100 (n1=n2=50) ve N=50 (n1=n2=25)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.4’de verilmiştir.



Şekil 4.4 OGO=2 ve ortalama 1 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde win ratio değerleri yüksek bulunmuştur. Bileşik sonlanım sayısı arttıkça elde edilen win ratio değerleri düşmüştür. Hazarda ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuş ve tüm hazard ratio değerleri yaklaşık 2'nin altında kalmıştır. Tüm sonlanım sayılarında gözlem sayısı 50 iken Hazard ratio sonuçları olarak anlamlı bulunmamıştır. Gözlem sayıları arasında win ratio değerleri küçük örneklerde artış gözlenmiştir. Gözlenme oranları en yüksek iken elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında gözlenme oranı düştükçe win ratio değerlerinde de düşüş gözlenmiştir (Tablo 4.13, Tablo 4.14, Tablo 4.15).

Tablo 4.13 İki Grup, BSS=2, OGO= 2, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 5.1	Bileşik Sonlanım Sayısı=2		
	Win Ratio	HR 1	HR 2
N	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.40 (1.15-1.71)	1.82 (1.52-2.19)	1.85 (1.54-2.23)
250	1.51 (1.14-2.02)	1.94 (1.49-2.52)	1.87 (1.43-2.43)
100	1.46 (0.94-2.29)	1.89 (1.24-2.89)	1.91 (1.25-2.92)
50	1.57 (0.82-3.02)	1.94 (1.05-3.62)	2.01 (1.09-3.73)

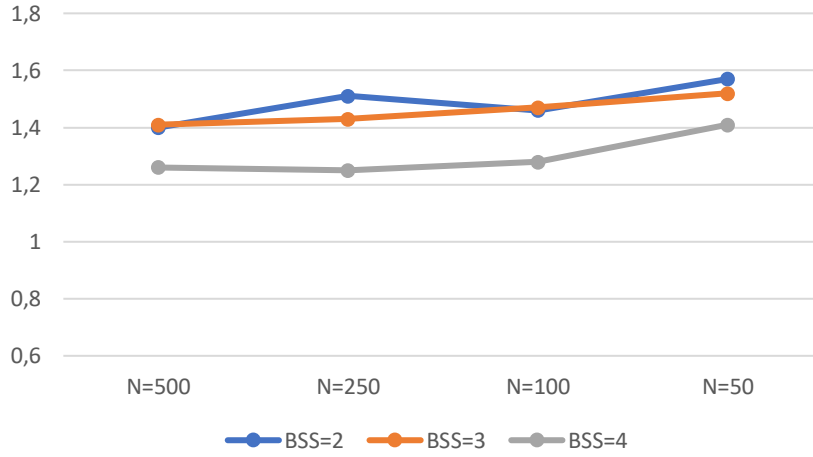
Tablo 4.14 İki Grup, BSS=3, OGO= 2, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 5.2 Bileşik Sonlanım Sayısı=3			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.41 (1.14-1.73)	1.79 (1.49-2.15)	1.82 (1.52-2.19)
250	1.43 (1.06-1.93)	1.82 (1.41-2.36)	1.84 (1.41-2.39)
100	1.47 (0.92-2.36)	1.89 (1.25-2.86)	1.88 (1.24-2.86)
50	1.52 (0.77-2.99)	1.88 (1.03-3.44)	1.98 (1.08-3.63)

Tablo 4.15 İki Grup, BSS=4, OGO= 2, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 5.3 Bileşik Sonlanım Sayısı=4			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.26 (1.03-1.55)	1.78 (1.49-2.13)	1.79 (1.50-2.16)
250	1.25 (0.94-1.67)	1.79 (1.38-2.31)	1.81 (1.39-2.35)
100	1.28 (0.81-2.03)	1.80 (1.19-2.73)	1.86 (1.23-2.83)
50	1.41 (0.72-2.76)	2.06 (1.09-3.87)	1.95 (1.06-3.57)

Olay gerçekleşme oranı 2 ve ortalama 2 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.5’de verilmiştir.



Şekil 4.5 OGO=2 ve ortalama 2 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları yüksek, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubu ile benzer” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde Win Ratio değerleri iki grup için benzer bulunmuştur. Yeni tedavi yöntemi üç tip sonlanım sayısı için de standart tedavi ile eş bulunmuş ve WR değerleri anlamlı bulunmamıştır. Gözlem sayısı 250 ve 500 olan durumlarda win ratio değerlerinde 1’in altına düşüş gözlenirken küçük örneklerde yine büyük örnek genişliklerine göre artış gözlenmiştir. Hazard ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur. Gözlenme oranları en yüksek iken elde edilen sonuçlar ile kıyaslandığında gözlenme oranının düşmesi bu senaryoda win ratio değerlerini etkilememiş ve benzer şekilde sonuçlar 1 değerine yakın bulunmuştur (Tablo 4.16, Tablo 4.17, Tablo 4.18).

Tablo 4.16 İki Grup, BSS=2, OGO= 2, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 6.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	0.99 (0.82-1.21)	1.11 (0.92-1.33)	1.09 (0.91-1.30)
250	1.03 (0.78-1.36)	1.09 (0.85-1.42)	1.10 (0.85-1.42)
100	1.05 (0.69-1.61)	1.10 (0.73-1.66)	1.11 (0.74-1.66)
50	1.10 (0.60-2.03)	1.16 (0.64-2.10)	1.16 (0.64-2.08)

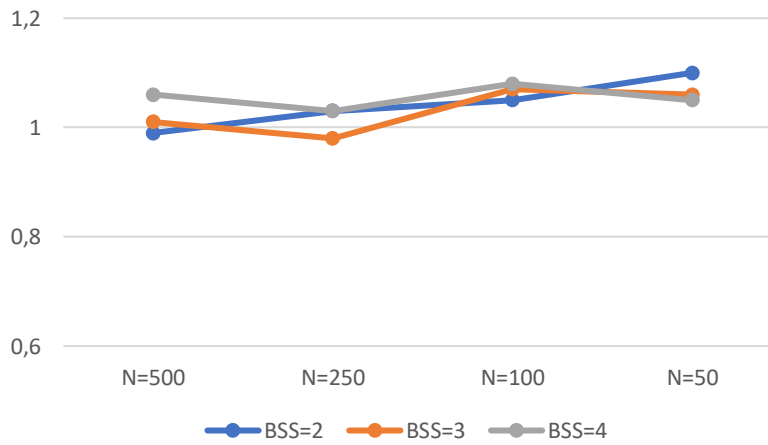
Tablo 4.17 İki Grup, BSS=3, OGO= 2, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 6.2 Bileşik Sonlanım Sayısı=3			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.01 (0.83-1.24)	1.07 (0.90-1.29)	1.11 (0.93-1.32)
250	0.98 (0.74-1.31)	1.13 (0.87-1.45)	1.11 (0.86-1.43)
100	1.07 (0.68-1.69)	1.15 (0.76-1.73)	1.12 (0.75-1.68)
50	1.06 (0.56-2.02)	1.13 (0.63-2.03)	1.17 (0.65-2.08)

Tablo 4.18 İki Grup, BSS=4, OGO= 2, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 6.3 Bileşik Sonlanım Sayısı=4			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.06 (0.86-1.29)	1.10 (0.92-1.32)	1.09 (0.92-1.31)
250	1.03 (0.77-1.38)	1.11 (0.87-1.43)	1.11 (0.86-1.42)
100	1.08 (0.68-1.71)	1.13 (0.75-1.69)	1.13 (0.76-1.69)
50	1.05 (0.55-2.01)	1.20 (0.66-2.17)	1.15 (0.64-2.04)

Olay gerçekleşme oranı 2 ve ortalama 3 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları (N=500 (n1=n2=250), N=250 (n1=n2=125), N=100 (n1=n2=50) ve N=50 (n1=n2=25)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.6 OGO=2 ve ortalama 3 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları en düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre üstün” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde win ratio değerleri beklenen şekilde bulunmuştur. Yeni tedavi yöntemi üç tip sonlanım sayısı için de standart tedaviye göre üstün bulunmuştur. Tüm bileşik sonlanım sayılarında elde edilen win ratio değerleri 1.5 değerinin altında kalmıştır. Benzer şekilde bileşik sonlanım sayısı 4’de en düşük win ratio değerleri bulunmuştur. Hazarda ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur. Küçük örneklerde büyük örnek genişliklerine göre artış gözlenmiştir. Gözlenme oranları en yüksek ve gözlenme oranları yüksek sonuçları ile karşılaştırıldığında win ratio değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo 4.19, Tablo 4.20, Tablo 4.21).

Tablo 4.19 İki Grup, BSS=2, OGO= 3, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 7.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio %95 GA	HR 1 %95 GA	HR 2 %95 GA
500	1.38 (1.14-1.68)	2.17 (1.79-2.63)	2.17 (1.78-2.64)
250	1.43 (1.08-1.89)	2.14 (1.63-2.82)	2.18 (1.64-2.87)
100	1.50 (0.96-2.35)	2.32 (1.48-3.62)	2.24 (1.43-3.49)
50	1.50 (0.79-2.84)	2.27 (1.19-4.32)	2.33 (1.22-4.46)

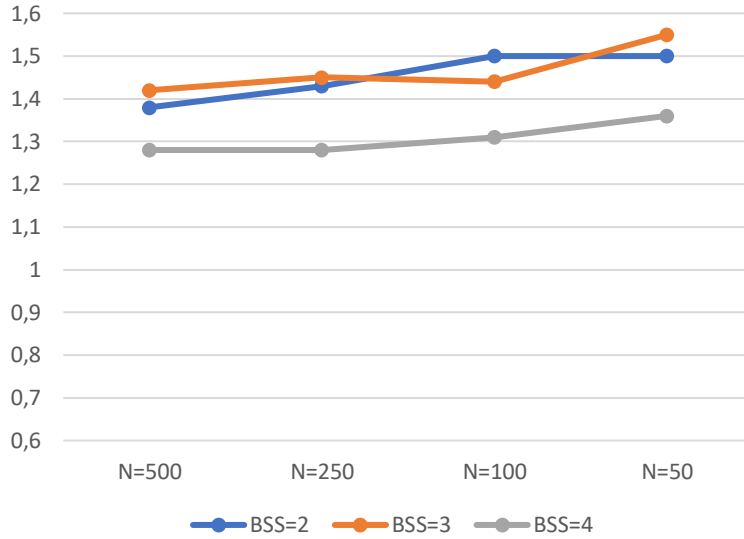
Tablo 4.20 İki Grup, BSS=3, OGO= 3, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 7.2		Bileşik Sonlanım Sayısı=3		
N	Win Ratio	HR 1	HR 2	
	%95 GA	%95 GA	%95 GA	
500	1.42 (1.15-1.75)	2.39 (1.98-2.89)	2.44 (2.01-2.96)	
250	1.45 (1.07-1.95)	2.37 (1.81-3.10)	2.49 (1.89-3.28)	
100	1.44 (0.90-2.30)	2.45 (1.59-3.75)	2.56 (1.64-3.98)	
50	1.55 (0.79-3.05)	2.42 (1.31-4.49)	2.73 (1.43-5.23)	

