T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

KLİNİK ARAŞTIRMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DEĞİŞİK YAKLAŞIMLARLA ELDE EDİLEN SONUÇLARDA FARK ÜRETEN NEDENLERİN MODELLENMESİ

EMİN MEHMET YUSUF

DANIŞMAN
PROFESÖR DOKTOR İLHAN ONARAN

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM PROGRAMI

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Emin Mehmet Yusuf

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez hocalarım Prof. Dr. İlhan Onaran ve Prof. Dr. Mustafa Şükrü Şenocak'a ve Bölüm Başkanım Prof. Dr. Abdülbari Bener'e ilgileri, destekleri ve fikirleriyle sağladıkları yardımlar için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİİ
ÖZET ..... XİV
ABSTRACT XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Klinik çalışma öncelikleri ve çözümlenecek veri kümesi seçimi 4
2.2. Yapılan karşılaştırmanın meta yapısı ve çözümlenecek veri kümesi seçimi 5
2.3. Yanlılıktan kaçınmak ve çözümlenecek veri kümesi seçimi 6
2.4. Klinik araştırma sırasındaki olayların veri kümelerine etkileri 6
3. GEREÇ VE YÖNTEM 8
3.1. Kullanılan simülasyon modeli 8
3.1.1. Modelden beklentiler 8
3.1.2. Değerlendirilen simülasyon seçenekleri 10
3.1.3. Kullanılan simülasyon modelinin tarifi 11
3.1.4. Genel bir tarif ve girdilerin açıklaması 12
3.1.5. Diğer genel unsurlar 14
3.1.6. Modeldeki sekmelerin (sayfaların) tarifi 15
3.1.6.1. Simülasyon – Sayfa 1: Veri 16
3.1.6.2. Simülasyon – Sayfa 2: Hesaplar 19
3.1.6.3. Simülasyon – Sayfa 3: Tablolar 19
3.1.6.4. Simülasyon – Sayfa 4: Grafikler 21
3.1.6.5. Simülasyon – Sayfa 5: Plan 24
3.1.6.6. Simülasyon – Sayfa 6: SPSS 25
3.1.6.7. Simülasyon – Sayfa 7: Özet sonuç 28

3.1.6.8. Simülasyon – Sayfa 8: Acikla 29
4. BULGULAR 30
4.1. Kullanılan ana değişkenler 30
4.1.1. Üretilen diğer değişkenler 31
4.2. Kullanılan simülasyon planı (meta-senaryosu) 32
4.3. Plan çerçevesinde incelenen veri kümeleri 32
4.4. Çözümleme planı 32
4.5. Veri kümelerinin incelenmesi 33
4.5.1. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi 33
4.5.1.1. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi örneklem büyüklüğü 36
4.5.1.2. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi. 36
4.5.1.3. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi çok değişkenli uç değer (outlier) incelenmesi 37
4.5.1.4. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi binary lojistik çözümlemesi 39
4.5.2. Plan 31 Tüm veri kümesi 47
4.5.2.1. Plan 31 Tüm veri kümesi örneklem büyüklüğü 50
4.5.2.2. Plan 31 Tüm veri kümesi değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi. 50
4.5.2.3. Plan 31 Tüm veri kümesi çok değişkenli uç değer (outlier) incelenmesi 51
4.5.2.4. Plan 31 Tüm Veri veri kümesi binary lojistik çözümlemesi 53
4.5.3. Çözümlenen başka senaryolar 63
4.5.3.1. Generalized Linear Models - Binary Logistic - Robust Estimator 63
4.5.3.2. Bootstrapped Binary Logistic Regression 64
5. TARTIŞMA 66
5.1. Giriş 66
5.2. Değişkenlerin seçimi 67
5.3. Çözümleme ve yorum 68
5.4. Sonuç 73
HAM VERİLER 74
FORMLAR 90
ETİK KURUL KARARI 91
PATENT HAKKI İZNİ 92

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....93
ÖZGEÇMİŞ.....94
KAYNAKLAR.....96

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 0-1: Klasifikasyon tablosu Plan 31 DD kesim noktası 0,5 xiv
Tablo 0-1: Classification Table Plan 31 DD cut value 0.5 xv
Tablo 3-1: Excel uygulamasında kullanılan arka plan renk kodları 14
Tablo 3-2: Aktarım var yok (akt_v_y) kolon bilgisi..... 16
Tablo 3-3: Örnek AT grubu özet tablosu..... 19
Tablo 3-4: Her grubun p değerinin seçilen α değerinden küçük olduğu durumlar tablosu. 20
Tablo 3-5: Grupların anlamlılıklarını birlikte değerlendiren tablo 20
Tablo 3-6: Veri sayıları..... 21
Tablo 4-1: Plan 31 için kullanılan klinik araştırma senaryolarının şeması..... 32
Tablo 4-2: Plan 31 DD bağımsız değişkenlerin dağılımı 35
Tablo 4-3: Plan 31 DD bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı..... 35
Tablo 4-4: Plan 31 DD değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi 36
Tablo 4-5: Plan 31 DD – Mahalanobis ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı 38
Tablo 4-6 Plan 31 DD – ZRESID ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı 39
Tablo 4-7: Plan 31 DD - Modelin Omnibus testi..... 40
Tablo 4-8: Plan 31 DD - Modelin özeti 40
Tablo 4-9: Plan 31 DD - Hosmer – Lemeshow testi..... 40
Tablo 4-10: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu..... 41
Tablo 4-11: Plan 31 DD - Değişkenlerin modele etkileri..... 41
Tablo 4-12: Plan 31 DD - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü..... 42
Tablo 4-13: Plan 31 DD - Modelin Omnibus testi..... 43
Tablo 4-14: Plan 31 DD - Modelin özeti 43
Tablo 4-15: Plan 31 DD - Hosmer – Lemeshow testi..... 44
Tablo 4-16: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile Plan 31 DD klasifikasyon tablosu..... 44
Tablo 4-17: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile Plan 31 DD klasifikasyon tablosu.... 45
Tablo 4-18: Plan 31 DD - Değişkenlerin modele etkileri..... 46
Tablo 4-19: Plan 31 DD - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü..... 46
Tablo 4-20: Plan 31 TV - bağımsız değişkenlerin dağılımı..... 49

Tablo 4-21: Plan 31 TV - bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı 49
Tablo 4-22: Plan 31 TV - değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi 50
Tablo 4-23: Plan 31 TV – Mahalanobis ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı 52
Tablo 4-24: Plan 31 TV – ZRESID ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı 53
Tablo 4-25: Plan 31 TV - Modelin Omnibus testi 54
Tablo 4-26: Plan 31 TV - Modelin özeti 54
Tablo 4-27: Plan 31 TV - Hosmer – Lemeshow testi 54
Tablo 4-28: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu 55
Tablo 4-29: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile Plan 31 TV klasifikasyon tablosu 56
Tablo 4-30: Plan 31 TV - Değişkenlerin modele etkileri 58
Tablo 4-31: Plan 31 TV - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü 59
Tablo 4-32: Plan 31 TV - Modelin Omnibus testi 60
Tablo 4-33: Plan 31 TV - Modelin özeti 60
Tablo 4-34: Plan 31 TV - Hosmer – Lemeshow testi 60
Tablo 4-35: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu 61
Tablo 4-36: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile klasifikasyon tablosu 61
Tablo 4-37: Plan 31 TV - Değişkenlerin modele etkileri 61
Tablo 4-38: Plan 31 TV - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü 62
Tablo 4-39: Plan 31 TV - Saklanan Predicted Category değişkeni ile gözlenen Herhangi Dönüşüm karşılaştırması 63
Tablo 4-40: Plan 31 TV - Klasifikasyon tablosu (hesaplanmış) 64
Tablo 4-41: Plan 31 TV – Kesim noktası 0,175 ile klasifikasyon tablosu 65
Tablo 5-1: Bağımlı değişken “Herhangi Dönüşüm” dağılımı 67
Tablo 5-2: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu 68
Tablo 5-3: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu 70
Tablo 5-4: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile klasifikasyon tablosu 71
Tablo 5-5: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile klasifikasyon tablosu 72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: Modelin girdileri ve girilme biçimi 12
Şekil 3-2: Excel uygulamasında kullanılan simülasyon planı (meta-senaryo) 14
Şekil 3-3: Veri sekmesinin kısmi görüntüsü 18
Şekil 3-4: Odds oranları ve p değerlerinin grafikleri (Simülasyon - Örnek) 21
Şekil 3-5: Aktarımlar ve kayıpların grafikleri (Simülasyon – Örnek) 22
Şekil 3-6: Odds oranları dağılım grafikleri (Simülasyon – Örnek) 23
Şekil 3-7: Plan sayfası giriş özellikleri 24
Şekil 3-8: Ozet_Sonuc sekmesinin kısmi görüntüsü 28
Şekil 3-9: Acikla sekmesinin kısmi görüntüsü 29
Şekil 3-10: Acikla sekmesinin kısmi görüntüsü - Büyütülmüş 29
Şekil 4-1: Grupların anlamlılıklarını birlikte değerlendiren tablo. 30
Şekil 4-2: Plan 31 DD Aktarımlar 33
Şekil 4-3: Plan 31 DD Kayıplar 34
Şekil 4-4: Plan 31 DD Ölümler 34
Şekil 4-5: Plan 31 DD bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı 35
Şekil 4-6: Plan 31 DD - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar 41
Şekil 4-7: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 44
Şekil 4-8: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 45
Şekil 4-9: Plan 31 DD - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar 46
Şekil 4-10: Plan 31 TV - Aktarımlar 47
Şekil 4-11: Plan 31 TV - Kayıplar 48
Şekil 4-12: Plan 31 TV- Ölümler 48
Şekil 4-13: Plan 31 TV - bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı 49
Şekil 4-14: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 56
Şekil 4-15: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 57
Şekil 4-16: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,5 58
Şekil 4-17: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,175 ... 59

Şekil 4-18: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,5 62
Şekil 4-19: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,175 ... 62
Şekil 5-1: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 69
Şekil 5-2: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar 70
Şekil 5-3: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 71
Şekil 5-4: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 72
Şekil 5-5: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) 73

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PP: Per protokol. Yalnızca protokole tümüyle uyan gönüllüler kümesi.

ITT: Intention to treat. Bir gruba (1 veya 2) atanan tüm gönüllüler.

AT: As treated. Çalışma bittiği sırada, gönüllünün içinde bulunduğu grup.

İKU: İyi klinik uygulamalar. Klinik araştırmaları yöneten kurallar topluluğu.

FDA: U.S. Food and Drug Administration. Amerika Birleşik Devletlerinin ilaç araştırmalarında yetkili otoritesi.

EMA: European Medicines Agency. Avrupa Topluluğunun ilaç araştırmalarında yetkili otoritesi.

VBA : Visual Basic for Applications. Excel'de de kullanılan, uygulamalar için görsel Basic yazılım dili.

ÖZET

Yusuf, E.M. (2019). Klinik araştırmaların değerlendirilmesinde değişik yaklaşımlarla elde edilen sonuçlarda fark üreten nedenlerin modellenmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoistatistik ABD. Yüksek Lisans/Doktora Tezi. İstanbul.

Anahtar Kelimeler: klinik araştırma, veri kümeleri, anlamlılık

Klinik araştırmalarda, çözümlemede kullanılan veri kümesi ile sonucun anlamlılığı arasında gösterilebilir bir bağıntı olabilir. Böyle bir bağıntı, daha önce işaret edilmemiş bir yanlılığa (bias) dikkat çekiyor olabilir. Bu tez çalışması, çözümlemede kullanılan veri kümesi değiştirildiğinde anlamlılığın değiştiği klinik araştırmaların kestirilmesini hedeflemektedir.

Bir klinik araştırma simülasyonu tasarlanarak, çeşitli senaryolar için veri üretilmiştir. Üretilen veride iki kollu paralel, prospektif bir araştırmada Grup 1 ile Grup 2 arasındaki sonlanım noktası (Ölüm) arasındaki anlamlı farka odaklanılmıştır. Bu toplam verinin içinden per protokol (PP), intention to treat (ITT) ve as treated (AT) veri kümelerinin anlamlılıkları ayrı ayrı incelenmiştir.

Araştırılan farklı simülasyon planlarından en geniş olanı (Plan 31) kullanılmıştır. Bu planda 53.000 klinik araştırma simülasyon sonucu bulunmaktadır.

Çözümlemede binary lojistik çözümleme kullanılmıştır.

Bağımsız değişkenler gruplar arası aktarımlar (Aktarım 1=>2 ve Aktarım 2 =>1), kayıplar (Kayıp Grup 1 ve Kayıp Grup 2), ve ölümlerdir (Ölüm Grup 1 ve Ölüm Grup 2).

Bu modelde bağımlı değişken (Herhangi Dönüşüm) çok dengesiz dağıldığında kestirim gücü özellikle bağımlı değişkenin referans değil de yanıt (response) değeri için zayıf olduğundan, ayrıca bir dengeli küme üretilerek çözümleme hem bu dengeli kümede (Plan 31 DD) hem de tüm kümede (Plan 31 TV) yapılmıştır.

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	4864	2773	63,7
		Var	783	6958	89,9
	Overall Percentage				76,9

a. The cut value is ,500

Tablo 0-1: Klasifikasyon tablosu Plan 31 DD kesim noktası 0,5

Binary lojistik çözümlemenin, bu veri kümelerini tarif eden özellikler ile veri kümelerinin çözümlemeleri arasında fark oluşmasını kestirebilecek bir model ürettiği gösterilmiştir.

ABSTRACT

Yusuf, E.M. (2019). Modelling of factors that produce differences in the results of clinical trials using different (dataset) approaches. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Biostatistics. PhD Thesis. İstanbul.