Tablo 4.21 İki Grup, BSS=4, OGO= 3, Ortalama=1 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 7.3		Bileşik Sonlanım Sayısı=4		
N	Win Ratio	HR 1	HR 2	
	%95 GA	%95 GA	%95 GA	
500	1.28 (1.04-1.57)	2.28 (1.89-2.75)	2.37 (1.96-2.87)	
250	1.28 (0.96-1.72)	2.67 (1.74-2.95)	2.39 (1.82-3.12)	
100	1.31 (0.83-2.08)	2.30 (1.51-3.50)	2.45 (1.59-3.78)	
50	1.36 (0.70-2.62)	2.18 (1.19-4.02)	2.64 (1.40-4.99)	

Olay gerçekleşme oranı 3 ve ortalama 1 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4.7 OGO=3 ve ortalama 1 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları en düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubuna göre daha az üstün” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde win ratio değerleri yüksek bulunmuştur. Tüm bileşik sonlanım sayılarında elde edilen win ratio değerleri 1.4 değerinin altında kalmıştır. Gözlenme oranları düşükçe win ratio değerlerinde ciddi bir düşüş gözlenmiştir. Bileşik sonlanım sayısı 4 olduğunda elde edilen win ratio değerleri diğer senaryolarda olduğu gibi en düşük win ratio değerlerine sahiptir. Hazarda ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuş ve tüm hazard ratio değerleri 2’nin altında kalmıştır. Gözlem sayıları arasında küçük örneklerde diğer senaryolarda görüldüğü gibi artış gözlenmiştir (Tablo 4.22, Tablo 4.23, Tablo 4.24).

Tablo 4.22 İki Grup, BSS=2, OGO= 3, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 8.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.31 (1.08-1.59)	1.82 (1.50-2.19)	1.81 (1.49-2.19)
250	1.33 (1.01-1.76)	1.87 (1.43-2.45)	1.84 (1.40-2.41)
100	1.35 (0.88-2.08)	1.85 (1.20-2.84)	1.85 (1.19-2.85)
50	1.39 (0.74-2.62)	1.74 (0.93-3.25)	1.95 (1.04-3.65)

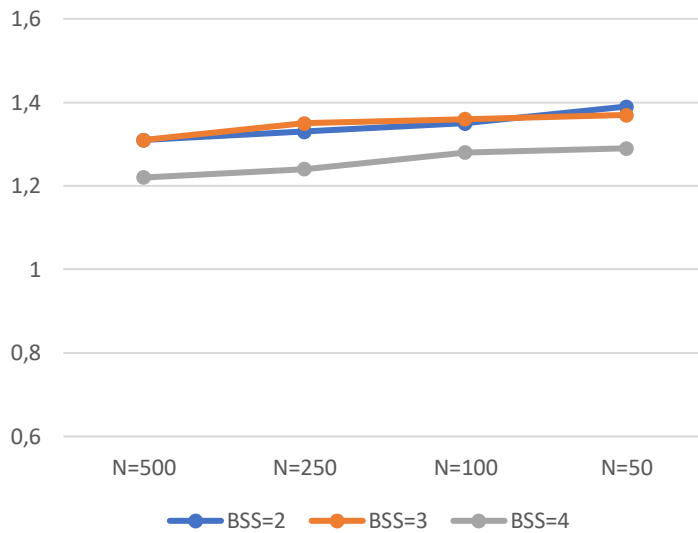
Tablo 4.23 İki Grup, BSS=3, OGO= 3, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 8.2 Bileşik Sonlanım Sayısı=3			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.31 (1.06-1.61)	1.75 (1.45-2.09)	1.77 (1.47-2.13)
250	1.35 (1.00-1.80)	1.77 (1.37-2.30)	1.78 (1.37-2.31)
100	1.36 (0.85-2.16)	1.75 (1.16-2.66)	1.81 (1.19-2.77)
50	1.37 (0.70-2.68)	1.82 (0.98-3.36)	1.89 (1.02-3.48)

Tablo 4.24 İki Grup, BSS=4, OGO= 3, Ortalama=2 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 8.3 Bileşik Sonlanım Sayısı=4			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.22 (0.99-1.49)	1.71 (1.42-2.04)	1.73 (1.44-2.08)
250	1.24 (0.93-1.66)	1.69 (1.30-2.18)	1.73 (1.33-2.44)
100	1.28 (0.81-2.03)	1.82 (1.21-2.74)	1.78 (1.18-2.71)
50	1.29 (0.67-2.50)	1.87 (1.01-3.46)	1.85 (1.01-3.37)

Olay gerçekleşme oranı 3 ve ortalama 2 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları (N=500 (n1=n2=250), N=250 (n1=n2=125), N=100 (n1=n2=50) ve N=50 (n1=n2=25)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.8 OGO=3 ve ortalama 2 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

Olayın gözlenme oranları en düşük, zaman ortalamaları “yeni tedavi grubu standart tedavi grubu ile benzer” olacak şekilde hazırlanan senaryo incelendiğinde win ratio değerleri iki grup için benzer bulunmuştur. Yeni tedavi yöntemi üç tip sonlanım sayısı için de standart tedavi ile aynı bulunmuş ve WR değerleri anlamlı bulunmamıştır. Hazard ratio sonuçları yarı-parametrik yöntem ve parametrik yöntemden elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur. Gözlenme oranları en yüksek ve gözlenme oranları yüksek senaryoları ile karşılaştırıldığında gözlenme oranının düşmesi win ratio değerlerini değiştirmemiştir. Tüm gözlenme oranlarında win ratio değerleri yaklaşık 1 olarak bulunmuştur (Tablo 4.25, Tablo 4.26, Tablo 4.27).

Tablo 4.25 İki Grup, BSS=2, OGO= 3, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 9.1 Bileşik Sonlanım Sayısı=2			
N	Win Ratio %95 GA	HR 1 %95 GA	HR 2 %95 GA
500	1.02 (0.84-1.23)	1.07 (0.89-1.29)	1.09 (0.91-1.31)
250	1.00 (0.76-1.31)	1.08 (0.83-1.41)	1.09 (0.84-1.42)
100	1.05 (0.68-1.61)	1.15 (0.75-1.75)	1.11 (0.73-1.68)
50	1.07 (0.59-1.96)	1.09 (0.59-2.00)	1.15 (0.63-2.10)

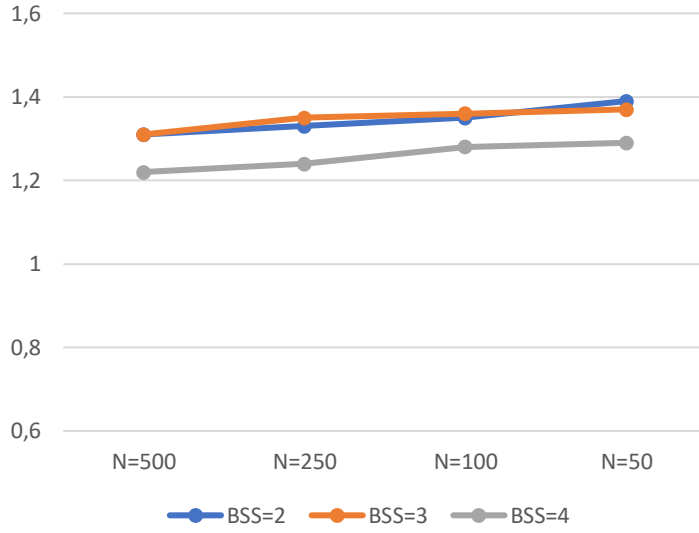
Tablo 4.26 İki Grup, BSS=3, OGO= 3, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 9.2 Bileşik Sonlanım Sayısı=3			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	0.99 (0.81-1.22)	1.10 (0.92-1.32)	1.09 (0.92-1.31)
250	1.01 (0.76-1.34)	1.10 (0.85-1.42)	1.10 (0.85-1.42)
100	1.04 (0.66-1.63)	1.11 (0.74-1.67)	1.12 (0.74-1.68)
50	1.07 (0.56-2.049)	1.20 (0.66-2.18)	1.16 (0.65-2.08)

Tablo 4.27 İki Grup, BSS=4, OGO= 3, Ortalama=3 Simülasyon Sonuçları

Senaryo 9.3 Bileşik Sonlanım Sayısı=4			
N	Win Ratio	HR 1	HR 2
	%95 GA	%95 GA	%95 GA
500	1.04 (0.85-1.28)	1.11 (0.93-1.32)	1.09 (0.92-1.31)
250	1.02 (0.78-1.39)	1.11 (0.86-1.43)	1.09 (0.85-1.41)
100	1.01 (0.64-1.59)	1.09 (0.73-1.65)	1.12 (0.75-1.67)
50	1.03 (0.54-1.97)	1.13 (0.63-2.04)	1.14 (0.64-2.04)

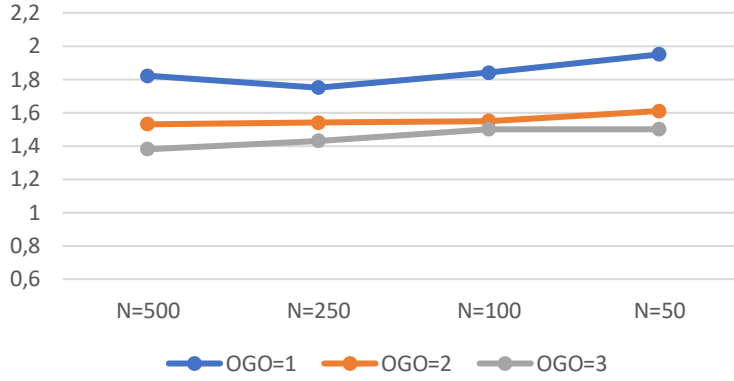
Olay gerçekleşme oranı 3 ve ortalama 3 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile farklı bileşik sonlanım sayılarına göre (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.9’da verilmiştir.



Şekil 4.9 OGO=3 ve ortalama 3 için farklı gözlem sayıları ve farklı bileşik sonlanım sayılarına göre win ratio değerleri

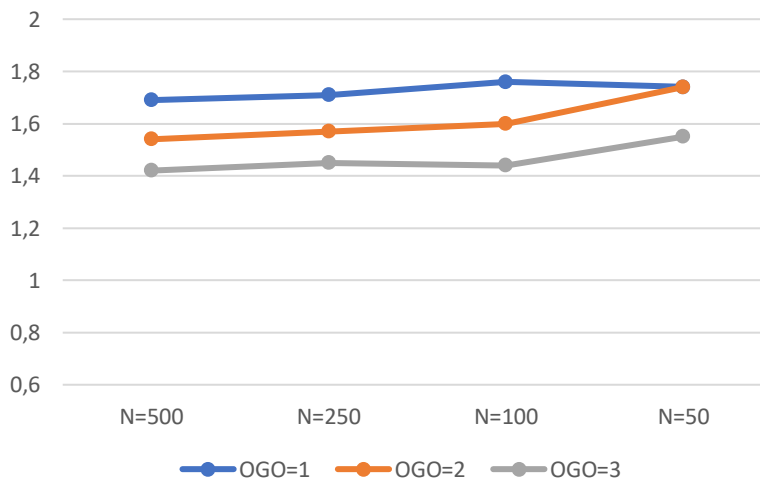
4.1.1. İki grup için farklı gözlem sayılarında farklı olay gerçekleşme oranları ile elde edilen win ratio değerlerinin grafiksel karşılaştırılması

Bileşik sonlanım sayısı 2 ve ortalama 1 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.10'da verilmiştir.



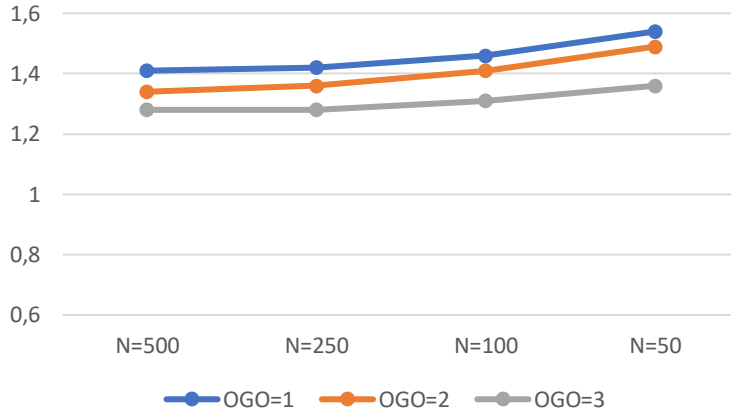
Şekil 4.10 BSS=2 ve Ortalama=1 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 3 ve ortalama 1 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.11'de verilmiştir.



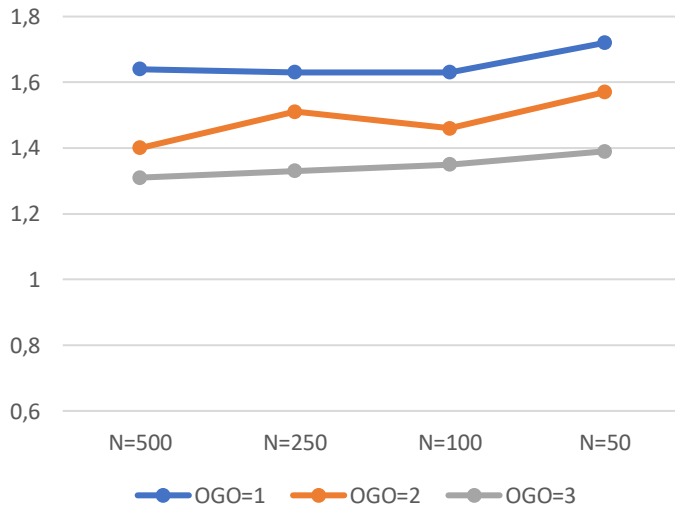
Şekil 4.11 BSS=3 ve Ortalama=1 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 4 ve ortalama 1 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.12’de verilmiştir.



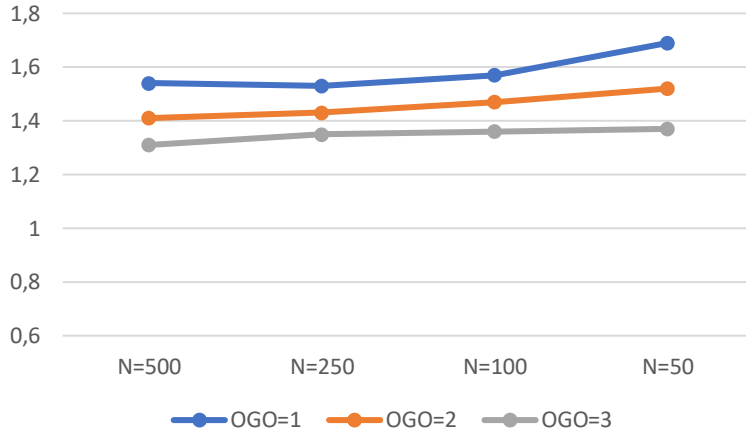
Şekil 4.12 BSS=4 ve Ortalama=1 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 2 ve ortalama 2 olduğunda win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.13’de verilmiştir.



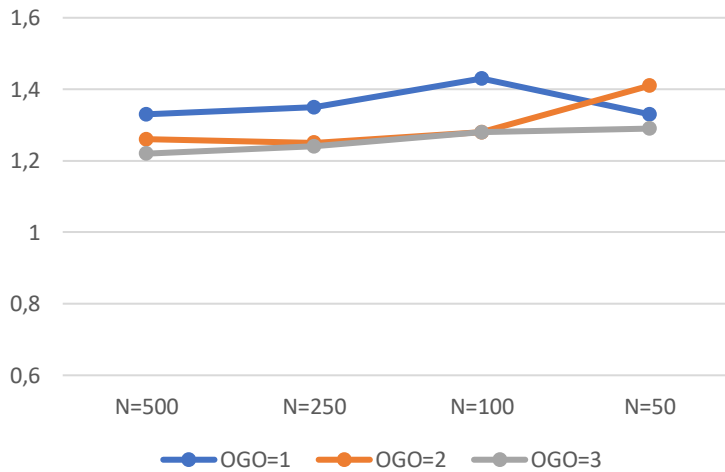
Şekil 4.13 BSS=2 ve Ortalama=2 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 3 ve ortalama 2 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.14’de verilmiştir.



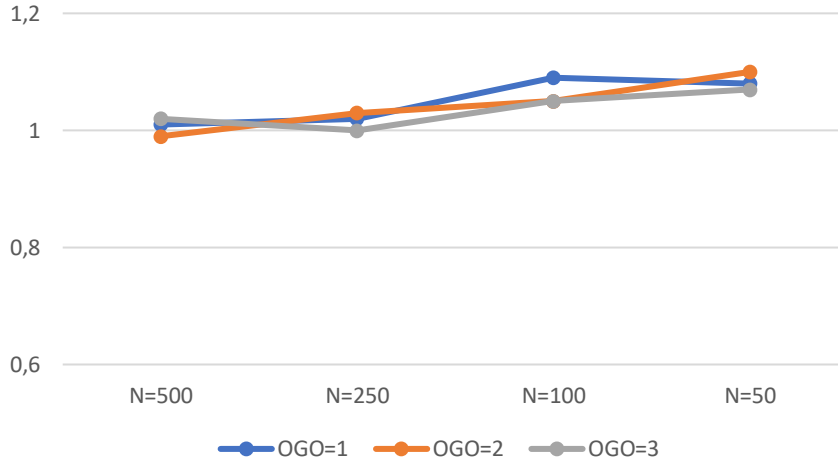
Şekil 4.14 BSS=3 ve Ortalama=2 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 4 ve ortalama 2 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme zamanlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.15’de verilmiştir.



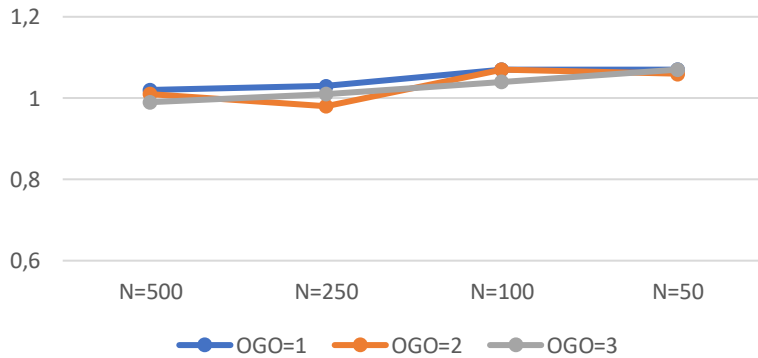
Şekil 4.15 BSS=4 ve Ortalama=2 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 2 ve ortalama 3 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.16'da verilmiştir.



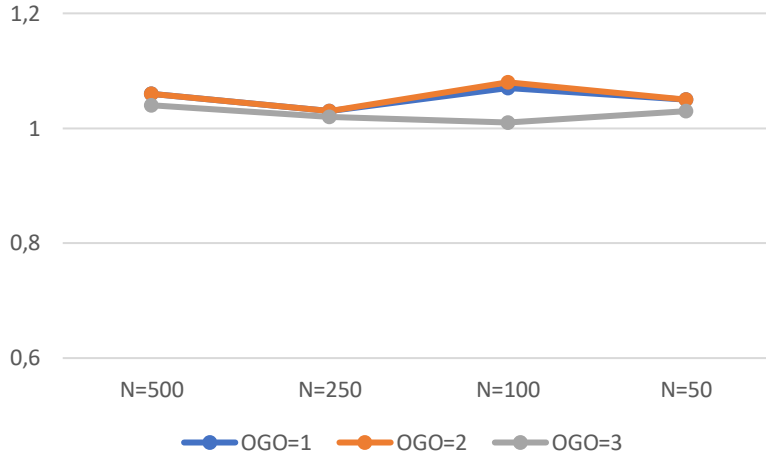
Şekil 4.16 BSS=2 ve Ortalama=3 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 3 ve ortalama 3 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.17 BSS=3 ve Ortalama=3 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

Bileşik sonlanım sayısı 4 ve ortalama 3 olduğunda; win ratio değerlerinin, farklı gözlem sayıları ($N=500$ ($n_1=n_2=250$), $N=250$ ($n_1=n_2=125$), $N=100$ ($n_1=n_2=50$) ve $N=50$ ($n_1=n_2=25$)) ile olayın gerçekleşme oranlarına göre (OGO=1, OGO=2 ve OGO=3) grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.18’de verilmiştir.