Key Words: clinical trial, data set, meaning

This thesis study aims to estimate those clinical trials in which the meaningfulness changes with the data set analyzed, a possible previously unrecognized bias.

A clinical trial simulator is designed and data for various scenarios are produced. The focus is on the differences of meaningful endpoints (Ölüm) between intervention 1 (Grup 1) and intervention 2 (Grup 2). The difference in meaning in relation to the data set analyzed (per protocol – PP, intention to treat – ITT, as treated – AT) is of particular interest.

The largest of the simulation plans (Plan 31) considered, has been used in this thesis. This plan contains 53,000 clinical trial simulation results.

Binary logistic analysis is chosen as the analytical model.

Independent variables are cross-overs, losses, and deaths.

In this analytical model, as the dependent variable (Meaning Changed - Herhangi Dönüşüm) is distributed very unequally, the ability to estimate the response value (as opposed to the reference value) is weak. For this reason, an additional balanced data set (Plan 31 DD) is created and the analysis is performed on both this set and the total data set (Plan 31 TV).

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	4864	2773	63.7
		Var	783	6958	89.9
	Overall Percentage				76.9

a. The cut value is .500

Tablo 0-1: Classification Table Plan 31 DD cut value 0.5

Binary logistic analysis produces a model that can estimate change in meaningfulness between the data sets and the variables that define the data sets.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik araştırmalar tıp pratiğini ve topluma sunulan sağaltım ve bazen de koruyucu hekimlik hizmetlerini iyileştirmek ve geliştirmek amacıyla yapılır.

Klinik araştırma tanımı gerteği deneysel bir araştırmadır. Tanımı yapan kaynağa göre değişmekle birlikte ortak ögeleri insanlar üzerinde yapıldığı, girişimsel ve prospektif olduğudur.

Bir akademik tanım: İnsanlarda girişim(ler)in etkisini ve değerini, kontrol ile karşılaştıran prospektif bir çalışma. [1]

Bu tanımı, bu tez çalısması için, operasyonel tanım olarak kullanacağız. Bir çok, tıbbi çalışma türü vardır, bunlarn bir kısmı da analitiktir, örneğin gözlemsel çalışmalar; ama klinik araştırma veya klinik çalışma dendiğinde biz yukarıda tanımı yapılmış olan çalışma türünden söz ediyor olacağız.

Bizim mevzuatımızda da Avrupa topluluğu direktifine yakın bir tarif yer alır: [Klinik Araştırmalar] Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak, advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek, güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalardır. [2]

Bilim, ise yeni bilgi edinmeye yönelik metodolojik (yöntembilimsel) ve sistematik bir yaklaşım olarak tanımlanabilir. [3]

Oyleyse hem insanda, hem de nisbeten bilinmeyen bir girişimin etkilerini ölçmeyi hedeflediği için, bilimsel araştırmaların en zorlularından olan klinik araştırmalarda mutlaka yöntembilim ve sistem yaklaşımı beklenecektir.

Gerçekten de klinik araştırmalar, günümüzde son derece yüksek standartta ölçütlerle ve bir yüzyıldan uzun süredir geliştirilen, çok özenli ama bir o kadar da katı kurallar dizgesine uyarak yapılmaktadır.

Bu sistematik yaklaşımın, yönteme verilen önemin bir bölümü bu tez çalışmasının konusunu oluşturmaktadır.

Klinik araştırmalarda genel şablon bir girişimin (ilaç tedavisi, cerrahi girişim, bir tıbbi cihaz uygulaması, fizik tedavi, aşı, koruycu tedavi vb.) bir olayın ortaya çıkmasında (iyileşme, kötüleşme) veya önlenmesinde bir rol oynayıp oynamadığını gösterebilmek yönündedir.

Varsa, bu nedensellik ilişkisini gösterebilmek için iyi bir hareket planı (protokol), yansız örnekleme, veri kaydı ve analizi en önemli bileşenlerdendir.

Her bilim insanının ve özellikle klinik araştırma profesyonellerinin en çok özen göstermeyi seçtiği konuların başlarında yanlılığı (bias) önlemek gelir. Yanlılık klinik araştırmanın güvenilirliğini azaltır veya yokeder.

Yanlılıktan kaçınabilmek için bir çok yöntem geliştirilmiştir. Rastgele yerleştirme (Randomization) yanlılığı azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa göre yapılması işlemi. [2] Randomizasyon seçim yanlılığını (selection bias) önlemeye yarar.

Kalibrasyon belgelemesi, ölçümlerde yanlılıktan kaçınmaya yarar.

Çift kör uygulaması araştırmacıların ve gönüllülerin beklentilerinin yanlılığa yol açmasına engel olur. Bazen çözümlemeyi yapan grubun da körlendiği üç kör yöntemi de uygulanır.

Veri çözümlemesi protokolde tarif edilen yöntemle ve tarif edilen veri kümesinde uygulanır. Bu tez çalışması, bazı koşullarda, kullanılan veri kümesinin, diğer potansiyel veri kümelerinden çok farklı sonuç üretebileceğini ve böylece, belki de, bizzat kendisinin, bir yanlılık kaynağı olabileceğini düşünmeye davet etmektedir.

Klinik araştırmanın tasarımına, araştırmanın hayata geçmesi sırasında oluşan tesadüfi olaylara göre olası üç veri kümesinden biri çözümlenir.

Bunlar:

1. Per protocol (veya on treatment, adherers only)
2. Intention-to-treat (veya intent to treat)
3. As treated (at treatment, traetment received)

veri kümeleridir.

Per protokol (PP):

Yalnızca protokole tümüyle uyan gönüllüler kümesi. Bu küme kayıpları ve aktarımları (Crossover - Bir tedavi grubundaki bir gönüllünün, herhangi bir nedenle öteki tedavi grubuna geçmesi) veri kümesine almaz, değerlendirme dışı bırakır.

Intention-to-treat (ITT):

Bir gruba (1 veya 2) atanan tüm gönüllüler. Bu küme kayıpları ve aktarımları da, ilk atandığı grupta çalışmayı tamamlamış varsayarak analize dahil eder. Hatalı atamalar, yanlış verilen tedaviler, protokol uyumsuzlukları, hiç tedavi almadan çalışmadan çıkanlar bile veri kümesine, başladığı grupta, dahil edilir.

As treated (AT):

Çalışma bittiği sırada, gönüllünün içinde bulunduğu grup. AT veri kümesindekiler, başlangıçta farklı bir grupta bile olsa, bitirdiği grupta analiz edilir. Terk ve kayıplar değerlendirme dışı kalır.

Non-inferiorite ve superiorite hipotezleri ile ilgili çıkarımlar yapmak istiyorsak, hem per protocol (PP) hem de intention-to-treat (ITT) veri kümeleri geçerli olabilir. [4]

FDA non-inferiorite kılavuzuna göre ise as treated (AT) veri kümesi bu çalışmalarda tercih edilmelidir [5]. Yine de kimi yazarlar non-inferiorite çalışmalararında da hem AT hem de ITT veri kümelerinin incelenmesini savunmaktadır [6].

Böylece çeşitli çalışmalarda çeşitli veri kümelerinin geçerli olabileceğini görüyoruz. Aynı çalışma ve tek bir veriye ait olan bu farklı veri kümelerinin çözümlemesinde hangi koşullarda ne tür farklar görülebileceği, istatistik testlerden odds ratio, ki kare ve p değerlerinde fark yaratıp yaratmayacağını irdelemek bu nedenle önemlidir ve bu tezin konusudur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik çalışma öncelikleri ve çözümlenecek veri kümesi seçimi

"Klinik araştırmalar bir girişimin etkisini kontrolle karşılaştırır" önermesi genel anlamda doğru olmakla birlikte bu önermenin çok sayıda alt dalı vardır. Bu nedenle, hangi veri kümesinin çözümlenecegi dahil, klinik araştırmayla ilgili verilecek her karar, çalışmanın amacı ve dolayısıyla çalışmanın öncelikleriyle bağlantılıdır.

Örneğin şu soru mutlaka değerledirilmeli ve yanıtlanmalıdır: Bu çalışmada hangisinden kaçınmaya öncelik vermek gerekir, 1. gerçek olmayan bir sonucu yanlışlıkla kabul etmek (Tip I hata) ve etkisiz bir girişim veya ilacı etkin bir çözüm olarak sunmak; veya 2. gerçek bir tedavi etkisini bulamamak (Tip II hata), eğer başka biri günün birinde bu etkiyi bulabilirse, o zamana kadar veya sonsuza kadar toplumu bu tedaviden mahrum bırakmak.

Bilimdeki çoğu ikilem gibi bunun da genel geçer bir yanıtı yoktur. Araştırmacı, bu hataların göreli toplumsal maliyetlerini göz önünde bulundurarak vicdanının sesi ile uygun bulacağı kararı verecektir.

Genellikle, pahalı, riskli, marjinal getirisi düşük tedavilerde (yeni bir antihipertansif,) Tip I hatayı; ucuz, olumsuz etkileri olmayan, toplumun çoğunu kavrayan tedavi potansiyelli girişimlerde (sigarayı bıraktırma broşürü, grip ilacı) Tip II hatayı engellemek isteriz. Yine de bu her araştırmada ayrı ayrı değerlendirilmeli.

Bu seçimin veri kümesi seçimi ile ilgisi, veri kümeleri hakkındaki genel algı nedeniyledir. ITT veri kümesinin tanımı gereği daha mütevazi sonuçlar üretmesi, PP veri kümesinin ise daha abartılmış (matematiksel ispatı yok) istatistikler ürettiği varsayılır.

Dolayısıyla Tip I hatadan kaçınmak istenen çalışmalarda, ITT veri kümesi kullanmak daha uygun görünmektedir.

Başka bir öncelik çalışma tasarımı ile ilgilidir. Şu soru da değerlendirilmeli ve yanıtlanmalıdır. Bu çalışmada yeni bir girişimin, şu ana kadar bilinen en iyi girişimden üstün olduğunu mu (süperiorite çalışması) yoksa yeni girişimin bilinen en iyi girişimden daha kötü olmadığını mı (non-inferiorite çalışması) göstermeye çalışmalıyız.

Bu da genel geçer yanıtı olmayan bir ikilem.

Çoğunlukla üstünlüğü göstermeye çalışmak uygun gibi görünmesine rağmen, belli avantajlar taşıyan (ucuzluk, kolay kullanım, düşük yan etki vb.) girişimler, eğer bilinen diğer girişimlerden daha kötü etkinliği yoksa, tercih edilebilir. Bu koşullarda süperiorite değil non-inferiorite çalışması tercih edilebilir.

Non-inferiorite çalışmalarının tasarımı karmaşıktır ama önemli olan, eşitlik aramazlar, referans (bilinen en iyi) girişimden belirli bir marjinden (delta Δ) daha kötü olmayan etkinlik ararlar.

Bu çalışmalarda olumlu sonuç, belirlenenden daha fazla farkı *bulamamaktır*. Başka bir deyişle, bu tür çalışmalarda mütevazi istatistiksel sonuç, aslında olumlu sonuçtur, yani ITT olumlu sonuç yönünde bir yanlılığa (az da olsa) katkı verebilir. Görüldüğü gibi, ITT analiz, istatistiksel anlamlılık konusunda daha mütevazi sonuç verir gibi bir ifade bile yanlış bir genellemedir ve ne tür bir çalışma yapıldığına dikkat edilmeden inanılırsa doğrudan doğruya yanıltıcı olabilir.

Böyle bakınca, örneğin non-inferiorite çalışmalarında belki de PP veya AT veri kümelerinin karşılaştırılması tercih edilmelidir.

2.2. Yapılan karşılaştırmanın meta yapısı ve çözümlenecek veri kümesi seçimi

Karşılaştırmaların yapısı genellikle çalışmanın türü ile doğrudan ilişkilidir. Çoğunlukla paralel karşılaştırmalı çalışmalarla karşılaşacağımız için bu tezin odağı da bu tür klinik çalışmalardır. Ama bu başlıkta kastedilen "meta" yapı, çoğu zaman anlaşılacağı gibi A girişimi ile B girişimini, veya 1. grup ile 2. grubun karşılaştırılmasını ifade etmez.

Burada kastedilen, bu karşılaştırmaları hangi bağlamda yapıyoruz sorusunun yanıtıdır. Başka bir deyişle, iki tedavi yaklaşımını, anlayışını mı karşılaştırıyoruz, yoksa iki girişimin biyolojik veya mekanik etkilerini mi karşılaştırıyoruz?

Bu soru şunun için önemli: gerçek hayatta hastalar kendilerine önerilen tedaviye her zaman harfiyen uymazlar. Bunun çok ve çeşitli sebepleri olabilir. Bu sebepler girişimle alakalı veya alakasız olabilir (daha sonra bias'tan söz ederken bu ayırım önem kazanacak). Bir klinik araştırmanın geçerli bir sonuç üretebilmesi için, doğru bir modelle çalışılıyor olması gerekir. Eğer iki tedavi yaklaşımını karşılaştırmak istiyorsak, hastaların bu uyumsuzluklarının da modelin içinde olması gerekir. ITT veri kümesi bu tarife çok iyi uymaktadır. Demek ki iki tedavi yaklaşımını karşılaştırmak istiyorsak çözümlemeye alınacak en uygun veri kümesi ITT kümesidir. Daha sonraki bölümlerde bu karşılaştırma

grubundan söz ederken kısaltma olarak latince "*de facto*" etki karşılaştırması, yani pratikte gördüğümüz tür uygulamaların karşılaştırılması veya "etkinlik" karşılaştırması terimini kullanacağız.