Şekil 4.18 BSS=4 ve Ortalama=3 için farklı gözlem sayıları ve farklı olay gerçekleşme oranlarına göre win ratio değerleri

4.2 Üç Grup Simülasyon Sonuçlarından Elde Edilen Bulgular

Üç grup için yapılan üç senaryodan elde edilen sonuçlar Tablo 4.28, Tablo 4.29 ve Tablo 4.30'da verilmiştir.

Tablo 4.28 Üç Grup, BSS=2, OGO= 1 Simülasyon Sonuçları

	N=750 (n1=n2=n3=250)	N=375 (n1=n2=n3=125)
Win Ratio	1.42	143

Olay gözlenme oranının en yüksek olduğu durumda her gözlenme sayısında yeni önerilen tedavi grubu diğer iki standart tedavi grubuna göre etkili bulunmuştur ($WR > 1.00$).

Tablo 4.29 Üç Grup, BSS=2, OGO= 2 Simülasyon Sonuçları

	N=750 (n1=n2=n3=250)	N=375 (n1=n2=n3=125)
Win Ratio	1.04	1.03

Olay gözlenme oranının yüksek olduğu durumda her gözlenme sayısında yeni önerilen tedavi grubu diğer iki standart tedavi grubu ile benzer bulunmuştur ($WR \approx 1$).

Tablo 4.30 Üç Grup, BSS=2, OGO= 3 Simülasyon Sonuçları

	N=750 (n1=n2=n3=250)	N=375 (n1=n2=n3=125)
Win Ratio	0.88	0.87

Olay gözlenme oranının en düşük olduğu durumda her gözlenme sayısında yeni önerilen tedavi grubu diğer iki standart tedavi grubunda göre etkili çıkmadığı bulunmuştur ($WR < 1.00$).

4.3. Gerçek Veri Seti Kullanılarak Elde Edilen Bulgular

Kalp ve Damar Cerrahisi'nden alınan 74 hastanın 69'u erkek ve 5'i kadındır. Yaş ortalaması 46.78 ± 15.093 yıldır.

4.3.1. İki grup ve iki bileşik sonlanım noktası için bulgular

İki grup için; Birinci Sonlanım: Burun Kanaması, İkinci Sonlanım: Organ Yetmezliğine Bağlı Ölüm olarak alınmıştır.

Veri seti üzerinden yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre kazananların sayısı Tablo 4.31'de verilmiştir. Bu tabloda;

N_a = En önemli sonlanım olan ikinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

N_b = En önemli sonlanım olan ikinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

N_c = Birinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

N_d = Birinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını, göstermektedir.

Tablo 4.31 İki grup ve iki bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları

Na	Nb	Nc	Nd
251	474	235	334

$$\text{Win_İlk_Grup} = \text{Nb} + \text{Nd} = 474 + 334 = 808$$

$$\text{Win_İkinci_Grup} = \text{Na} + \text{Nc} = 251 + 235 = 486$$

$$\text{Win ratio} = \text{Win_İlk_Grup} / \text{Win_İkinci_Grup}$$

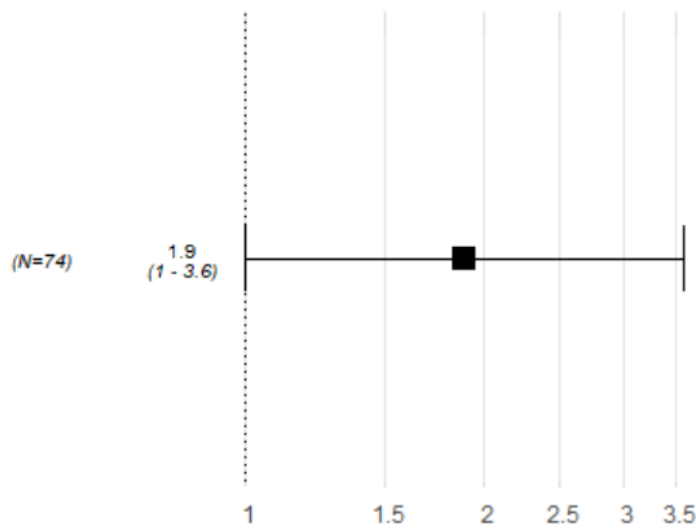
$$\text{WR} = 808 / 486 = 1.66$$

Analiz sonuçlarına göre birinci grup ikinci gruba göre tedavi açısından daha etkili (WR=1.66) bulunurken hazard ratio sonuçlarına göre ikinci grup birinci gruba göre 1.89 kat daha riskli bulunmuştur (Tablo 4.32). Hazard ratio grafiği ve yaşam analizi grafiği Şekil 4.19 ve Şekil 4.20’de verilmiştir.

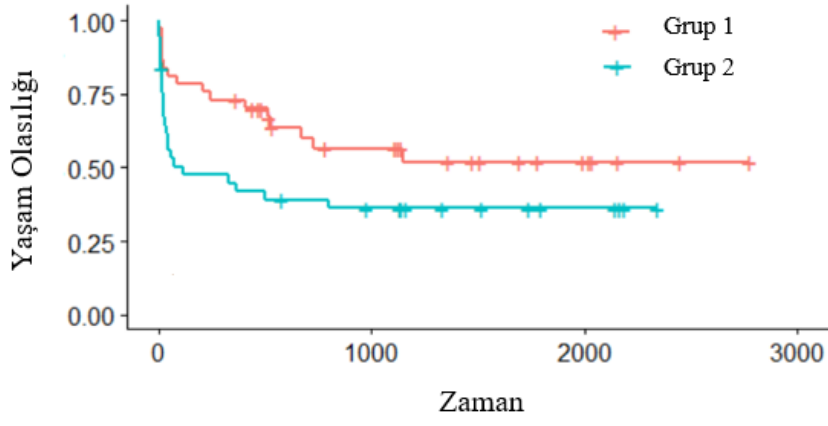
Tablo 4.32 İki grup ve iki bileşik Sonlanım Noktası İçin Analiz Sonuçları

WR (%95 GA)	HR_Cox ^a (%95 GA)	HR_Weibull ^a
1.66 (0.95 - 2.90)	1.89 (1.00-3.60)	1.94

a: 39 olay (event) üzerinden analiz yapılmıştır.



Şekil 4.19 İki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Hazard Ratio Grafiği



Şekil 4.20 İki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Yaşam Analizi Grafiği

4.3.2. İki grup ve üç bileşik sonlanım noktası için bulgular

İki grup için sonlanımlar, Birinci Sonlanım (En Az Önemli): Driveline Enfeksiyon, İkinci Sonlanım: Tromboz Görülmesi ve Üçüncü Sonlanım (En Önemli): Organ Yetmezliğine Bağlı Ölüm olarak alınmıştır.

Veri seti üzerinden yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre kazananların sayısı Tablo 4.33’de verilmiştir. Bu tabloda;

Na= En önemli sonlanım olan üçüncü sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nb= En önemli sonlanım olan üçüncü sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nc= İkinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nd= İkinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

Ne= En az önemli sonlanım olan birinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nf= En az önemli sonlanım olan birinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

göstermektedir.

Tablo 4.33 İki grup ve üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları

Na	Nb	Nc	Nd	Ne	Nf
251	474	126	166	154	77

$$\text{Win_İlk_Grup} = \text{Nb} + \text{Nd} + \text{Nf} = 474 + 166 + 77 = 717$$

$$\text{Win_İkinci_Grup} = \text{Na} + \text{Nc} + \text{Ne} = 251 + 126 + 154 = 531$$

$$\text{Win ratio} = \text{Win_İlk_Grup} / \text{Win_İkinci_Grup}$$

$$\text{WR} = 717 / 531 = 1.35$$

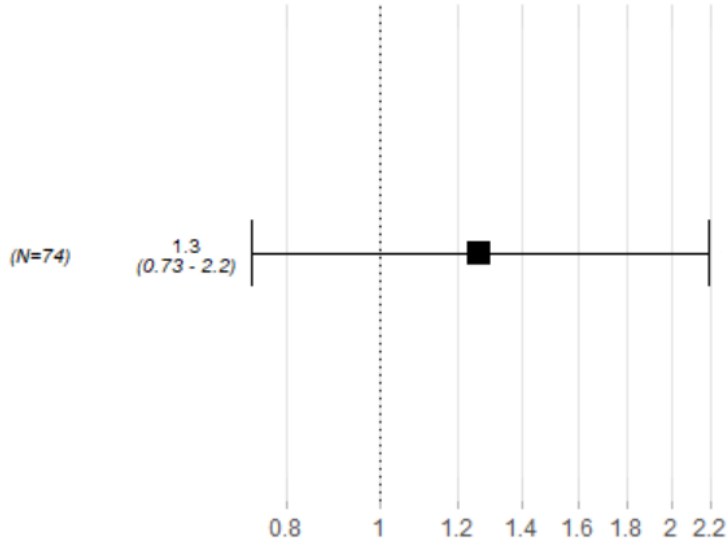
Analiz sonuçlarına göre birinci grup ikinci gruba göre tedavi açısından daha etkili (WR=1.35) bulunurken hazard ratio sonuçlarına göre ikinci grup birinci gruba göre 1.27 kat daha riskli bulunmuştur (Tablo 4.34).