Öteki seçeneğe bakalım: iki girişimin biyolojik veya mekanik etkinliklerini karşılaştırmak istiyoruz. İki girişimden hangisi, doğru uygulandığında daha başarılı olacaktır sorusunu yanıtlamak istiyoruz. Bu değerlendirmeyi yapmaya temel olacak çözümlemede etkiyi sulandıran her türlü etmeni devre dışı bırakmak isteriz. Başka bir deyişle protokole eksiksiz, hatasız ve başından sonuna kadar uymuş gönüllülerden elde edilen veriler, en azından kavramsal açıdan, bu çözümleme için en uygun veri kümesi gibi görünmektedir. Bu veri kümesi PP veri kümesidir. Olması gerektiği gibi uygulamaların karşılaştırılmasından söz ederken de "*de jure*", kanuni, usule uygun teriminin latincesini veya "etkililik" karşılaştırılması terimini kullanacağız.

Son olarak, alınan tedavinin etkisi nedir sorusu ile ilgileniyorsak bu kez, hangi tedavinin niyet edildiği de, hangi tedavinin kesintisiz ve eksiksiz olarak uygulandığı da bizi ilgilendirmiyor. Şimdi, gönüllü ne tedavi aldıysa, bu girişim, fiili olarak öteki girişimi alanlardan farklı bir sonuç üretti mi ile ilgileniyoruz. Bu çözümlemede kullanmayı isteyeceğimiz veri kümesi de AT olacaktır.

AT veri kümesi tanımı gereği diğer iki veri kümesinden de özellikler taşır, ikisinin de dışında özellikler de taşır.

2.3. Yanlılıktan kaçınmak ve çözümlenecek veri kümesi seçimi

Bir bilim insanının ve özellikle bir biyoistatistikçinin en çok dikkat edeceği konuların belki de başında yanlılıktan kaçınmak gelecektir. Geçerli bir kestirim elde edememenin en önemli sebeplerinden biri çeşitli yanlılık türleridir [1].

Çözümlemede kullanılan veri kümesi de, sonuca etki edebilecek unsurlar içerdiği için, yanlılığa yol açabilir ve bu açıdan da değerlendirilmelidir [7].

2.4. Klinik araştırma sırasındaki olayların veri kümelerine etkileri

Klinik araştırmaların seyri sırasında veri kümelerine etki edebilecek olaylar yaşanabilir. Örneğin bir araştırma kolundaki (örn. Grup 1) bir gönüllü aldığı tedaviden yarar görmediği zaman, protokol izin veriyorsa, öteki tedavi koluna (örn. Grup 2) alınabilir. Buna aktarım diyeceğiz eşdeğer terimler: transfer ve cross over. Aktarımlar sonucu, bir girişimin diğeri ile ITT veya AT veri kümesiyle kıyaslanması, aktarım

miktarına göre yanıltıcı olabilir. Aktarımların miktarı çözümlenen veri kümelerinin çözümleme sonuçlarına etki edebilir.

Başka bir olasılık gönüllünün çalışmadan ayrılması veya rızasını geri çekmesi. Aynı şekilde gönüllü rızasını geri çekmeden rendevularına gelmez, veya çağrılara yanıt vermez konuma geçebilir. Bunların her ikisinde de bu tez çalışması çerçevesinde kayıp diyeceğiz. Eşdeğer terimler: withdrawal, loss to follow up. Bu durum, gönüllünün içinde bulunduğu kolun zorlukları veya istenmeyen etkileri nedeniyle olabileceği gibi, tümüyle rastlantısal kişisel sebeplerden de olabilir. Eğer girişimin zorluğu, külfeti (seyahat, konaklama vb.) veya istenmeyen etkileri nedeniyle çalışmadan ayrıldıysa, bu tür gönüllüleri çözümlemeye almamak, PP veri kümesi ile yapılan çözümlemelerde bir yanlılığa yol açabilir. Özellikle kayıp oranı bir grupta ötekinden daha fazla ise bu yanlılık kavramsal olarak ta belirgin olabilir. Kayıpların miktarı çözümlenen veri kümelerinin çözümleme sonuçlarına etki edebilir.

Araştırmanın birincil sorusunu oluşturan sonlanım noktasına (bu tez çalışmasında: ölüm) ulaşmada, çalışma kolları arasında rastlantısal olarak veya girişimlerden birinin etkinliğine bağlı olarak fark varsa, bu farkın büyüklüğü de, yukarıda bahsedilenlerle etkileşebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan simülasyon modeli

Bu çalışmada öngörülen aktarımlar, kayıplar, sonlanım noktaları ile çözümlenen veri kümlerinin her biirnde elde edilecek istatistiki anlamlılıkla ilişkisini irdelemek için hipotetik senaryoları oluşturup, o koşullarda yüzlerce hatta binlerce çalışmanın detaylarını ve sonuçlarını incelemeye sunacak bir simülasyon modeli gerekmektedir.

3.1.1. Modelden beklentiler

Farklı veri kümelerinin, hangi koşullarda ne kadar farklı sonuçlar verebileceğini incelemek için bir simülasyon modeli yapılması ve onunla çalışılması kararlaştırıldı.

Modelden beklentiler:

İstenildiği sayıda Grup 1 ve Grup 2 gönüllü üretmesi

İstenilen oranda 1=>2 ve 2=>1 aktarım üretmesi

İstenilen oranda Grup 1 ve Grup 2 kayıp üretmesi

İstenilen oranda Grup 1 ve Grup 2 ölüm üretmesi

Her üç veri kümesini de (PP, ITT, AT) üretmesi

Her üç veri kümesi için Grup 1 – Grup 2 karşılaştırması yapması

OR ve p sayılarını hesaplaması, anlamlılık saptaması

Bunları istenilen sayıda tekrarlayabilmesi

Sonuç özetlerini toplu olarak incelemek için saklayabilmesi

İlgi çekici olabilecek ayrıntıları grafik olarak betimleyebilmesi

Modelin girdileri:

Alpha (α – p değerinin kıyaslanacağı kesim noktası: genellikle 0,05)

Aktarım 1 => 2 öngörülen (istenen) oranı

Aktarım 2 => 1 öngörülen (istenen) oranı

Grup 1 kayıp öngörülen (istenen) oranı

Grup 2 kayıp öngörülen (istenen) oranı

Grup 1 ölüm öngörülen (istenen) oranı

Grup 2 ölüm öngörülen (istenen) oranı

Toplam klinik araştırma simülasyon sayısı (simülasyonun kaç kez tekrarlanacağı)

Senaryoların (planların) tanımlanabileceği bir meta – model giriş modülü

Modelin çıktıları:

Her küme (PP, ITT, AT) için

- Odds ratio (OR)
- Ki kare
- p değeri
- Aktarım 1 => 2 gerçekleşen sayısı ve oranı
- Aktarım 2 => 1 gerçekleşen sayısı ve oranı
- Grup 1 kayıp gerçekleşen sayısı ve oranı
- Grup 2 kayıp gerçekleşen sayısı ve oranı
- Grup 1 ölüm gerçekleşen sayısı ve oranı
- Grup 2 ölüm gerçekleşen sayısı ve oranı
- İstatistik anlamlılık bulunma sıklıkları
- Grafikler

Tüm kümeler için:

- Bulunan anlamlılıkların hangi kümelerde nasıl eşleştiği
- Grafikler
- Tüm model çıktılarının sistematik olarak saklanabilmesi, incelenebilmesi
- Planların saklanabilmesi incelenebilmesi
- Çıktıların daha yetkin (Örn. SPSS) bir çözümleme yazılımına uyması

3.1.2. Değerlendirilen simülasyon seçenekleri

Klinik araştırma simülasyonları özellikle 2000 li yıllardan itibaren zamanla artan oranda önem kazandılar. İki kritik kitapta toplanan bilgi [8, 9] ve döneme yayılan çok sayıda yayın dünyanın önemli denetleyici kurumları FDA (ABD) ve EMA (Avrupa topluluğu) nın dikkatini çekti ve desteğini kazandı. Bu kurumlar da belli alanlarda klinik araştırma simülasyonlarını ruhsat başvurularında dikkate almaya, hatta ilaç firmalarını bu alana teşvik etmeye başladılar.

Kullanılan simülasyonlar daha çok erken dönem çalışmaları hedefliyor ve farmakokinetik / farmakodinamik modellemeyi amaçlıyorlardı.

Konunun öncü yayınları [10], klinik araştırma simülasyonun üç ana alanı olduğunu ifade etmekteler:

1. Girdi – çıktı modeli (IO – input – output). Bu aynı zamanda PK/PD (farmakokinetik / farmakodinamik) modeli olarak ta geçmektedir.
2. Kovariat dağılım modeli
3. Uygulama modeli

Bu tez konusunu ilgilendiren bütün simülasyon olayları, sonuncu alan olan uygulama modeli kapsamındadır. Bu olaylar protokol uyumsuzlukları (yanlış gruba atanan gönüllü, ilacını almayan gönüllü vb.), gönüllü kayıpları, aktarımlar vb. dir.

A. Giovagnoli ve M. Zagoraiou simülasyon yazılımlarını gözden geçirdikleri yayında IO (PK/PD) modeli için son derece karmaşık NONMEM, ADAPT, SimBiology gibi yazılımlar bulunmasına karşılık, uygulama modeline özen gösteren bir yazılım bilmediklerini söylüyorlar [11].

Önerdikleri yöntem, SAS, R vb. bazlı bir yazılımı uygulayıcının kendisinin üretmesi.

R son yıllarda çok kullanıcı kazanan bir istatistik programlama dilidir. Temel bir yapı ile dağıtılıyor ve üzerine katkı sağlayan binlerce bilim insanının oluşturduğu paketlerden de işlevsellik eklenebiliyor.

Bu paketlerden biri de yine Alex Dmitrienko ve Paux Gautier tarafından klinik araştırma optimizasyonu amacıyla hazırlanmış bir simülasyon paketi: Mediana. Mediana Klinik Senaryo Değerlendirmesi olarak açıklanıyor [12]. Bu paketin yaratıcılarından

Alex Dmitrienko (Erik Pulkstenis ile birlikte) aynı zamanda bu konuda bir kitabın da yazarları: [13] Clinical Trial Optimization Using R.

Bu R paketinde ve kitapta da uygulama modeline ilişkin bir çaba veya açılım yok, bu da konunun diğer kaynakları gibi ağırlığı IO (PK / PD) modeline vermiş. Geçtiğimiz yıl (2018) Paux Gautier ile bu konuda bir geliştirme işbirliği için girişimde bulunuldu fakat kendisi zaman darlığı nedeniyle buna sıcak bakamayacağını bildirdi. Alex Dmitrienko'ya ise ulaşılamadı.

Tüm bu faktörler değerlendirildiğinde, bu tez için ihtiyaç duyulan modelin bütün gereksinimlerini karşılayabilecek ve öğrenme eğrisi çok yüksek olmayan Excel uygulaması değerlendirildi. Excel®'in öz fonksiyonları gereksinim duyulan girdi ve çıktıları işleme yeteneği taşımaktadır. Çok ufak bir iki işlevsel eksikliği de Visual Basic for Applications (VBA) kullanarak aşmak mümkün olacaktır [14].

Bu simülasyon ortamı olarak Microsoft Excel® seçildi. Excel® üzerinde genellikle yalnızca kendi öz fonksiyonları kullanıldı. Yalnızca istenen ölçütlerin modeldeki beklenen (sarı arka planlı) alanlara girilmesinden sonra, modelin ürettiği rastgele sayıların (Excel standart davranışı dahilinde) her işlemde değişmesinden korunmak için bir Visual Basic for Applications (VBA) uygulaması ile bu sayılar statik bir kolona kopyala yapıştır yöntemi uygulanarak sabitlendi. Visual Basic for Applications (VBA) uygulaması, aynı zamanda her bir simülasyondan elde edilen verilerin özetini, birer satır halinde aynı Excel çalışma tablosunda yeni bir sayfaya (Özet_Sonuc) alt alta kaydetmektedir. Bu Visual Basic uygulaması, simülasyonu istenen sayıda tekrarlamakta da işlev görmektedir.

3.1.3. Kullanılan simülasyon modelinin tarifi

Kullanılan Excel modeli, tümüyle tez yazarı tarafından oluşturulmuştur. Yararlanılan VBA kaynakları kod içinde dokümante edilmiştir. Bu model daha önce tanımlanan tüm kavramsal gereksinimleri eksiksiz olarak karşılamaktadır ve benzer çalışmalarda kullanılabilmesi için açık kaynak olarak bilim dünyasına sunulacaktır. Ayrıca daha önce sözü edilen R modeli için Paux Gautier uygunluğu çerçevesinde işbirliği aramaya devam edip, benzer yetkinlikte ama R veya Pythom programlama dili temelinde bir simülasyon modeli de denenecektir.

3.1.4. Genel bir tarif ve girdilerin açıklaması

	Giriniz	Beklenen
Alfa (α)	5%	Zα
Aktarım 1 => 2	10%	5,00
Aktarım 2 => 1	20%	10,00
Aktar D Oranı (12-21)/12		-1,00
Aktarım 21/12 Oranı		2,00
Kayıp Grup 1 (AT)	10%	5,50
Kayıp Grup 2 (AT)	20%	9,00
Kayıp D Oranı (1-2)/1		-0,64
Kayıp 2/1 Oranı		1,64
Ölüm Grup 1 (AT)	30%	14,85
Ölüm Grup 2 (AT)	15%	5,40
Ölüm D Oranı (1-2)/1		0,64
Ölüm 2/1 Oranı		0,36
Kaç Kez?	100	Uygula

Şekil 3-1: Modelin girdileri ve girilme biçimi

Şekil 3-1 de modelin girdileri ve Visual Basic uygulamasını çalıştıracak olan "Uygula" düğmesi görülmektedir. Modelin veri üretmesi için sarı arka planla belirgin kılınmış ölçütlerin girilmesi veya onaylanması gerekir. Girişler doğrudan sarı ile işaretli sayıların üzerine giderek istenildiği gibi değiştirerek yapılır. Onaylama ise Uygula tuşuna basarak yapılır.