Tablo 4.34 İki grup ve üç bileşik Sonlanım Noktası İçin Analiz Sonuçları

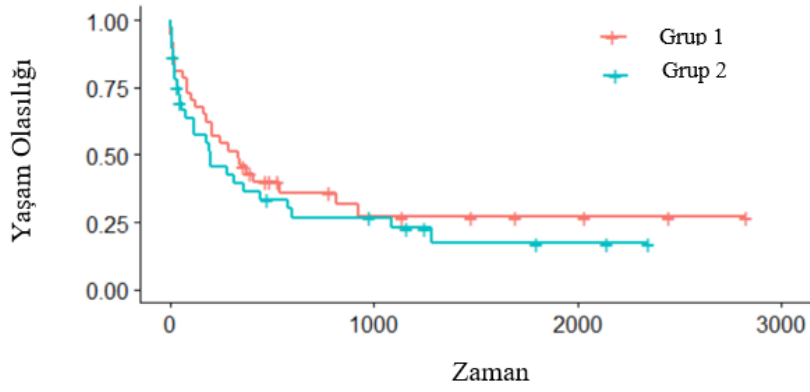
WR (%95 GA)	HR_Cox ^a (%95 GA)	HR_Weibull ^a
1.35 (0.76 - 2.39)	1.27 (0.73 – 2.2)	1.27

a: 52 olay (event) üzerinden analiz yapılmıştır.

Üç bileşik sonlanım noktası için hazard ratio ve yaşam olasılığı grafikleri Şekil 4.21 ve Şekil 4.22’de verilmiştir.



Şekil 4.21 Üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Hazard Ratio Grafiği



Şekil 4.22 Üç Bileşik Sonlanım Noktası İçin Yaşam Analizi Grafiği

4.3.3. İki grup ve dört bileşik sonlanım noktası için bulgular

İki grup dört bileşik sonlanım sayısı için bileşik sonlanım noktaları, Birinci Sonlanım (En Az Önemli): Burun Kanaması Görülmesi, İkinci Sonlanım: Driveline Enfeksiyon, Üçüncü Sonlanım: Tromboz Görülmesi ve Dördüncü Sonlanım (En Önemli): Organ Yetmezliğine Bağlı Ölüm olarak alınmıştır.

Veri seti üzerinden yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre kazananların sayısı Tablo 4.35’de verilmiştir. Bu tabloda;

Na= En önemli sonlanım olan dördüncü sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nb= En önemli sonlanım olan dördüncü sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nc= Üçüncü sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nd= Üçüncü sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

Ne= İkinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nf= İkinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını,

Ng= En az önemli sonlanım olan birinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısını,

Nh= En az önemli sonlanım olan birinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısını

göstermektedir.

Tablo 4.35 Dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları

Na	Nb	Nc	Nd	Ne	Nf	Ng	Nh
251	474	126	166	154	77	12	55

$$\text{Win_İlk_Grup} = \text{Nb} + \text{Nd} + \text{Nf} = 474 + 166 + 77 + 55 = 772$$

$$\text{Win_İkinci_Grup} = \text{Na} + \text{Nc} + \text{Ne} = 251 + 126 + 154 + 12 = 543$$

$$\text{Win ratio} = \text{Win_İlk_Grup} / \text{Win_İkinci_Grup}$$

$$\text{WR} = 772 / 543 = 1.42$$

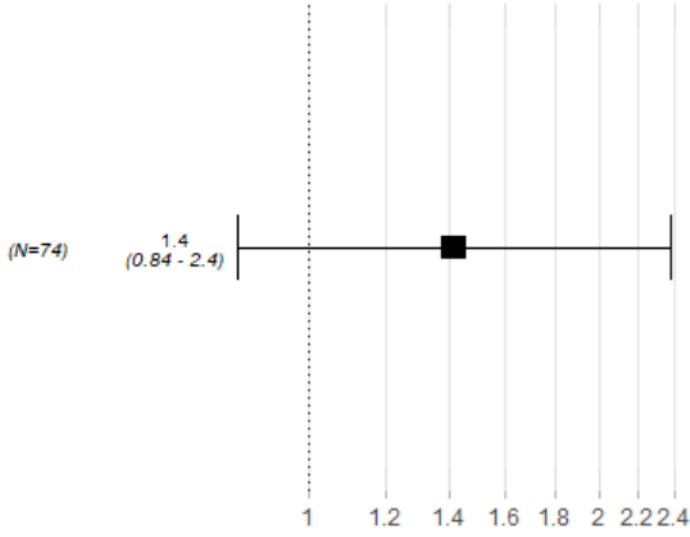
Analiz sonuçlarına göre, birinci grup ikinci gruba göre tedavi açısından daha etkili (WR=1.42) bulunmuştur. Hazard ratio sonuçlarında ise ikinci grup birinci gruba göre 1.41 kat daha riskli bulunmuştur (Tablo 4.36).

Tablo 4.36 İki grup ve dört Bileşik sonlanım Noktası İçin Analiz Sonuçları

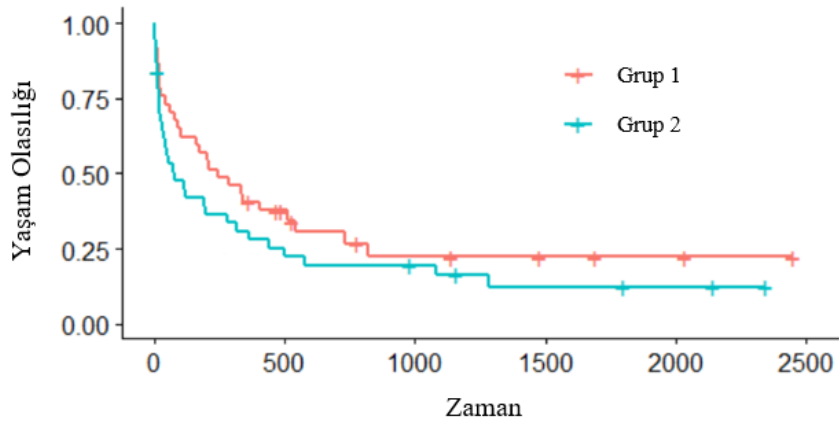
WR (%95 GA)	HR_Cox^a (%95 GA)	HR_Weibull^a
1.42 (0.82 - 2.46)	1.41 (0.73 – 2.20)	1.38

a: 58 olay (event) üzerinden analiz yapılmıştır.

Dört bileşik sonlanım noktası için hazard ratio ve yaşam olasılığı grafikleri Şekil 4.23 ve Şekil 4.24'te verilmiştir.



Şekil 4.23 Dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Hazard Ratio Grafiği



Şekil 4.24 Dört Bileşik Sonlanım Noktası İçin Yaşam Analizi Grafiği

4.3.4. Üç grup ve iki bileşik sonlanım noktası için bulgular

Üç grup iki bileşik sonlanım sayısı için bileşik sonlanım noktaları; Birinci Sonlanım (En Az Önemli): Driveline Enfeksiyon görülmesi, İkinci Sonlanım (En Önemli): Tromboz Görülmesi olarak belirlenmiştir.

Veri seti üzerinden yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre kazananların sayısı belirlenmiştir (Tablo 4.37).

Na= En önemli sonlanım olan ikinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısı

Nb= En önemli sonlanım olan ikinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısı

Nc= İkinci sonlanım için birinci grubun üçüncü gruba karşı kazananların sayısı

Nd= İkinci sonlanım için üçüncü grubun birinci gruba karşı kazananların sayısı

Ne= En az önemli sonlanım olan birinci sonlanım için ikinci grubun birinci gruba karşı kazananların sayısı

Nf= En az önemli sonlanım olan birinci sonlanım için birinci grubun ikinci gruba karşı kazananların sayısı

Ng= Birinci sonlanım için birinci grubun üçüncü gruba karşı kazananların sayısı

Nh= Birinci sonlanım için üçüncü grubun birinci gruba karşı kazananların sayısı

Tablo 4.37 Üç grup ve İki Bileşik Sonlanım Noktası İçin Grupların Kazanma Sayıları

Na	Nb	Nc	Nd	Ne	Nf	Ng	Nh
243	31	132	205	76	91	65	84

WR=0.25 olarak elde edilmiştir. PAB değeri düşük olan grup PAB değeri orta ve yüksek gruptan tedavi olarak daha üstün değildir.

5. TARTIŞMA

Klinik çalışmalarda birden fazla sonlanım noktası olması tedavi etkilerini belirlemek için önem taşımaktadır. Bu nedenle araştırmaların çoğunda en uygun tedaviyi bulmak için ilgilenilen alanı çeşitli yönlerden incelemek amacı ile birden fazla sonuç düşünülmektedir. Birleştirilmiş (kompozit) sonuç, çoklu çalışma sonuçlarının kombinasyonuna dayanan birincil sonlanıma ilişkin tek bir sonuç olarak alınmaktadır.

Sonlanım noktalarının sayısının arttırılması her ne kadar istenilen bir durum olsa da verilerin analizi bölümünde giderilememiş bazı sorunların olduğu da uzun zamandır bilinmektedir. Bu sorunların başında sonlanım noktalarının önemlilik düzeyinin dikkate alınmaması gelmektedir. Bileşik sonlanım noktaları için standart analizler önem sırasını dikkate almadan ilk gerçekleşen olay ve bu olayın gerçekleşme zamanını analize dahil ederek yapılmaktadır. Bu nedenle 2012 yılında Pocock ve arkadaşları win ratio adını verdikleri bileşik sonlanım noktası analizinde önem sırasını dikkate alan bir yaklaşım önermişlerdir.

Çalışmamızda win ratio yaklaşımının iki grup için sonlanım sayısından, gözlem sayısından, olay gerçekleşme oranından etkilenip etkilenmediği araştırılmış olup üç grup içinde farklı gözlem sayısı ve gerçekleşme oranları için win ratio hesaplamaları yapılmıştır. Ayrıca Win ratio yaklaşımı farklı bileşik sonlanım sayıları ile gerçek veri setine de uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda gruptaki kazanma ve kaybetme sayılarının ve güven aralığının hesaplanması Dong ve arkadaşlarının geliştirmiş oldukları genelleştirilmiş analitik metot yaklaşımı temel alınarak yapılmıştır (Dong vd., 2016). Win ratio değerinin anlamlılık derecesinin belirlenmesi ise Pocock ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen hesaplama yöntemi kullanılarak elde edilmiştir (Pocock vd., 2012). Ancak hesaplanan anlamlılık (p) değerleri büyük örnek teorisine dayalı olduğu için (Dong vd., 2016) küçük örnek genişliklerinde bazı tutarsızlıklar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle küçük örnek genişliklerinde p değerlerinin kullanılmasının uygun olduğu düşünülmektedir, bu nedenle bütünlük oluşturması açısından çalışmamızda p değerlerine yer verilmemiştir.

Çalışmamızda simülasyon sonuçlarına göre tüm bileşik sonlanım noktalarında (BSS=2, BSS=3 ve BSS=4) küçük örnek genişliklerinde win ratio değerleri anlamlı bulunmadığı halde (güven aralığı sınırları 1'i kapsamıştır) büyük örnek genişliklerinde anlamlı bulunan win ratio değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum; bileşik

sonlanım sayısı 2 ve bileşik sonlanım sayısı 3 olduğu durumlarda olay gerçekleşme oranı en yüksek iken sadece 50 örnek genişliğinde gözlenirken, olay gerçekleşme oranı düştükçe bu durum 100 örnek genişliklerinde de gözlenmiştir. Bileşik sonlanım sayısı 4 olduğu durumlarda tüm senaryolarda 50 ve 100 örnek genişliklerinde bu durum gözlenmiştir. Benzer durum Dong ve arkadaşlarının çalışmasında da görülmüş olup önerdikleri yaklaşımın daha az tutucu olabileceğini belirtmişlerdir (Dong vd., 2016). Fergusson ve arkadaşları da 2018 yılında yaptıkları çalışmada özellikle küçük örnek genişliklerinde win ratio hakkında kesin sonuçların verilememesinin win ratio yaklaşımının kısıtlaması olarak belirtmişlerdir (Fergusson vd., 2018).

Çalışmamızda win ratio değerlerinin bileşik sonlanım noktası sayısından etkilendiği görülmüştür. Bileşik sonlanım noktası sayısı 2 iken daha yüksek çıkan win ratio değerlerinde bileşik sonlanım sayısı arttıkça düşüş gözlenmeye başlamıştır.

İki grup win ratio yaklaşımı için, Dong ve arkadaşları çalışmalarında üç bileşik sonlanım noktası almış ve veri üretimi esnasında olayın gerçekleşme zamanı için kendileri sabit bir sayı vererek üretim yapmışlardır (Dong vd., 2016). Bizim çalışmamızda ise olayın gerçekleşme zamanı Weibull dağılımından türetilmiş ve standart sapması 1 alınarak ortalaması senaryolara göre değişkenlik göstermiştir. Olay gerçekleşme oranları ise binom dağılımından farklı olasılıklarla türetilmiştir. Dong ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak iki ve dört bileşik sonlanım noktası sayıları ile farklı gözlenme oranları çalışmamıza eklenmiştir.

Mao, Luo ve arkadaşlarının (2015) güven aralıkları üzerine yapmış oldukları çalışmalarını genişleterek win ratio yaklaşımına alternatif bir hipotez önermişlerdir (Mao, 2019). Luo ve ark., sıralı hazard alternatiflerini hedefleyen ağırlıklı win ratio değerlerini oluşturmuşlar ve ağırlıklandırılmış kazanma ve kaybetme istatistikleri olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmalarında, ağırlık fonksiyonları ile ağırlıklı win ratio'nun sansür dağılımlarına dayandığını belirtmişlerdir. Sansür dağılımlarından kurtulmak için bazı uygun ağırlıklar kullanılabileceğini, böylece win rasyonun yalnızca hazard fonksiyonlarına bağlı olabileceğini göstermişlerdir (Luo vd., 2017). Oakes ise win ratio yaklaşımına sansür oranını dahil ederek Lehmann modelleri üzerine çalışmalarını ilerletmiştir (Oakes, 2016). Çalışmamıza sansürlü gözlem değerleri dahil edilmemiştir. Wang ve arkadaşları da win ratio yaklaşımının kolay yorumlanabilmesi için yaptıkları simülasyon çalışmaları ile diğer değişkenlerin karıştırıcı etkilerini düzelttikten sonra

tedavi etkilerini tahmin etmek için daha etkili bir tahminleyici geliştirmişlerdir (Wang vd., 2017).

Bileşik sonlanım analizlerinde, üç grup için oldukça az yapılan çalışmalardan biri Bebu ve arkadaşlarının yaptıkları teorik çalışmadır ve bu çalışmada üç grup için yüksek gözlem sayıları ile çalışmışlardır. Bebu ve arkadaşlarının bu teorik çalışmaları, bizim varyans-kovaryans matrisi hesaplamamızda kullanılmıştır. Gözlem sayıları $N=750$ ($n_1=n_2=n_3=250$) ve $N=375$ ($n_1=n_2=n_3=125$) olarak aldığımız çalışmamızda üç grup içeren bileşik sonlanım noktası analizlerinde gruplar, standart tedavi 1, standart tedavi 2 ve yeni önerilen tedavi olarak tanımlanmıştır. Yapılan simülasyon çalışmasında üç grup ve iki bileşik sonlanım sayısı ile win ratio değerleri hesaplanmıştır. Win ratio değerinin hesaplamasında yeni önerilen tedavinin hem standart tedavi 1'den hem de standart tedavi 2'den daha etkili olması planlanarak senaryolar oluşturulmuştur. Ancak bu durum sadece olayın gerçekleşme oranı en yüksek olan simülasyon sonucunda gözlenmiştir. Ayrıca iki grup simülasyonlarında kullanılan olayın gerçekleşme zamanları için verilen ortalamalar ile üç grupta verilen ortalamalar karşılaştırıldığında, üç grup için verilen ortalamalar önerilen tedavi için oldukça yüksek olarak verilmiş ve iki grup için verilen ortalamalar ile çalışma yapıldığında çok düşük win ratio değerleri elde edilmiştir. Yüksek tutulan ortalamalara rağmen olayın gözlenme oranları düştükçe win ratio değerleri standart iki tedaviye benzer ($WR \approx 1$) olarak bulunmuştur. Çalışmada en yüksek gözlem sayısı $N=750$ ($n_1=n_2=n_3=250$) alınmıştır. Bebu ve arkadaşları ise çalışmalarında çok daha yüksek gözlem sayıları ($N=7500$) üzerinde çalışmışlardır (Bebu & Lachin, 2016). Bu problemin gözlem sayısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Burada üç grubu sadece üç farklı tedavi olarak düşünmemek gerekmekte ve aynı tedavinin üç farklı hasta grubundan hangisine daha etkili olduğunu belirlemek için de kullanılabilir. Bu nedenle üç grup içeren sonlanım noktası analizleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Fergusson ve arkadaşları böbrek transplantasyon çalışmasında bileşik sonlanım ve win ratio yaklaşımı ile transplantasyon veri seti üzerinde tedavi ve kontrol gurubu olmak üzere iki grup ve üç bileşik sonlanım olarak hem win ratio hem de hazard ratio sonuçlarını paylaşmışlardır (Fergusson vd., 2018). Çalışmamızda, Kalp Yetmezliği sebebi ile sol ventrikül destek cihazı takılan 74 ($n_1=n_2=37$) hasta alınmıştır. Bu hastalar, Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR) değerlerine göre 2.5 üstü ve 2.5 ve altı olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmalarda genellikle win ratio yaklaşımı tedavi ve kontrol grupları arasında tedavi etkinliğini belirlemek için kullanılırken bizim çalışmamızda aynı

tedavinin PVR değerlerine göre ayrılan gruplarından hangisinde etkili olduğu belirlenmesi için kullanılmıştır. Çalışmamızda veri seti iki bileşik sonlanım noktası, üç bileşik sonlanım noktası ve dört bileşik sonlanım noktası alınarak hazırlanmış ve Win ratio ve Hazard ratio sonuçları verilmiştir. Yapılan simülasyon sonuçları ile benzer olarak iki bileşik sonlanım noktası alınarak önem sırasına göre değerlendirilen win ratio değeri en yüksek değeri alırken  ve dört bileşik sonlanım noktası alınarak hesaplanan ve önem sırasına göre değerlendirilen win ratio değerleri daha düşük bulunmuştur. İki bileşik sonlanım noktası alınarak yapılan sonuçlarda alınan sonlanım noktalarına bağlı olarak win ratio değeri 1.66 ($WR > 1.00$, 2.5 st grubun 2.5 ve altı gruba göre tedavisi daha etkili) bulunmasına rağmen güven aralığı sınırları 1'i kapsadığı için sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Hazard ratio değeri de win ratio ile benzer yorumda olacak şekilde 2.5 ve altı grubun 2.5 üstü grubuna göre daha riskli olduğu bulunmuş ancak güven aralığı sınırları 1'i kapsamıştır. Üç bileşik sonlanım noktası ve dört bileşik sonlanım noktası içeren sonuçlarda ise $WR = 1.35$ ($WR > 1.00$, 2.5 st grubun 2.5 ve altı gruba göre tedavisi daha etkili) bulunmuş olmasına rağmen güven aralığı sınırları 1'i kapsadığı için anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda üç grup ve iki sonlanım noktası içeren gerçek veri seti sonuçlarında ise yine önem sırası dikkate alınarak hesaplanan win ratio değeri 1'in altında kalmış yani PAB değeri düşük olan grup PAB değeri orta ve yüksek olan iki gruba göre tedavi açısından daha etkili bulunmamıştır ($WR = 0.25$). Bileşik sonlanım noktası içeren üç grup çalışmalarında teorik gösterim (Bebu & Lachin, 2016) dışında gerçek veri seti ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Klinik denemelerde büyük önem taşıyan bileşik sonlanım noktası analizlerinde geleneksel analizler yerine önem sırasını dikkate alan Win ratio analizi farklı koşullar altında değerlendirilmiştir. Türetilmiş veri seti ile elde edilen simülasyon sonuçları incelendiğinde Win ratio için hesaplanan p değerleri küçük örnek genişliklerinde tutarlı sonuçlar vermediği gözlenmiştir. Aynı zamanda küçük örnek genişliklerinde elde edilen win ratio değerleri büyük örnek genişliklerinde elde edilen win ratio değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Win ratio yaklaşımı bu sonuçlara dayalı olarak gözlenme oranlarından ve bileşik sonlanım noktası sayılarından da etkilenmiştir. Bileşik sonlanım noktası sayısı arttıkça win ratio değerleri düşmüştür. Benzer şekilde olayın gerçekleşme oranları düştükçe win ratio değerlerinde de düşüş gözlenmiştir.