Alfa (α) sayısı, p değeri hesaplandığı zaman, sonucun istatistik olarak anlamlı kabul edilip edilmeyeceğini önceden belirleyen, araştırmacı tarafından saptanan kesim noktasıdır. Genellikle 0,05 (% 5) olarak saptanır. Bu yanlış olmasına karşın bu tezin inceleme konusu içinde değildir [15].

Aktarım 1 => 2, grup 1 den grup 2 ye aktarım (cross-over) oranını simgeler. Bu oran modelde PP – ITT ve AT veri kümeleri arasında farklılaşmaya yol açacaktır.

Aktarım 2 => 1, grup 2 den grup 1 e aktarım (cross-over) oranını simgeler. Bu oran modelde PP – ITT ve AT veri kümeleri arasında farklılaşmaya yol açacaktır.

Kayıp Grup 1 (AT), AT grubu baz alınarak grup 1 için kayıp oranını belirler. Gerçek hayatta kayıplar, ölümler ve aktarımlar rastgele zamanlarda olur. Bu simulasyonda lineer bir olaylar senaryosu kurgulanmıştır. Önce grup atamaları yapılır, ardından aktarımlar simüle edilir, ardından kayıplar ve bunun ardından da ölümler simüle edilir. Son durumda veri tek bir veri, ve veri kümeleri aynı veriden üretilmiş kümeler olduğu için, her biri için ayrı ayrı kayıp ve ölüm oranları üretmek soz konusu değildir. Aktarımların geçerli son durum olarak kabul edildiği veri kümesi AT olduğu için ve simulasyon da kayıp ve ölümleri aktarımların gerçekleşmiş olduğu bu küme üzerinden hesapladığı için, bunu gözden kaçırmamak amacıyla bu ölçütün adı "Kayıp grup 1" değil, "Kayıp grup 1 (AT)" olarak seçilmiştir. Bu oran, modelde PP – ITT ve AT veri kümeleri arasında farklılaşmaya yol açacaktır.

Kayıp Grup 2 (AT), AT grubu baz alınarak grup 2 için kayıp oranını belirler. Bu oran modelde PP – ITT ve AT veri kümeleri arasında farklılaşmaya yol açacaktır. Ölçüt ismindeki AT eki açıklaması için Kayıp Grup 1 (AT) açıklamasına bakınız.

Ölüm Grup 1 (AT), AT grubu baz alınarak grup 1 için ölüm oranını belirler. Bu oran modelin sonlanım noktası olup anlamlılığı etkileyecektir. Ölçüt ismindeki AT eki açıklaması için Kayıp Grup 1 (AT) açıklamasına bakınız.

Ölüm Grup 2 (AT), AT grubu baz alınarak grup 2 için ölüm oranını belirler. Bu oran modelin sonlanım noktası olup anlamlılığı etkileyecektir. Ölçüt ismindeki AT eki açıklaması için Kayıp Grup 1 (AT) açıklamasına bakınız.

Kaç Kez?, simülasyonun kaç kez tekrarlanmasını istediğimizi belirlemeye yarar.

Uygula düğmesi, simülasyonu başlatır.

Çok sayıda senaryodan oluşan bir meta-senaryo (plan) uygulamak için ise, bu senaryoların tamamının girilebildiği bir plan sayfası vardır (bkz. Şekil 3-2). Bu durumda senaryoların hepsi bu sayfaya girilir. Buraya, ayrıca plan uygulandığında meydana gelecek çıktı verilerinin bilgisayarda nerede saklanması istendiğini belirlemek için de veri girilir. Uygulama, kullanıcıya dosyaların yerini net olarak bildirir.

Plan 4 / 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alfa (α)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Aktarım 1 => 2	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Aktarım 2 => 1	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Kayıp Grup 1 (AT)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Kayıp Grup 2 (AT)	10	10	10	20	20	20	25	25	25
Ölüm Grup 1 (AT)	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Ölüm Grup 2 (AT)	20	10	5	20	10	5	20	10	5
Kaç Kez?	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Kayıt Kaç Tekrar?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Trimmed mean %	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Disk	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Subdirectory 1	Plan_4_	Plan_4_	Plan_4_	Plan_4_	Plan_4_	Plan_4_	Plan_4_1	Plan_4_1	Plan_4_
Subdirectory 2	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Dosyaların Yeri	E:\Plan_4_1\200								
Planlı çalışma sayısı	27								
SPSS Subfolder ismi	SPSS								
Missing value	NA								
	n= 2 x	50	s=	10					
Planı Uygula	n= 2 x	100	s=	10					
	n= 2 x	200	s=	10					
270	x 3	810	klinik çalışma		x	75	değişken	60.750	veri

Şekil 3-2: Excel uygulamasında kullanılan simülasyon planı (meta-senaryo)

3.1.5. Diğer genel unsurlar

Renk açıklamaları
Giriş yapılması beklenen alan
Formülde 102 ve belki 201 var
Formülde 101 var
Formülde 201 var
VBA döngüde kullanılıyor Tablolar N23
Giriş yapılması beklenmeyen alan

Tablo 3-1: Excel uygulamasında kullanılan arka plan renk kodları

Uygulamada hataları önleme ve belki de varolabilecek hataları bulabilmek için renk kodlarına yer verilmiştir. Bu kodlar tablo 3-1 de görülmektedir.

Sarı Yeşil, gri ve turuncu alanlar Excel uygulamasında veri grupları sınırını içeren formüller varsa, onları belirtir. Simülasyonda beklenmeyen sonuçlar elde ediliyorsa, öncelikle bu alanlarda hata var mı, Excel den kolon veya satır silinmiş veya eklenmiş mi

diye bakabilmek için kullanıcıya yardımcı olur. Sarı arka plan, kullanıcının veri girmesi beklenen alanları belirtir.

Arka planı sarı olmayan olan alanlara veri girişi yapılması beklenmez, buralara veri girişi yapıldığı takdirde, olasılıkla simülasyonu çalıştıran veya besleyen etkenlerde veya bildirilen sonuçlarda hatalar oluşabilir.

3.1.6. Modeldeki sekmelerin (sayfaların) tarifi

Uygulamada 8 sekme (sayfa) göze çarpacaktır. İlk sayfa Veri sekmesidir. Burada tüm veriler, verileri üreten formüller, simülasyonun bittiği andaki anlık veriler bulunur.

İkinci sayfa, hesaplar sayfasıdır. Burada verilerden üretilen sonuçlar ve sayımlar (Aktarım, kayıp, ölüm sayıları, Odds Ratio, Ki kare, p değerleri gibi) yer alır. Yine sağlama ve hataları önleme amacıyla renk kodları ve şekil 3-1 deki açıklama tablosu bu sayfada da yer alır.

Üçüncü sayfa tablolar sayfasıdır. Burada özet tablolar, simülasyonun istenen operasyonel başlangıç parametrelerinin giriş paneli ve simülasyonu başlatan "Uygula" düğmesi yer alır (Bkz. Şekil 3-1).

Dördüncü sayfa grafikler sayfasıdır. Burada simülasyonun ürettiği sonuçlarla ilgili görseller yer alır. Bu grafikler bir bakışta tez konusunun ilgilendiği hemen tün ölçütler hakkında o senaryonun sonuçları hakkında fikir verir. Bu görseller tablolar (sayfa 3) sekmesindeki tablolarla da desteklenir.

Beşinci sayfa plan (meta-senaryo) sayfasıdır. Bu sayfaya çok sayıda klinik araştırma senaryosu aynı anda girilip uygulanabilir. Tüm senaryoların çıktıları, SPSS te incelenebilmesi için gereken betikler (syntax - script' ler) üretilir, kaydedilir, bu verilerin yeri kullanıcıya bildirilir.

Altıncı sayfa SPSS betiklerinin çıktı sayfasıdır. Bu sayfadaki betikler SPSS betik uygulayıcıya (syntax editor) kopyalanarak çalıştırıldığında, tüm ilgili veriler SPSS te çözümlenmeye hazır, SPSS verisi olarak kaydedilir.

Yedinci sayfa özet sonuç sayfasıdır. Bu sayfadaki her bir satır, bir klinik araştırma simülasyonunun sonuç verilerine karşılık gelir. Çözümlemede ve gerek duyulursa daha sonra incelemek için saklanır.

Sekizinci sayfa açıklamalar sayfasıdır. Bu sayfada modelin davranışı ile ilgili detaylı dokümantasyon bulunur. Yine, gerekirse, incelemek, şüphe duyulursa, hata aramak için kullanılabilir.

3.1.6.1. Simülasyon – Sayfa 1: Veri

Veri sekmesinde veri içeren kolonların (A – J) kısaca açıklaması aşağıdaki gibidir, detaylı açıklamalar "Acikla" sekmesinde yer alır. Acikla sekmesindeki açıklamalar n= 200 (100 + 100) Excel simülasyonu içindir:

A: grpkod: Bu kolonda başlangıçta tüm gönüllülerin yarısı kadar 1 (grup 1) ve yarısı kadar 2 (grup 2) görürüz. Bu başlangıçta 2 gruba randomize edilmiş olguları simüle etmektedir.

B: aktarım_an: Burada önceden kullanıcı tarafından belirlenmiş oranda grup 1 den 2 ye ve grup 2 den 1 e aktarım olur. Bu kolonda anlık sayılar üretilir ve her işlemde bu tekrarlanır.

C: akt_sayı: Aktarımların anlık olarak değişmeyen sayısal değerleri. Simülasyon, aktarımları simüle ettikten sonraki grup dağılımları bu kolonda yer alır. Bu sabitleme Visual Basic kod ile gerçekleşir.

D: akt_v_y: Aktarım var mı yok mu bilgisi içeren kolon. Aktarım gerçekleştiyse bu kolonda ilgili satırda 0 sayısını görürüz. Aktarım olmadıysa orijinal grup sayısını görürüz.

grpkod	aktarım_an	akt_sayı	akt_v_y
1	1	1	1
1	1	2	0

Tablo 3-2: Aktarım var yok (akt_v_y) kolon bilgisi

Birinci satırda aktarım olmadığını görüyoruz. Gönüllünün başlangıç randomizasyonu (grpkod) grup 1 ve aktarımlar sonrası grubu (akt_sayı) gene 1. Burada aktarım var mı yok mu (akt_v_y) orijinal grup sayısını yani 1 taşıyor, aktarım yok.

İkinci satırda aktarım var. Başlangıç randomizasyonu sonucu gönüllü grup 1 (grpkod) ama aktarımlar simülasyonu sonrası grup (akt_sayı) 2. Burada aktarım var mı yok mu (akt_v_y) orijinal grup sayısı yerine 0 içeriyor, aktarım var.

E: kayip_an: Burada önceden kullanıcı tarafından belirlenmiş oranda grup 1 den ve grup 2 den kayıplar olur. Bu kolonda anlık sayılar üretilir ve her işlemde bu tekrarlanır.

F: kyp_sayi: B ve C kolonlarında olduğu gibi, E kolonunda üretilen anlık sayılar F kolonuna sabit olarak kopyalanır. Böylece simülasyon her iki grup için de kayıpları simüle ettikten sonraki durumu bu kolonda gözleyebiliriz. Bu sabitleme Visual Basic kod ile gerçekleşir.

G: durum: Aktarımlar ve kayıplar simüle edildikten sonra ve sonlanım noktası olan ölümler simüle edilmeden önceki son durum, grup dağılımları.

H: olum_an: Burada önceden kullanıcı tarafından belirlenmiş oranda grup 1 den ve grup 2 den ölümler olur (simüle edilir). Bu kolonda anlık sayılar üretilir ve her işlemde bu tekrarlanır.

I: olum_sayi: Yine gerek B-C, gerek se E ve F kolonlarında olduğu gibi G kolonunda üretilen anlık sayılar I kolonuna sabit olarak kopyalanır. Böylece simülasyon her iki grup için de ölümleri simüle ettikten sonraki durumu bu kolonda gözleyebiliriz. Bu sabitleme Visual Basic kod ile gerçekleşir.

J: itt: Sonlanım noktasının gerçekleşip gerçekleşmediği hakkında bilgimiz olan ITT grup 1 ve grup 2 sayılarını verir.

Veri sayfasında J kolonundan sonra yer alan ögeler, orijinali başka sayfalarda olan bilgilerin görüntüleridir. Bu sayfada çalışmak tercih edilirse diye buraya kopyalanmıştır.

Bu sayfada arka planı sarı olan alan yoktur, manuel giriş beklenmez.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
grpkod	aktarım_ar	akt_sayı	akt_v_y	kayip_a	kyp_sayi	durum	olum_an	olum_say	itt
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	1				
1	1	2	0	0	0	2	0	1	1
1	1	2	0	1	0	2	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	1				
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	2	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	2	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	1				
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	1	1	0	1				
1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
1	1	2	0	0	0	2	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	2	1	1	1	1				
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	1				
1	2	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
1	2	2	0	0	0	2	1	0	1
1	1	1	1	0	1				
1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	1				
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	2	0	0	0	2	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	2	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
1	2	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	1	1	0	0	1	1	0	1
1	1	2	0	0	0	2	0	0	1
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
2	1	1	0	0	0	1	0	0	2
2	2	2	2	0	0	2	0	0	2

Şekil 3-3: Veri sekmesinin kısmi görüntüsü

Yesil arka plan o hücrelerdeki formüllerde 52 veya 101inci satırlara atıf olduğunu hatırlatıyor. Örneklem sayısı 200 (100 + 100) olduğunda bu atıfların 102 veya 201 olarak değiştirilmesi gerekir. Bu yalnızca bir hatırlatma değeri taşır. Aslında model değişikliklere karşı oldukça korunmuştur. Örneklem sayısı "Veri" sekmesinde satır ekleyip, üstteki satırı alta kopyalayarak artırılabilir. Veya satır silinerek azaltılabilir. Bunun her iki grup için de dengeli yapılması önerilir ama asimetrik çalışmalar da istenirse modellenebilir. Modelde kullanılan hemen tüm sayılar, modelin içinden sayılarak veya ölçülerek elde edilmektedir.

3.1.6.2. Simülasyon – Sayfa 2: Hesaplar

Bu sayfada kullanıcı etkileşimi gerektiren bir bölüm yoktur. Çıktıları da kullanıcı için değil simülasyonun diğer bölümleri ve özet sonuç sayfası içindir.

Burada her klinik çalışma için başlıca anlamlılık olmak üzere çeşitli hesaplamalar yapılır, bu hesaplamaların sonuçları tek bir satırda kayıt edilir ve VBA ile özet sonuç sayfasına kopyalanır. Bu sayfada ayrıca özet sonuç sayfasının da bazı tanımlayıcı istatistikleri hesaplanır. Bunlar minimum, maximum, ortalama, median, standard sapma, kartil 1, kartil 3, IQR, kırpılmış ortalama (trimmed mean) dır.

3.1.6.3. Simülasyon – Sayfa 3: Tablolar

Buradaki özet tablolar sırasıyla AT grubu, PP grubu ve ITT grubu tablolarıdır.

Grup 1: 50; Grup 2: 50		Kayıp /Ölüm		Alternatif	Sağ Kalanlar	
AT Grubu	**Oranlar**	**Beklenen**	**Ortalama**	**Ortalama**	**Beklenen**	**Ortalama**
Kayıp Grup 1 (at)	10%	5,00	5,31		45	44,58
Kayıp Grup 2 (at)	20%	10,00	9,84		40	40,27
Kayıp D Oranı (1-2)/1 (at)		-1,00	-1,47	-0,85		
Kayıp 2/1 Oranı (at)		2,00	2,47	1,85		
Ölüm Grup 1 (at)	30%	13,50	13,25		31,5	31,33
Ölüm Grup 2 (at)	15%	6,00	6,59		34	33,68
Ölüm D Oranı (1-2)/1 (at)		0,56	0,48	0,50		
Ölüm 2/1 Oranı (at)		0,44	0,52	0,50		

Tablo 3-3: Örnek AT grubu özet tablosu

Daha sonra p değerlerine ilişkin özet tablolar yer alır:

p(x2PP) < 0.05	35	/ 100 kez
p(x2AT) < 0.05	29	/ 100 kez
p(x2ITT) < 0.05	32	/ 100 kez

Tablo 3-4: Her grubun p değerinin seçilen α değerinden küçük olduğu durumlar tablosu.

Bunu grupların birlikte anlamlılık kombinasyonlarını irdeleyen tablo izler:

111	17	17,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
110	7	7,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
101	9	9,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
011	0	0,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
100	2	2,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
010	5	5,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
001	6	6,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
000	54	54,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
Toplam	100	100,00%				

Tablo 3-5: Grupların anlamlılıklarını birlikte değerlendiren tablo

Bu tablonun yapısı her iki uçta kodlanmıştır. Tablonun sağ ucundaki renk kodlu 3 kolona yayılan açıklama ile sol birinci kolondaki açıklama aynı anlamdadır. Yeşil renk kodu anlamlıyı, kırmızı renk kodu anlamlı değil'i simgeler. Sol baş, yani birinci kolon daha kriptik olmakla beraber aynı kodu içerir. 1 anlamlı, 0 anlamlı değil ifade eder. Üç sayıdan birincisi PP grubunun, ikincisi AT grubunun üçüncüsü ise ITT grubunun durumu ile ilgilidir. Yani birinci satıra bakarsak, son 3 kolon: p(x2PP) | p(x2AT) | p(x2ITT) hepsi yeşil, dolayısıyla bu satır her üç grubun da anlamlı çıktığı simülasyon sayısı (17) ve yüzdesini (% 17,00) gösterir.

Birinci kolona bakarsak (yine birinci satır) 111, her üç grubun da anlamlı olduğunun simgesidir. Yani bu (birinci) satırdaki sayı ve yüzdeler, her üçgrubun da anlamlı çıktığı sayıyı (17) ve yüzdeyi (%17,00) ifade etmektedir

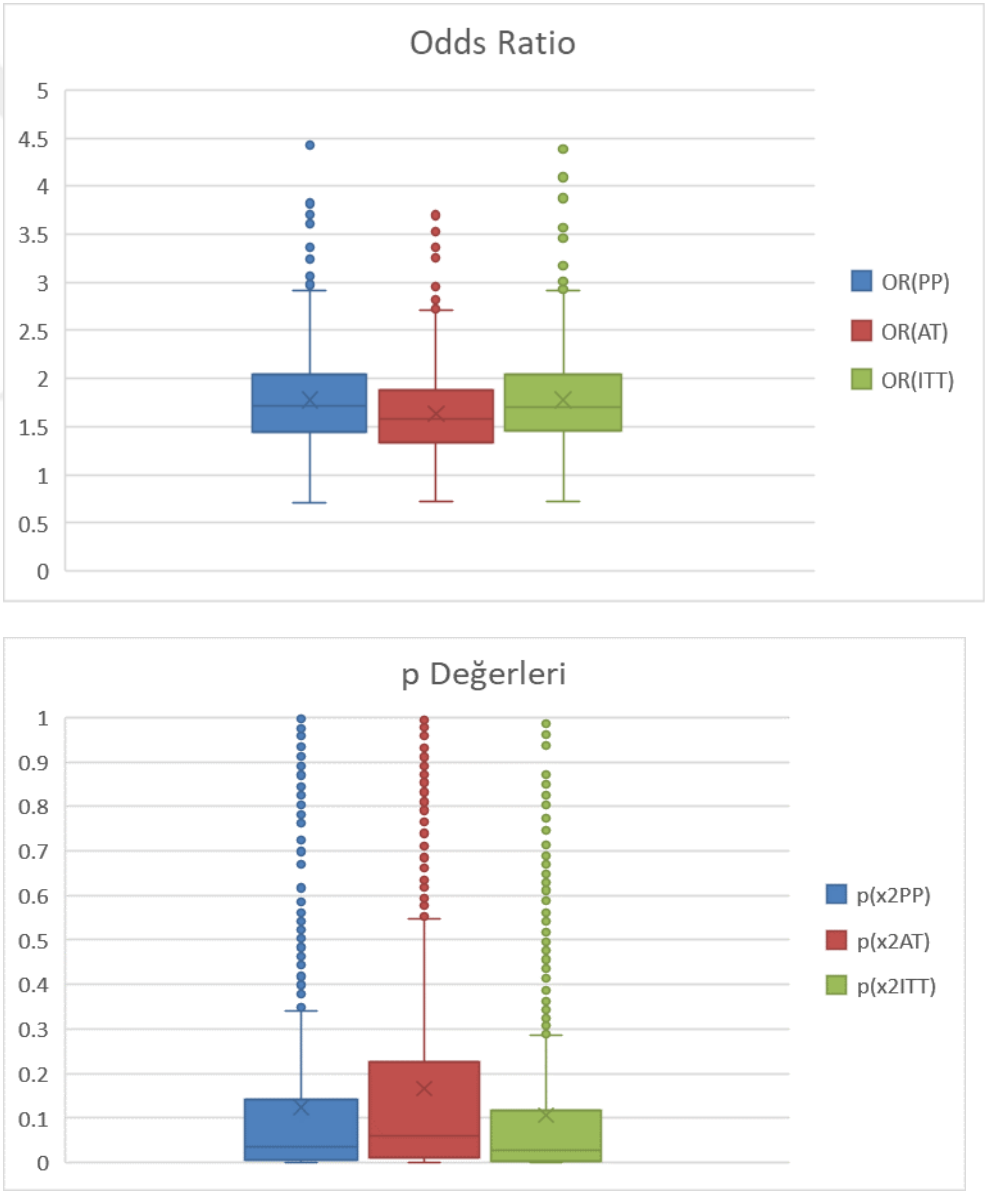
Veri sayıları da dinamik olarak sayılmakta, bu sayılar, VBA döngüsünde, hesaplarda, tablo ve grafik bilgilerinde de yer almaktadır.

Veri sayısı	100
Grup 1:	50
Grup 2:	50

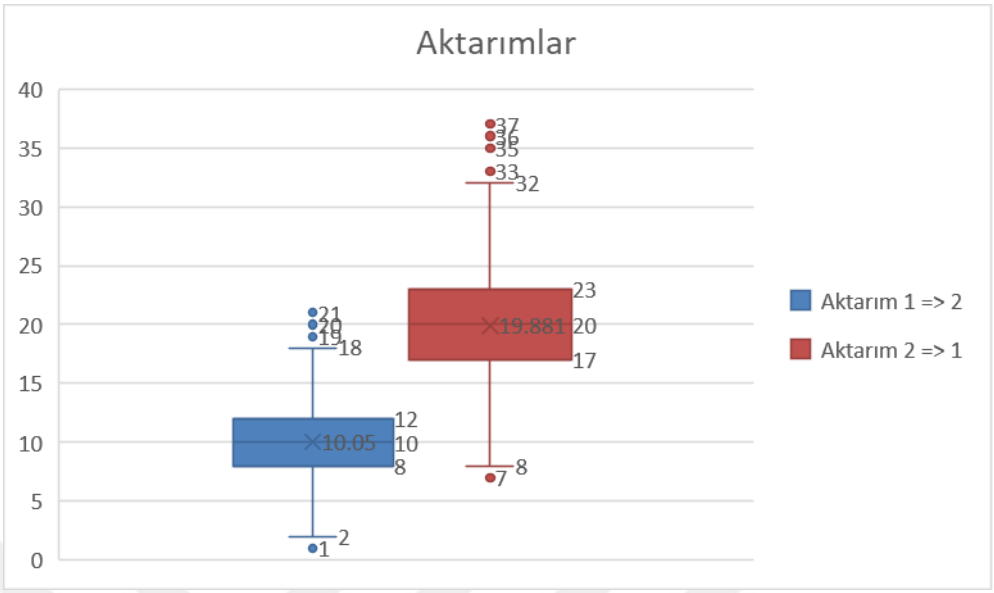
Tablo 3-6: Veri sayıları

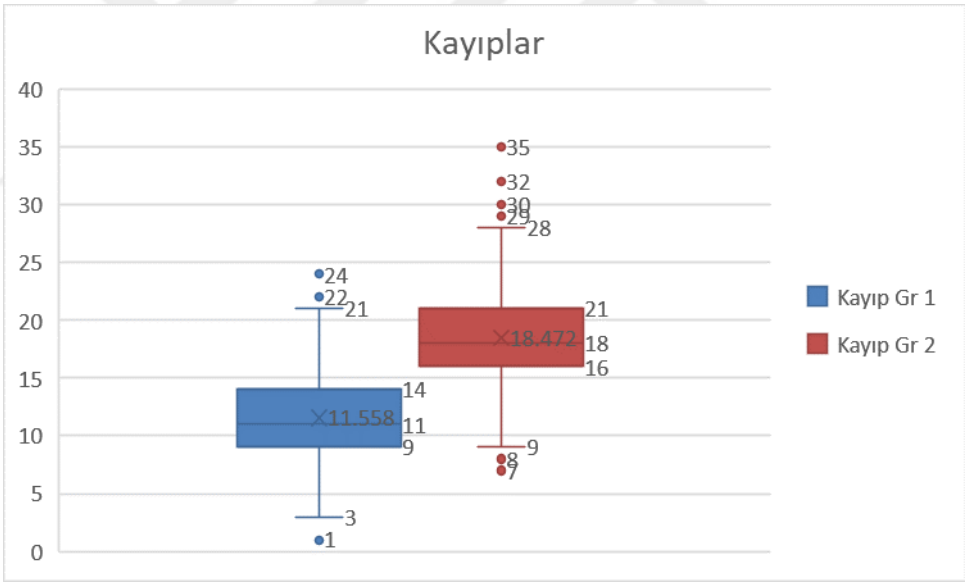
3.1.6.4. Simülasyon – Sayfa 4: Grafikler

Bu sayfada simülasyonun ürettiği grafikler vardır. Bunlardan örnekler aşağıda sunulmuştur:

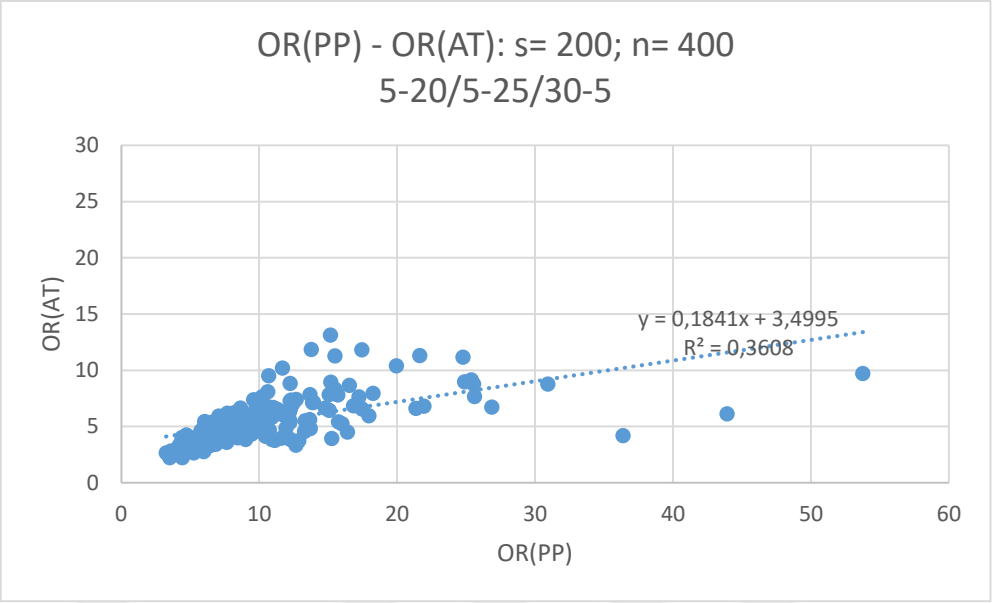


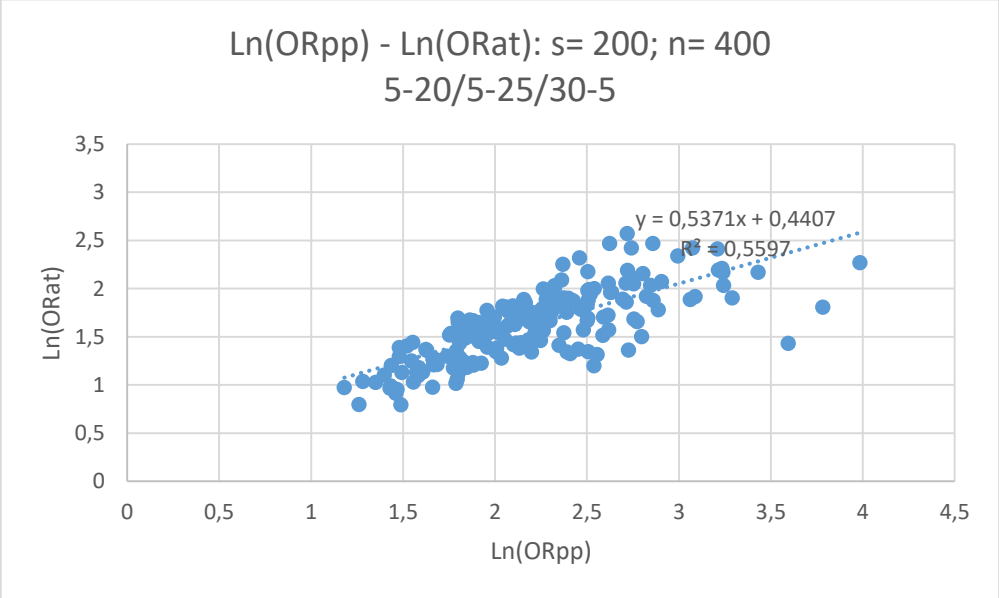
Şekil 3-4: Odds oranları ve p değerlerinin grafikleri (Simülasyon - Örnek)





Şekil 3-5: Aktarımlar ve kayıpların grafikleri (Simülasyon – Örnek)





Şekil 3-6: Odds oranları dağılım grafikleri (Simülasyon – Örnek)

Excel yazılımında 16 Aralık 2019 itibariyla henüz düzeltilmemiş bir bug (hata) boxplot grafiklerinin başlıklarının model tarafından otomatik verilmesini engellemektedir (https://answers.microsoft.com/en-us/msoffice/forum/all/excel-2016-box-plot-problem/441bb995-41ed-4f7b-beca-0cf31885eb7a) Diğer grafiklerin başlıkları ise yine model tarafından uygun sayılar da zikredilerek verilmektedir.

Excel yazılımındaki bir başka tuhaflık, verilerde boşluk gibi sayısal olmayan değerler ile karşılaşırsa, Şekil 3-6 de görülen grafiklerde görsel olarak bariz hata yapması.

Bununla karşılaşıldığında, grafikler sayfasının sol üst köşesindeki eksik değerlerin non-nümerik olmasını düzelten DelMiss tuşuna basılmalıdır.

3.1.6.5. Simülasyon – Sayfa 5: Plan

Bu sayfa çok sayıda klinik araştırmadan öte, farklı giriş özellikleri olan çok sayıda araştırma senaryosunu toplu olarak simüle etmeye yarar. Nasıl tablolar sayfası bir klinik araştırma senaryosu sunmak için giriş olanağı tanıyorsa, bu sayfa da bir meta – senaryo giriş sayfasıdır: çok sayıda senaryo girmeye yarar.

Plan 3 / 1	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Alfa (α)	5	5	5	5	5	5	5
Aktarım 1 => 2	5	5	5	5	5	5	5
Aktarım 2 => 1	10	10	10	10	10	10	10
Kayıp Grup 1 (AT)	5	5	5	5	5	5	5
Kayıp Grup 2 (AT)	10	10	10	20	20	20	25
Ölüm Grup 1 (AT)	30	30	30	30	30	30	30
Ölüm Grup 2 (AT)	20	10	5	20	10	5	20
Kaç Kez?	10	10	10	10	10	10	10
Kayıt Kaç Tekrar?	1	1	1	1	1	1	1
Trimmed mean %	20	20	20	20	20	20	20
Disk	E	E	E	E	E	E	E
Subdirectory 1	Plan_3_	Plan_3_	Plan_3_	Plan_3_	Plan_3_	Plan_3_	Plan_3_1
Subdirectory 2	200	200	200	200	200	200	200
Dosyaların Yeri	E:\Plan_3_1\200						
Planlı çalışma sayısı	27						
SPSS Subfolder ismi	SPSS						
Missing value	NA						

Şekil 3-7: Plan sayfası giriş özellikleri

Bu sayfada, senaryo girilen tablolar sayfasındaki tüm başlıklardaki değerler girilebilir. Ayrıca her bir kolona bu başlıklar için farklı değerler girilebilir. Bunların her bir tanesi bir senaryodur. Bu sayfada girilebilecek senaryoların sınırı yoktur. Yukarıdaki örnekte 7 senaryoluk bir kesit görülmektedir. Bu kesit, aslında bu tezde kullanılan Plan 31'in planıdır, 27 senaryodan oluşmaktadır.

Bu sayfaya girilen diğer bilgiler ve açıklamaları, sırasıyla:

Trimmed mean: Hesaplar sayfasında hesaplanan ve listelenen kırpılmış ortalama için kırpma oranı

Disk: Plan sonucu üretilecek verilerin hangi diske kaydedilmesi için kullanıcının seçimi.

Subdirectory 1: Plan sonucu üretilecek verilerin seçilen diskte kaydedileceği birinci alt dizin için kullanıcı seçimi. Bunu plan ismi olarak seçmek önerilir.

Subdirectory 2: Plan sonucu üretilecek verilerin seçilen diskte kaydedileceği birinci alt dizin için kullanıcı seçimi. Bu alan seçime açık değildir (arka plan sarı değil) otomatik olarak toplam hasta sayısı seçilir. Muhtemelen aynı plan, farklı hasta sayıları ile uygulanacağı için, böylece veriler, aynı plan ismi altında, daha sonra hasta sayısına göre gruplanmış olarak kaydedilir.

Dosyaların yeri: Bu veriler çerçevesinde dosyaların kaydedileceği tam adres

SPSS Subfolder ismi: Daha sonra SPSS dosyalarının kaydedileceği alt dizin ismi için kullanıcı seçimi. Bu bilgi, simülasyonun üreteceği SPSS betikleri için gerekli.

Missing Value: Eksik veriler için veri tablosuna ne yazılacağı hakkında kullanıcı seçimi. Bu seçim burada yapılmakla beraber, uygulaması grafikler sayfasındadır.

Planı uygula tuşu, tüm değerler girildiğinde, bütün planı uygulayıp verileri kaydetmeye yarar.

3.1.6.6. Simülasyon – Sayfa 6: SPSS

Verileri oluşturduktan sonra çözümleme için SPSS' e girmek istediğinizde SPSS'in Excel verisi kabul ettiğini, ama Data / Merge Files / Add Cases seçeneği ile buna yeni dosyalar eklemek istediğinizde artık Excel verisi kabul etmediği görülecektir. Bunun için her bir Excel dosyası SPSS te açılıp, sonra SPSS dosyasyı olarak saklanıpi ondan sonra Data / Merge Files / Add Cases yapılabilmektedir.

Bu tezde uygulanan planda 27 senaryo, 3 hasta grubu (50, 100, 200) kullanılmıştır. Bu toplam 72 dosya demektir. Her biri bir kez açılıp, saklanıp, tekrar açılarak Data / Merge Files / Add Cases yapılması ve tekrar saklanması gerekir. Toplam 4 x 72 işlem yapılması gerekir, zor ve hataya açık bir süreçtir.

Simülasyon bunun tamamını hatasız olarak kısa zamanda yapacak bir betik oluşturup sunmaktadır. Bu betik SPSS betik uygulayıcıda (Syntax Editor) kullanılarak bu işlem ve daha fazlası hatasız ve hızlı olarak yapılabilir.

Bu betikten bölümler ve açıklamaları:

```
* 200_SPSS Import Excel Data Syntax.sps

GET DATA /TYPE=XLSM
 /FILE='E:\Plan_3_7\200\200_5-10_5-10_30-20_101.xlsm'
  /SHEET=name 'Ozet_Sonuc'
  /CELLRANGE=full
  /READNAMES=on
  /ASSUMEDSTRWIDTH=32767.
EXECUTE.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.

SAVE OUTFILE='E:\Plan_3_7\200\SPSS\200_5-10_5-10_30-
20_101.sav'
  /COMPRESSED.
```

Betiğin bu bölümü Excel dosyalarını SPSS te açıyor ve onları SPSS dosyası olarak önceden tanımlanmış yerde saklıyor.

```
* 200_SPSS Merge Imported SPSS Files into One File
Syntax.sps

ADD FILES /FILE=*
 /FILE='E:\Plan_3_7\200\SPSS\200_5-10_5-10_30-
20_101.sav'.
EXECUTE.

ADD FILES /FILE=*
 /FILE='E:\Plan_3_7\200\SPSS\200_5-10_5-10_30-
10_101.sav'.
EXECUTE.
```

Betiğin bu bölümü SPSS dosyası olarak ayrı ayrı saklanmış bütün plan verilerini birbirine ekliyor (Data / Merge Files / Add Cases)

```
* 200_Syntax for creating a new variable denoting which dataset

COMPUTE N=200.
VARIABLE LABELS  N 'Hangi veri seti'.
EXECUTE.
```

Betiğin bu bölümü veriye kaç hastalık veri setinden geldiğini gösteren yeni bir veri ekler.

```
* 200_SPSS Syntax for Saving Merged SPSS files

SAVE
OUTFILE='E:\Plan_3_1\200\SPSS\200_SPSS_Merged_Data.sav'
  /COMPRESSED.
```

Betiğin bu bölümü, birleştirilmiş, ve geldiği veri seti bilgisi eklenmiş SPSS dosyasını bir bütün olarak saklar.

```
* 200_Syntax for deleting system missing files from empty Excel cells

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (~ (SYSMIS(ORPP) & SYSMIS(ORAT) & SYSMIS(ORITT) & SYSMIS(px2PP) & SYSMIS(px2AT) &
SYSMIS(px2ITT))).
EXECUTE.
SAVE OUTFILE='E:\Plan_3_1\200\SPSS\200_SPSS_Merged_Data_SysMys_Haric.sav'
  /COMPRESSED.
```

Betiğin bu bölümü, veride önemli değişkenlerin tümünde eksik veri varsa bunları çıkartarak farklı bir isimle yeniden tümleşik SPSS dosyası olarak saklar.

```
* 200_Syntax for saving SPSS Merge Output Try OUTPUT SAVE
NAME=Document2 if you get error message

OUTPUT SAVE NAME=Document1
OUTFILE='E:\Plan_3_1\200\SPSS\200_SPSS_Merged_Output.spv'
 LOCK=NO.
```

Betiğin bu bölümü yapılan bütün işlemlerin kaydedildiği SPSS çıktısını referans olarak ayrıca saklar.

Simülasyonda, gerek sayfa 3 teki senaryo girişi, gerek sayfa 6 daki plan, gerek sayfa 7 deki SPSS betik üretme sistemleri, başka türlü yapılması yıllar sürebilecek ve çok hataya açık bir süreçler zincirini, hatasız ve hızlıca yapılabilir kılmaktadır.

3.1.6.7. Simülasyon – Sayfa 7: Özet sonuç

Yedinci sayfa "Ozet_Sonuc, simülasyon kaç kez uygulandıysa, her uygulama için bir satır olarak sonuçların ve bu sonuçlarla yapılan hesapların bir özetini taşır. Her bir uygulama için, 75 değişken saklanır.

OR(PP)	OR(AT)	OR(ITT)	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
1,601648352	1,344927536	1,731147541	0,23561785	0,427658662	0,139936896
3,7125	3,782258065	3,241935484	0,00236161	0,001545037	0,004141783
1,96	1,373417722	2,613636364	0,1112087	0,426157277	0,017892038
3,694581281	2,103286385	3,532258065	0,00345616	0,051073969	0,001219142
5,289655172	5,826086957	3,063973064	0,00060969	0,000185581	0,006416586
4,371794872	2,21875	4,245901639	0,00176037	0,039941394	0,000505116
4,15932914	3,777777778	3,844155844	0,00041785	0,000838002	0,000365672
5,68128655	4,850931677	3,885245902	0,00010994	0,000185056	0,000454519
6,146551724	5,124637681	3,910714286	0,00050447	0,000677411	0,001994561

Şekil 3-8: Ozet_Sonuc sekmesinin kısmi görüntüsü

Simülasyon çalıştırılıp sonuçlar oluşturulduğunda, analiz edilecek sayfa budur. SPSS betiklerinin SPSS yazılımına aktardığı sayfa da gene budur.

3.1.6.8. Simülasyon – Sayfa 8: Acikla

Bu sayfa bütün uygulamanın dokümantasyonunun olduğu sayfadır. Gerek işlemleri daha iyi anlamak, gerek se şüphe durumunda hata aramaya yöneliktir. Bütün işlemlerin tarifleri bu sayfada yer alır.