Gerçek veri seti ile elde edilen sonuçlarda iki grup ve iki, üç ve dört bileşik sonlanım noktası analizlerinde win ratio sonuçları 1'in üzerinde elde edilmiş ancak güven aralığı sınırları 1'i kapsadığı için anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, Bileşik sonlanım noktası içeren çalışmalarda geleneksel analizler yerine Win ratio yaklaşımının kullanılmasının çalışmayı daha anlamlı hale getireceği, küçük örnekler için win ratio ve p değerlerinin hesaplanması üzerine daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğu ve üç grup için bileşik sonlanım noktası analizlerinin geliştirilmesi win ratio yaklaşımının Yaşam Analizleri'nde kullanılabilirliğini artırabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abdalla, S., Montez-Rath, M. E., Parfrey, P. S. ve Chertow, G. M. (2016). The win ratio approach to analyzing composite outcomes: An application to the EVOLVE trial. *Contemporary Clinical Trials*, 48, 119-124. doi:10.1016/j.cct.2016.04.001
- Ari, A. & Önder, H. (2013). Regression models used for different data structures. *anadolu journal of agricultural sciences*, 28(3), 168-174. doi:10.7161/anajas.2013.28.3.168
- Bebu, I. & Lachin, J. M. (2016). Large sample inference for a win ratio analysis of a composite outcome based on prioritized components. *Biostatistics*, 17(1), 178-187. doi:10.1093/biostatistics/kxv032
- Broström, G., & Jin, J. (2020). Package 'eha'. Event history analysis Published on CRAN.
- Buyse, M. (2010). Generalized pairwise comparisons of prioritized outcomes in the two-sample problem. *Statistics in Medicine*, 29(30), 3245-3257. doi:10.1002/sim.3923
- Charan, R. (2020, 23 Temmuz). The Cox Proportional Hazards Model. *Medium*. 22 Ekim 2020 tarihinde <https://towardsdatascience.com/the-cox-proportional-hazards-model-35e60e554d8f> adresinden erişildi.
- Dong, G., Hoaglin, D. C., Qiu, J., Matsouaka, R. A., Chang, Y.-W., Wang, J. ve Vandemeulebroecke, M. (2020). The Win Ratio: On Interpretation and Handling of Ties. *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 12(1), 99-106. doi:10.1080/19466315.2019.1575279
- Dong, G., Li, D., Ballerstedt, S. ve Vandemeulebroecke, M. (2016). A generalized analytic solution to the win ratio to analyze a composite endpoint considering the clinical importance order among components: A generalized analytic solution to the win ratio. *Pharmaceutical Statistics*, 15(5), 430-437. doi:10.1002/pst.1763
- Dong, G., Qiu, J., Wang, D. ve Vandemeulebroecke, M. (2018). The stratified win ratio. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 28(4), 778-796. doi:10.1080/10543406.2017.1397007
- Duc, A. N. ve Wolbers, M. (2017). Weighted analysis of composite endpoints with simultaneous inference for flexible weight constraints: A. N. DUC AND M. WOLBERS. *Statistics in Medicine*, 36(3), 442-454. doi:10.1002/sim.7147
- Fergusson, N. A. (2017). *Alternative Endpoints and Analysis Techniques in Kidney Transplant Trials* (Doctoral dissertation, Université d'Ottawa/University of Ottawa).
- Fergusson, N. A., Ramsay, T., Chassé, M., English, S. W. ve Knoll, G. A. (2018). The win ratio approach did not alter study conclusions and may mitigate concerns regarding unequal composite end points in kidney transplant trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 98, 9-15. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.02.001
- International conference on harmonisation; guidance on statistical principles for clinical trials; availability—FDA. Notice. (1998). *Federal Register*, 63(179), 49583-49598.

KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM EDİYOR)

- İnceoğlu, F. (2013). *Sağkalım analiz yöntemleri ve karaciğer nakli verileri ile bir uygulama* (Master's thesis, İnönü Üniversitesi).
- Karasoy, D. (2008). Cox regresyon modeli ve akciğer kanseri verileri ile bir uygulama. *İstatistikçiler Dergisi: İstatistik ve Aktüerya*, 1(1), 16-23.
- Kurt, İ. (2008) Bayesgil yaşam analizi ve cox regresyon yaşam analizi'nin türetilmiş ve gerçek veri setlerinde uygulanması, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir
- Luo, X., Qiu, J., Bai, S. ve Tian, H. (2017). Weighted win loss approach for analyzing prioritized outcomes: X. LUO *et al. Statistics in Medicine*, 36(15), 2452-2465. doi:10.1002/sim.7284
- Mao, L. (2019). On the alternative hypotheses for the win ratio. *Biometrics*, 75(1), 347-351. doi:10.1111/biom.12954
- Moser, B. K. & McCann, M. H. (2008). Reformulating the hazard ratio to enhance communication with clinical investigators. *Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials*, 5(3), 248-252. doi:10.1177/1740774508091452
- Oakes, D. (2016). On the win-ratio statistic in clinical trials with multiple types of event. *Biometrika*, 103(3), 742-745. doi:10.1093/biomet/asw026
- Özdamar, K. (2015). *SPSS ile biyoistatistik*, Nisan Kitabevi.
- Pocock, S. J., Ariti, C. A., Collier, T. J. ve Wang, D. (2012). The win ratio: A new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *European Heart Journal*, 33(2), 176-182. doi:10.1093/eurheartj/ehr352
- Rauch, G., Schüller, S. ve Kieser, M. (2017). *Planning and Analyzing Clinical Trials with Composite Endpoints*. Springer Series in Pharmaceutical Statistics. Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-73770-6
- R Core Team (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Stasinopoulos, M., Rigby, R., ... & Stadlmann, S. (2020). Package 'gamlss.dist'. Distributions for Generalized Additive Models for Location Scale and Shape Published on CRAN.
- Therneau, T. M., & Lumley, T. (2020). Package 'survival'. Survival analysis Published on CRAN.
- Titck—Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (t.y.). 21 Ekim 2020 tarihinde <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2150>.
- Wang, H., Peng, J., Zheng, J. Z., Wang, B., Lu, X., Chen, C., ... Feng, C. (2017). Win Ratio -An Intuitive and Easy-To-Interpret Composite Outcome in Medical Studies. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 29(1), 55-60. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.217011

KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM EDİYOR)

Wu, L. ve Cook, R. J. (2012). Misspecification of Cox regression models with composite endpoints. *Statistics in Medicine*, 31(28), 3545-3562. doi:10.1002/sim.5436

Zhang, J., Quan, H., Ng, J., & Stepanavage, M. E. (1997). Some statistical methods for multiple endpoints in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 18(3), 204-221.

EK-1 Etik Kurul Onam Belgesi

Sayı : E-25403353-050.99-107162

Tarih : 04.11.2020



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BAŞKANLIĞI

Prof.Dr.Varol ŞAHİNTÜRK
(Başkan)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD

Prof.Dr.Hava ÜSKÜDAR TEKE
(Başkan Yardımcısı)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD / Hematoloji BD

Doç.Dr.Ferdi KÖŞGER
(Raportör)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Ruhsal Sağlık ve Hastalıkları AD

Prof.Dr.Ömür ŞAYLIGİL
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD

Prof.Dr.Setenay DİNÇER ÖNER
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD

Prof.Dr.Batu Can YAMAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi AD

Prof.Dr.Merih ÖZGEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD

Prof.Dr.Özlem ÖRSAL
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Halk Sağlığı Hemşireliği AD

Doç.Dr.Suzan ŞAYLISOY
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Radyoloji AD

Doç.Dr.Lutfiye DEMİR
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hast. AD / Tıbbi Onkoloji BD

Doç.Dr.Gökür YORULMAZ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD / Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları BD

Doç.Dr.Melih VELİPAŞAOĞLU
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Doç.Dr.Zeren BARIŞ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD /
Çocuk Gastroenterolojisi BD

**Dr.Öğr.Üy.Mustafa Değer
BİLGEÇ**
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

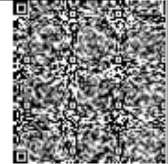
Av. Önder CAN
Avukat

Etik Kurul Sekreterliği
Ayvın SERTTAŞ
Ahi ÇEVREZALIDIR

Tel: 0 382 254 03 35 33 elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : f6649dfb-53a4-4c59-9771-92caf84d2ace

KARAR FORMU

Başvuru Tarihi: 06.10.2020	Çalışmanın Başlığı: "Klinik Çalışmalarda Bileşik Sonlanım Noktası Analizi İçin Önerilen Win Ratio Yaklaşımının Farklı Koşullar Altında Değerlendirilmesi" Çalışmacılar: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı - Prof.Dr.K.Setenay ÖNER (Doktora Tez Sahibi), Tuğçe ŞENÇELİKEL (Doktora Tez Öğrencisi)
Çalışmanın değerlendirildiği ilk toplantı tarihi: 16.10.2020	Sonuç: 1. Kişisel sağlık verileri kimliği belirli veya belirlenebilir gerçek kişiye ilişkin her türlü sağlık bilgisi olduğundan, kişisel sağlık verilerinin işlenmesi ile ilgili olarak ilgili mevzuat hükümleri dikkate alınmalı, verilerin yetkisiz kişilerin eline geçmesi önlenmelidir. Araştırmacıların kurulumuza taahhütnamelemlerle iletmis oldukları sorumlulukları yerine getirmeleri beklenmektedir. 2. Kurum izinlerinin alınması araştırmacıların sorumluluğunda olup, ilgili kurumdan alınan izin yazılarının kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.
Karar Tarihi: 16.10.2020 Karar No: 16	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.K.Setenay ÖNER'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Klinik Çalışmalarda Bileşik Sonlanım Noktası Analizi İçin Önerilen Win Ratio Yaklaşımının Farklı Koşullar Altında Değerlendirilmesi" başlıklı araştırma/çalışma gereç, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmann/çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacılara başarılar dileriz.