Yeri Sayfa	Yeri Hücre(ler)	Adı	Formül	Amaç	Açıklama	Alternatif	Değiştiği versiyon	Neden Değişi		İşlem Akışı	İşlem Akışı
Veri	A2 - A101	grpkod	1	1. Gruba atama yapmak	Grup aidiyeti. 1. Grubu ifade ediyor, manuel atanıyor. Burada 100 adet					5	A grpkod: Grup kodlarını oluştur: 1 veya 2
Veri	A102 - A201	grpkod	2	2. Gruba atama yapmak	Grup aidiyeti. 2. Grubu ifade ediyor, manuel atanıyor. Burada 100 adet					2	B aktarım_an: Aktarımları gerçekleştir: Aktar_1_2 oranında 1 den 2 ye; ve Aktar_2_1 oranında 2 den 1'e
Veri	A221 - BT221 ve A1 - J1	NA	NA	Sayıları isimlendirmek, tanımlamak	Konu başlıkları. A sütununda 7 adet konu başlığı var, A1 ile beraber B					3	C akt_say: Yeni grup aidiyetlerini değer olarak bir sonraki kolona kopyalayarak sabitle
Veri	A222	ORpp	=H206 H206=F207*(C208-F208)/(F208*(C207-F207))	H206 da hesaplanan pp için OR değerini özet satırına (222) aktarmak						4	D akt_v_y: Aktarım olan değerleri 0 yap gerisi aynı kalsın [1 veya 2]
Veri	B2 - B101	aktarım_an	=ABS((RAND()<Aktar_1_2)*3-1) İsim: Aktar_1_2 = M3	Aktarım 1=>2 oranında Grup 1 uyesini Grup 2 ye dönüştürmek. Anlık sayılar üretir, her işlemde tekrarlanır.	RAND() fonksiyonu 0 (dahil) - 1 (hariç) arası rastgele sayı üretir. Orta parantez: (RAND()<Aktar_1_2), RAND fonksiyonunun ürettiği sayı 0 - Aktar_1_2 arasındaysa, 1 (aktarılacak) yoksa 0 (aynı kalacak)sonucu verir. 1 (değişecek) x 3 -1 = 2 (Grup 2 oldu); 0 (kalacak) x 3 -1 = -1, ABS(-1) = 1; Grup 1 kaldı.	= A2 + (RAND()<Aktar_1_2)	21	Daha hızlı	5	E kayıp: Kayıpları belirlenmiş rastgele oranda oluştur. Grup 1 için Gr1_Kayıp; Grup 2 için Gr2_Kayıp oranında. Kayıpları 1 olarak işaretle geri kalan hepsi 0 olsun.
Veri	B102 - B201	aktarım_an	=ABS((RAND()<Aktar_2_1)*3-1) İsim: Aktar_2_1 = M4	Aktarım 2=>1 oranında Grup 2 uyesini Grup 1 e dönüştürmek	Bkz 1 üst	= A102 - (RAND()<Aktar_2_1)	21	Daha hızlı	6	F kyp_sayı: Belirlenen kayıp (+1) veya değil (=0) sayılarını değer olarak bir sonraki kolona kopyalayarak sabitle
Veri	B202 - B221	NA	NA	Sayıları isimlendirmek, tanımlamak	Konu başlıkları. B sütununda 7 adet konu başlığı var, B1 ile beraber B					7	G: durum: Kayıpların yerine boşluk yazmak koşuluyla, C kolonunu, G kolonuna kopyala. Yani aktarımlar ve kayıplardan sonraki son durumu göster
Veri	B222	p (ORpp)	=H208 H208=CHISQ.DIST.RT(H207;1)	H208 de hesaplanan ORpp için p değerini özet satırına aktarmak. H208 = p(Ki kare ORpp; sd 1)	CHISQ.DIST.RT function returns the right-tailed probability of the chi-squared distribution. p((H207); sd 1) H206=ORpp H207 = Ki kare ORpp					8	H: olum: Grup 1 için Gr1_Olum oranında, Grup 2 için Gr2_Olum oranında 1 (ölüm) yarat, boşluklar boşluk (kayıp) kalsın dimeyenler de 0 kalsın
Veri	C2 - C201	akt_sayı	Uygula VBA işleminin parçası: Worksheets("Veri").Range("B2:B201").Copy Worksheets("Veri").Range("C2").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues	Aktarım sayılarını, her işlemde anlık değişmeye karşı korumak için, B kolonundaki (aktarım_an) tüm değerleri bir sonraki kolona, C (akt_sayı, formül değil, değer olarak kopyalamak.						9	I olum_sayı: Belirlenen ölüm (=1) veya değil (=0) sayılarını ve kayıpları ("") değer olarak bir sonraki kolona kopyalayarak sabitle
Veri	C203		=COUNTIF(Veri[akt_sayı];1)	Aktarımdan sonra Grup 1 sayısı		Hesaplar U40	49	Düzen			
Veri	C204		=COUNTIF(Veri[akt_sayı];2)	Aktarımdan sonra Grup 2 sayısı		Hesaplar U41	49	Düzen			
Veri	C207	(pp)gerçek2	=COUNTIFS(G2:G201;1;D2:D201;1)	Per protokol Grup 1 sayısını bulmak	The COUNTIFS function applies criteria to cells across multiple ranges and counts the number of times ALL criteria are met. D2-D201 arasındaki (akt_v_y) = 1 VE G2-G201 arasındaki (durum) her iki sütünda birden varolan 1 leri sayar. Bu da, hem önce hem sonra 1 olan grup yani aktarılmsız, orijinal 1 grubunu verir: per protokol 1	Hesaplar C2	49	Düzen		J itt: Kayıpsa boşluk yaz, yoksa orijinal, aktarım öncesi grup numarasını yaz
Veri	C208	(pp)gerçek2	=COUNTIFS(G2:G201;2;D2:D201;2)	Per protokol Grup 2 sayısını bulmak	Bkz F12.	Hesaplar C3	49	Düzen			
Veri	C209	donme1	=COUNTIFS(G2:G201;1;D2:D201;0)	Grup 2 den Grup 1'e aktarılanların sayısını bulmak	Bkz F12. D sütununda 0, aktarım oldu demektir. Yani hem aktarım olmuş, hem de Grup 1 olanları, yani grup 2 den grup 1'e aktarım sayısını bulur.	Hesaplar C4	49	Düzen			
Veri	C210	donme2	=COUNTIFS(G2:G201;2;D2:D201;0)	Grup 1 den Grup 2'ye aktarılanların sayısını bulmak	Bkz F12. D sütununda 0, aktarım oldu demektir. Yani hem aktarım olmuş, hem de Grup 2 olanları, yani grup 1 den grup 2'ye aktarım sayısını bulur.	Hesaplar C5	49	Düzen			
Veri	C211		=SUM(C207:C210)	Sağlama : PP1 + PP2 + AKT1 + AKT2 = Kayıplardan sonra toplam hasta sayısı = Toplam hasta sayısı - kayıp	Yukarıdaki 4 işlemle oluşan ve C07-C210 arasında hesaplanmış (Per Protokol Grup 1 sayısı) PP1, PP2 ve (Aktarım sonucu Grup 1'e gecenler) AKT1 ve AKT2 yi toplıyoruz. Tüm gruplardaki toplam hasta sayısı. Kayıplar hariç,	Hesaplar C6	49	Düzen		Yanlış dağılım veren bir girdi dizisi
Veri	C212	(at)anlık1	=COUNTIF(G2:G201;1)	at grup 1 sayısını bulmak	G = durum (ölümlerden önceki, son durum). Bu aşamada Grup 1 de bulunanların sayısı, yani At Treatment "at" Grup 1 sayısı.	Hesaplar C7	49	Düzen			Alfa
Veri	C213	(at)anlık2	=COUNTIF(G2:G201;2)	at grup 2 sayısını bulmak	G = durum (ölümlerden önceki, son durum). Bu aşamada Grup 2 de bulunanların sayısı, yani At Treatment "at" Grup 2 sayısı.	Hesaplar C8	49	Düzen			Aktarım 1 => 2
Veri	C217	(itt1)	=COUNTIF(J2:J201;1) J2 = IF(G2="";"";A2)	itt grup 1 sayısını bulmak	Değeri 1 olan J (itt) sütununu sayıyor. J sütunu kayıplar hariç A (grpkod) sütununu yansıtıyor. Kayıplar dışında itt Grup1 sayısı.	Hesaplar C12	49	Düzen			Aktarım 2 => 1
Veri	C218	(itt2)	=COUNTIF(J2:J201;2)	itt grup 2 sayısını bulmak	Değeri 2 olan J (itt) sütununu sayıyor. J sütunu kayıplar hariç A (grpkod) sütununu yansıtıyor. Kayıplar dışında itt Grup2 sayısı.	Hesaplar C13	49	Düzen			Kayıp Grup 1
Veri	C221	NA	NA	Sayıları isimlendirmek, tanımlamak	Konu başlıkları. C sütununda 1 adet konu başlığı var, C1 ile beraber 2	Hesaplar C21	49	Düzen			Kayıp Grup 2
Veri	C222	ORat	=H211 H211=#212*(C213-F213)/(F213*(C212-F212))	at için hesaplanan OR değerini özet satırına (222) aktarmak		Hesaplar C22	49	Düzen			Olum Grup 1
Veri	D2 - D201	akt_v_y	=(A2<C2+2)*1+(A2<C2+6)*2	Aktarım olan hücreleri 0, diğerlerini orijinal grup kodu yapmak	A2 = grpkod; C2= akt_sayı (aktarımdan sonraki grup kodu). Eğer A = 1 VE C<1 ise aktarımsız grup 1 üyesi. Eğer A =2 VE C = 2 ise aktarımsız Grup 2 üyesi. Bu eşitlikleri test ediyoruz. Ya doğru = 1; ya yanlış =0. Ya 1. durum doğru (A2<C2+2) VEYA ikinci durum doğru (A2<C2+6) VEYA (aktarım varsa) ikisi birden yanlış. İkisi birden doğru olamaz. 1. durumu 1 ile carpıyoruz, 2. durumu iki ile carpıyoruz ve topluyoruz. grup 1 ise 1, grup 2 ise 2, aktarım ise 0 oluyor.	=(A = C) *1 =(A = C) *2 için 100 tanesi için =(A = C) *2 için 100 tanesi için					Olum Grup 2
Veri	D202		=COUNTIF(akt_v_y;0)	D (akt_v_y) kolonundaki 0 ları saymak		Hesaplar V39	49	Düzen			
Veri	D203		=COUNTIF(akt_v_y);1)	D (akt_v_y) kolonundaki 2 leri saymak	Aktarımdan sonra Kayıptan önce pp Grup 1 sayısını verir: Aktarım olmayan grup 1 sayısı.	Hesaplar V40	49	Düzen			
Veri	D204		=COUNTIF(akt_v_y);2)	D (akt_v_y) kolonundaki 2 leri saymak	Aktarımdan sonra Kayıptan önce pp Grup 2 sayısını verir: : Aktarım olmayan grup 2 sayısı	Hesaplar V41	49	Düzen			Kac Kez?
Veri	D207		=F202 F202 = COUNTIF([kyp_sayı];0)	Kayıp olmayan toplam hasta sayısını buraya nakletmek	Kayıptan sonra Ölümden önce toplam at ve itt gönüllü sayısı	=Veri[[#Totals];[kyp_sayı]] (sağlama - aynı sayı) Hesaplar D2 - Çıkartıldı.	51	Düzen			
Veri	D208		=I202 I202 = COUNTIF([olum_sayı];0)	Ölüm olmayan toplam hasta sayısını buraya nakletmek	Ölümlerden sonra kayıp ve ölüm görülmeyen toplam at hasta sayısı	Hesaplar D3 idi çıkartıldı. Bkz bir üst	51	Düzen			

Şekil 3-9: Acikla sekmesinin kısmi görüntüsü

Yeri Sayfa	Yeri Hücre(ler)	Adı	Formül	Amaç	Açıklama
Veri	A2 - A101	grpkod	1	1. Gruba atama yapmak	Grup aidiyeti. 1. Grubu ifade ediyor, manuel atanıyor. Burada 100 adet
Veri	A102 - A201	grpkod	2	2. Gruba atama yapmak	Grup aidiyeti. 2. Grubu ifade ediyor, manuel atanıyor. Burada 100 adet
Veri	A221 - BT221 ve A1 - J1	NA	NA	Sayıları isimlendirmek, tanımlamak	Konu başlıkları. A sütununda 7 adet konu başlığı var, A1 İle beraber B
Veri	A222	ORpp	=H206 H206=F207*(C208-F208)/(F208*(C207-F207))	H206 da hesaplanan pp için OR değerini özet satırına (222) aktarmak	
Veri	B2 - B101	aktarım_an	=ABS((RAND()<Aktar_1_2)*3-1) İsim: Aktar_1_2 = M3	Aktarım 1=>2 oranında Grup 1 uyesini Grup 2 ye dönüştürmek. Anlık sayılar üretir, her işlemde tekrarlanır.	RAND() fonksiyonu 0 (dahil) - 1 (hariç) arası rastgele sayı üretir. Orta parantez: (RAND()<Aktar_1_2), RAND fonksiyonunun ürettiği sayı 0 - Aktar_1_2 arasındaysa, 1 (aktarılacak) yoksa 0 (aynı kalacak)sonucu verir. 1 (değişecek) x 3 -1 = 2 (Grup 2 oldu); 0 (kalacak) x 3 -1 = -1, ABS(-1) = 1; Grup 1 kaldı.
Veri	B102 - B201	aktarım_an	=ABS((RAND()<Aktar_2_1)*3-1) İsim: Aktar_2_1 = M4	Aktarım 2=>1 oranında Grup 2 uyesini Grup 1 e dönüştürmek	Bkz 1 üst
Veri	B202 - B221	NA	NA	Sayıları isimlendirmek, tanımlamak	Konu başlıkları. B sütununda 7 adet konu başlığı var, B1 İle beraber 8
Veri	B222	p (ORpp)	=H208 H208=CHISQ.DIST.RT(H207;1)	H208 de hesaplanan ORpp için p değerini özet satırına aktarmak. H208 = p(Ki kare ORpp; sd 1)	CHISQ.DIST.RT function returns the right-tailed probability of the chi-squared distribution. p((H207); sd 1) H206=ORpp H207 = Ki kare ORpp

Şekil 3-10: Acikla sekmesinin kısmi görüntüsü - Büyütülmüş

4. BULGULAR

4.1. Kullanılan ana değişkenler

Aradığımız etkileşim her iki gruptan aktarım, kayıp, ölüm ve veri kümelerinin analizinde anlamlılık değişikliği arasında olduğu için, bağımsız değişkenler aktarım, kayıp ve ölüm veya bunların bileşimleri olacaktır. Buna karşılık bağımlı değişken olarak anlam değişimini ifade eden bir doğal değişken yoktur.