Ek-2 İki Grup için Örnek Gerçek Veri Seti

Hasta Sayısı	PVR	PVR_Grup	Burun Kanaması Gerçekleşme Durumu	Burun Kanaması Gerçekleşenlerde Gün	Tromboz Gerçekleşme Durumu	Tromboz Gerçekleşenlerde Gün	Drivline Gerçekleşme Durumu	Drivline Gerçekleşenlerde Gün	Ölüm Gerçekleşme Durumu	Ölüm Zamanı
1	1,9	2	0	2826	0	2826	0	2826	1	363
2	2,64	1	1	730	0	2825	0	2825	0	2825
3	4,5	1	0	2775	0	2775	1	205	0	2775
4	2,15	2	0	2770	0	2770	0	2770	1	43
5	8,79	1	0	2769	0	2769	0	2769	1	407
6	2	2	0	2636	0	2636	0	2636	1	7
7	2,83	1	0	2448	0	2448	0	2448	0	2448
8	4,55	1	0	2372	0	2372	0	2372	1	4
9	1,3	2	0	2345	0	2345	0	2345	0	2345
10	0,88	2	1	802	1	576	1	643	0	2289
11	1,53	2	0	2184	1	1360	1	75	0	2184
12	1,65	2	0	2168	0	2168	1	198	0	2168
13	7,1	1	0	2161	1	285	0	2161	0	2161
14	2,2	2	0	2142	0	2142	0	2142	0	2142
15	2,9	1	0	2131	1	208	0	2131	1	211
16	3,2	1	1	529	0	2071	1	21	0	2071
17	8,07	1	0	2064	1	1	1	668	1	671
18	2,3	2	0	2049	0	2049	1	190	1	329
19	3,2	1	0	2036	0	2036	0	2036	0	2036
20	3,5	1	0	2021	0	2021	1	101	0	2021
21	3,2	1	0	1993	1	830	1	341	0	1993
22	0,54	2	0	1956	0	1956	0	1956	1	12
23	2,38	2	0	1855	0	1855	0	1855	1	58

Olay Gerçekleşme Durumu 0: Olay görülmedi;1: Olay görüldü
PVR_Grup 1: PVR değeri 2.5 üzeri; PVR_Grup 2: PVR değeri 2.5 ve altı

ÖZGEÇMİŞ



Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Tuğçe ŞENÇELİKEL

Doğum Tarihi ve yeri: 06.11.1989, İzmir

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim Adresi: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyoistatistik

A.D., Bağlıca Kampüsü, ANKARA

Elektronik Posta: sencelikel@yandex.com

Eğitim Durumu

İlköğretim

Mezun Olunan Öğretim Kurumu Ertuğrul Gazi İlköğretim Okulu

Tarih 1997-2002

Lise

Mezun Olunan Öğretim Kurumu Cengiz Topel Süper Lisesi

Tarih 2003-2006

Lisans

Mezun Olunan Öğretim Kurumu Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tarih 2008-2012

Mezun Olunan Program İstatistik

Yüksek Lisans

Mezun Olunan Öğretim Kurumu Öğretim Kurumu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi/
Sağ.Bil.Enst.

Tarih 2013- 2015

Program Biyoistatistik

Tez Konusu Türkiye’de 2007-2014 Yılları Arasında Farklı Yaşam

Tablosu Yöntemleri Kullanılarak Yaşam Ümidinin Değerlendirilmesi

Doktora

Mezun Olunan Öğretim Kurumu Öğretim Kurumu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi/
Sağ.Bil.Enst.

Tarih 2015- 2020

Program Biyoistatistik

Tez Konusu Klinik Çalışmalarda Bileşik Sonlanım Noktası Analizi İçin Önerilen Win
Ratio Yaklaşımının Farklı Koşullar Altında Değerlendirilmesi

Yabancı Dil:

YDS – 61,25, YÖK Dil – 81,25

Mesleki Deneyim:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Gönüllü Araştırmacı 2014- 2015

Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Uzman 2015- Devam

Uluslararası Yayınlar

Findik, M., Kayıpmaz, A. E., Kavalci, C., Sencilikel, T., Muratoglu, M., Akcebe, A., Kavalci, G. (2020). Why USB-endoscope laryngoscopy is as effective as video laryngoscopy. *Clinical and Investigative Medicine*, 43(2), E55-59. doi:10.25011/cim.v43i2.33956

Yıldırım, R. V. & Şençelikel, T. (2019). Evaluation of the Intercultural Sensitivity and Empathy Quotient Scale Scores of Term 1 and 2 Students of Baskent University Faculty of Medicine and Dentistry. *Turkish Journal of Bioethics*, 6(4), 131-142. doi:10.5505/tjob.2020.63325

Albayati, A., Ozkan, B., Atilgan, A. O., Sencilikel, T., Uysal, C. A. ve Ertas, N. M. (2020). Does methylene blue increases capsular contracture in immediate breast reconstruction with silicone implant? An experimental study. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 1-10. doi:10.1080/2000656X.2020.1828901

Öktem, H , Pelin, C , Kürkcüoğlu, A , İzci, M , Şençelikel, T . (2019). Evaluation of posture and flexibility in ballet dancers . *Anatomy* , 13 (2) , 71-79 .

Öktem, H., Şençelikel T., Akçiçek, E., Penekli, U. S., Sungur, S., Tanrıyakul, B., & Ulusoy, B. N. (2019). Contribution of 3D modeling to anatomy education: a pilot study. *Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy*, 13(2).

Oktem H, Tuncer N, Şençelikel T, Bağcı Z. Sella turcica variations in lateral cephalometric radiographs and their association with malocclusions. *Anatomy*, 2018; 12(1):13-19. (EBSCO Academic Search Complete)

Helvacıoğlu F, Kandemir E, Karabacak B, Karatas İ, PEcen A, Ercan İ, Sencilikel T, Dagdeviren A; Effect of Creatine on Rat Sciatic Nerve Injury: A comparative Ultrastructural Study: *Turk Neurosurg*, 2016,1.

Pelin C, Öktem H, Kürkcüoğlu A, Şençelikel T.; Body Mass Estimation in Young Adults: A preliminary Study. : *An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy*, 2016, 10:147.

Budak S, Karakece E, Budak G, Aydemir H, Kumsar S, Kose O, Sencilikel T, Ciftci H, Sağlam H, Adsan O.; Detection Of Fluoroquinolone-Resistant Bacteria Prior To Transrectalprostate Biopsy: Analysis Of Stool Samples Facilitates Targeted Prophylaxis: *Acta Medica*, 2015, 31:275-279

Ulusal Yayınlar

Aydın L, Ögüş E, Şençelikel T, Aylı B, Çubukçuoğlu N, Dellaloğlu Z, Güler N, Tunçerzer A. Tıp Fakültesi Eğitiminin Öğrencilerin Yaşam Kalitesi Algısı Üzerine Etkisi: Başkent Üniversitesi Örneği. Baskent University Journal of Education Vol 5 No 2 2018.

Şençelikel T, Öner S. Türkiye 2007-2014 Yılları Arası Yaşam Ümidinin Farklı Yaşam Tabloları İle Değerlendirilmesi. Osmangazi Tıp Dergisi, 2017.

Bildiriler

Zengin HY, Şençelikel T, Ögüş E. 2×2 Boyutlu Simetrik Dengesiz Tasarımlarda Değerlendiriciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi. XXI. Ulusal ve IV. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi 26/10/2019 - 29/10/2019

Tunçer Nİ, Öktem H, Pamukçu H, Şençelikel T. Evaluation Of The Relationship Between Sagittal Skeletal Malocclusions, Sella Turcica Dimensions And Morphological Variations. 94th European Orthodontic Society Congress: Edinburgh; 17/06/2018 - 21/06/2018

Öktem H, Tuncer Nİ, Şençelikel T, Bağcı Zİ, Cesaretli S, Arslan A, Gürsel IT, Değirmenci B. Lateral Sefalometrik Radyografilerde Sella Turcica Varyasyonları ve Bu Varyasyonların Kapanış Bozuklukları ile İlişkisi. Anatomi Kış Günleri: ; 25/01/2018 - 28/01/2018

Şençelikel T, Zengin HY, Ögüş E, Öner KS. Kategori Sayısı İki'den Fazla Olan Bağımsız Değişkenlerde Johnson-Neyman Prosedürü. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi 25/10/2017 - 28/10/2017

Şençelikel T, Öner KS. Türkiye'de 2002-2016 Yılları Arasında Gerçekleşen Kadın İntiharlarının Değerlendirilmesi. I. Uluslararası Kadın Araştırmaları Sempozyumu, Eskişehir, 13-14 Ekim 2017

Aydın L, Şençelikel T.:Determining the Opinions of Başkent University Health Sciences Faculty Students on the Course and Education of Physiology. 43rd National Physiology Congress; 07/09/2017-10/09/2017

Şençelikel T, Zengin Y, Ögüş E.: Veri Setinde Eksik Gözlem Olması Durumunda Goodman-Kruskal Gamma, Gwet Ac² ve Krippendorff Alfa Uyum Ölçütlerinin Karşılaştırılması: Bir simülasyon Çalışması. 18. Ulusal ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi; 26/10/2016-29/10/2016

Şençelikel T, Ögüş E CHAID Analizi ve Sağlık Alanında Bir Uygulama. 18. Ulusal ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi; 26/10/2016-29/10/2016

Ögüş E, Zengin Y, Şençelikel T, Akpınar D, Sonsayar D, Yıldız O, Aplan B.: Klinik Denemelerde Yanlılık Kavramı ve Önleme Yöntemleri. 18. Ulusal ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi; 26/10/2016-29/10/2016

Pelin C, Öktem H, Kürkcüoğlu A, Şençelikel T.; Body Mass Estimation in Young Adults: A preliminary Study. 17. Ulusal Anatomi Kongresi: Eskişehir; 5/09/2016-9/09/2016

Bilimsel Etkinlikler

1. Uluslararası – 5. Ulusal Ebelik Öğrenci Kongresi – Nisan 2014
'Eskişehir'de Yaşayan 15-49 Yaş arasındaki Kadınların Acil Kontrasepsiyon ile İlgili Bilgi Düzeyi ve Tutumları'
2. Afyon Kocatepe Üniversitesi 7. İstatistik Kolokyumu – Mayıs 2010
'Ekonomik Faaliyetlerin Sınıflandırılması'

Kurumsal Eğitim Yönetimi ve Planlama Sistemi (KEYPS) Online Soru Havuzu Oluşturma ve Sınav Sorusu Hazırlama Eğitimi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı Öğr. Gör. Serdar Gürel, 2017

Statistical Methods for Meta-Analysis- Ege Üniversitesi- 25-26 Mayıs 2015.

Bilgisayar Uygulamalı Yapısal Eşitlik Modellemesi – Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR, 18-20 Şubat 2015.

Generalized Linear Mixed Models With Applications in Medicine- Ege Üniversitesi- 26-27 Mayıs 2014.

Bilgisayar Uygulamalı Yapısal Eşitlik Modelleri (SEM) – Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR, 26-28 Ağustos 2014.