Simülasyon her üç veri kümesinin analizinin sonuçlarını kaydetmektedir. Ayrıca sonuçların bileşimini de gösteren değişkenler vardır, bunların özeti aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

111	17	17,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
110	7	7,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
101	9	9,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
011	0	0,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
100	2	2,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
010	5	5,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
001	6	6,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
000	54	54,00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
Toplam	100	100,00%				

Şekil 4-1: Grupların anlamlılıklarını birlikte değerlendiren tablo.

Bu tablodaki 8 satırdan birincisi (111) ve sonuncusu (000) hariç geri kalan 6 satırda veri kümeleri arasında anlam değişiklikleri gözlenmiştir. Bu örnek için bu değişimlerin toplam oranı (7+9+0+2+5+6) %29 olmuştur. Bu bilgiden yararlanarak bir bağımlı değişken üretmek mümkündür. Eğer ilgili klinik araştırmanın sonuçları uyum gördüğümüz ilk veya son satıra girmiyorsa, herhangi bir anlam değişimi olmuştur.

Şu SPSS betiki bize Any_Switch (Herhangi Dönüşüm) değişkenini üretecektir:

```
COMPUTE Any_Switch=x110 | x101 | x011 | x100 | x010 | x001.
VARIABLE LABELS  Any_Switch 'Herhangi Dönüşüm'.
EXECUTE.
```

Bu değişken, herhangi bir anlam dönüşümü olmadıysa 0, olduysa 1 değerini alacaktır.

Bu değişkenlerle yapılan binary lojistik regresyon çözümlemesinin önemli ipuçları vermesi beklenir.

4.1.1. Üretilen diğer değişkenler

Veri kümelerinde şu değişkenler de üretilmiş olmakla birlikte işlevleri ikincildir.

```
VARIABLE LEVEL Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 (SCALE)
 /KayıpGr1 KayıpGr2 (SCALE)
 /ÖlümGr1 ÖlümGr2 (SCALE)
 / pp_Kayıp_1 pp_Kayıp_2 (SCALE)
 / itt_Kayıp_1 itt_Kayıp_2 (SCALE)
 / pp_Olüm2 itt_Ölüm2 (SCALE)
 / at2Ölü (SCALE)
 / px2PPlta px2ATlta px2ITTlta (NOMINAL)


COMPUTE x1x0=(px2PPlta) & NOT (px2ITTlta).
EXECUTE.

COMPUTE x0x1=NOT (px2PPlta) &  (px2ITTlta).
EXECUTE.

COMPUTE xx10=(px2ATlta) &  NOT (px2ITTlta).
EXECUTE.

COMPUTE xx01=NOT (px2ATlta) &  (px2ITTlta).
EXECUTE.

COMPUTE x10x=(px2PPlta) & NOT (px2ATlta).
EXECUTE.

COMPUTE x01x=NOT (px2PPlta) &  (px2ATlta).
EXECUTE.

COMPUTE AkDelOrSq=AktarımDeltaOranı ** 2.
EXECUTE.

COMPUTE KayDelOrSq=KayıpDeltaOranı ** 2.
EXECUTE.

COMPUTE OlDelOrSq=ÖlümDeltaOranı ** 2.
EXECUTE.

*COMPUTE N=200.
*VARIABLE LABELS  N 'Hangi veri seti'.
*EXECUTE.
```

Hangi veri seti (N) değişkeni gerekirse verinin 50, 100 veya 200 lük gruplardan hangisinden geldiğini ayırmaya yarar. Benzer şekilde, daha büyük ve birleştirilmiş veri kümelerinde, verinin hangi senaryodan geldiğini ayırmaya yarayan değişken de vardır.

4.2. Kullanılan simülasyon planı (meta-senaryosu)

Çok sayıda plan üzerinde çalışıldı. Burada çalışılan en geniş plan olan plan 31 (3_1) üzerindeki çözümlemelere yer verildi. Plan 32, ve her ikisinin verilerinin birleştirildiği plan 3 te çözümlemede farklı sonuçlar üretmedi.

Plan 3_1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Alfa (α)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Aktarım 1 => 2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Aktarım 2 => 1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	15	15	15	15	
Kayıp Grup 1 (AT)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Kayıp Grup 2 (AT)	10	10	10	20	20	20	25	25	25	10	10	10	20	
Ölüm Grup 1 (AT)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
Ölüm Grup 2 (AT)	20	10	5	20	10	5	20	10	5	20	10	5	20	
Plan 3_1	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Alfa (α)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Aktarım 1 => 2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Aktarım 2 => 1	15	15	15	15	15	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Kayıp Grup 1 (AT)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Kayıp Grup 2 (AT)	20	20	25	25	25	10	10	10	20	20	20	25	25	25
Ölüm Grup 1 (AT)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Ölüm Grup 2 (AT)	10	5	20	10	5	20	10	5	20	10	5	20	10	5

Tablo 4-1: Plan 31 için kullanılan klinik araştırma senaryolarının şeması

4.3. Plan çerçevesinde incelenen veri kümeleri

Plan 31 başlıca iki değişik veri kümesi olarak incelendi. Bunlardan biri Plan_3_1_SPSS_Merged_Data (Plan 31 TV – Tüm Veri) diğeri ise Plan 31 DD (Dengeli Dönüşüm) olarak adlandıracağımız Plan_3_1_Balanced_Any_Switch_2x_7741 veri kümeleridir. Bu konuda daha detaylı bilgi tartışma bölümünde yer almaktadır.

Plan 31, bu meta senaryoda üretilen tüm veriyi içerir. Plan 31 DD ise özel olarak oluşturulmuş bir veri kümesidir. Plan 31 TV deki bütün herhangi dönüşüm içeren verilerden ve aynı sayıda rastgele herhangi dönüşüm içermeyen verilerden oluşur.

4.4. Çözümleme planı

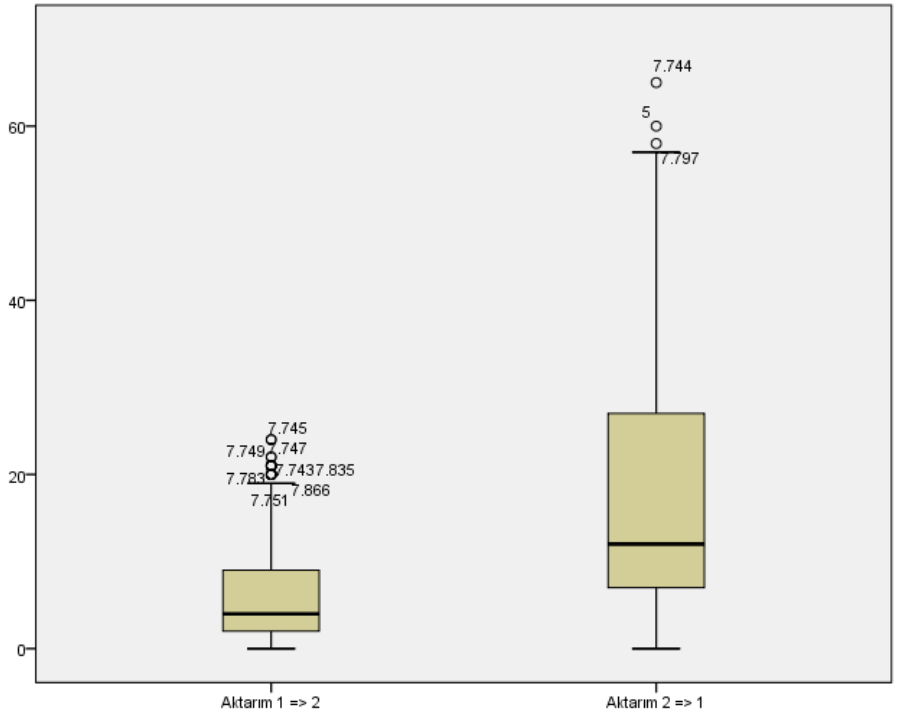
Çözümlemede Binary Lojistik Çözümleme (Analiz) kullanılacaktır. Bağımlı değişkenin ikili bir değer olması, bağımsız değişkenlerin nitelikleri gözönüne alındığında ve bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasında bir bağıntı aramak istediğimiz için en uygun çözümleme binary lojistik çözümlemedir [16, 17, 18, 19, 20].

Çözümlemede Julie Pallant'ın önerdiği [19] yol haritası izlenmiştir.

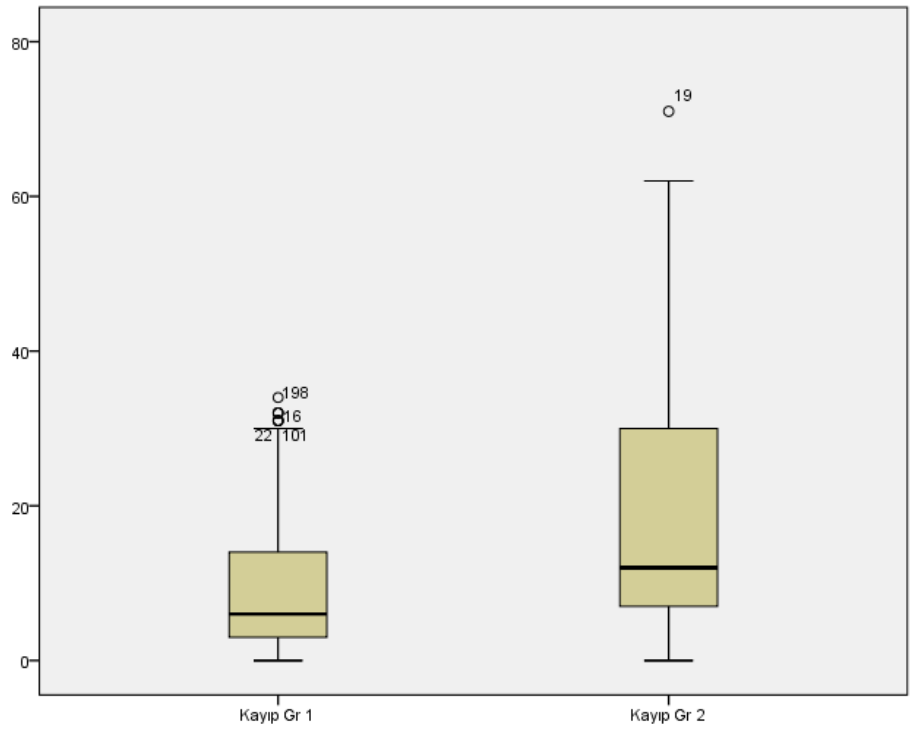
4.5. Veri kümelerinin incelenmesi

4.5.1. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi

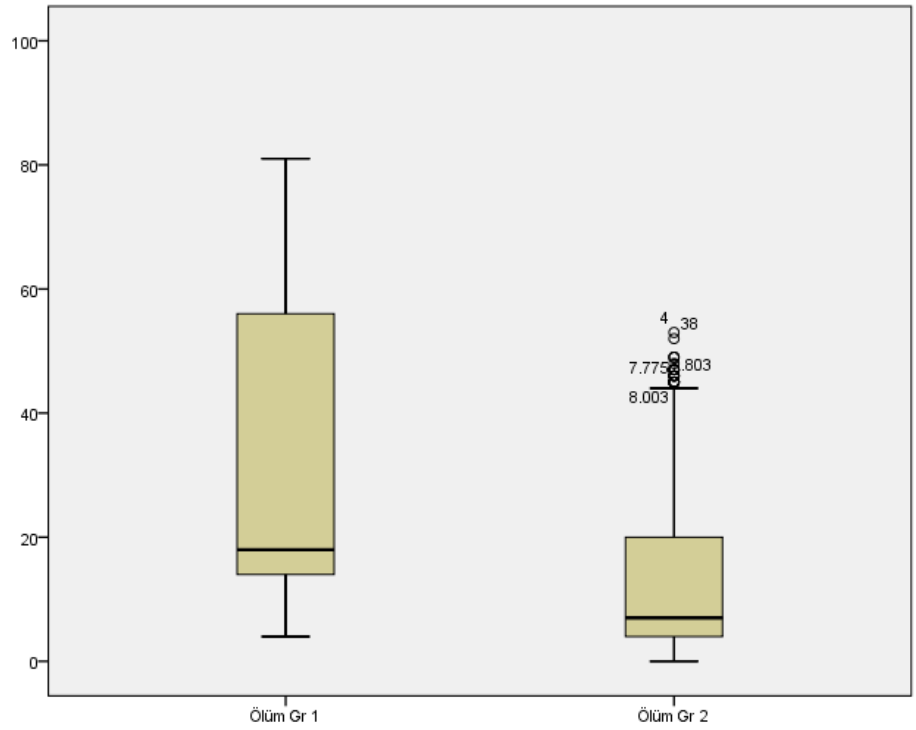
Plan 31 dengeli dönüşüm veri kümesinde toplam 15.482 veri bulunmaktadır. Bunların 7.741 tanesi herhangi bir dönüşüm içerirken 7.741 tanesi de rastgele olarak olumlu veya olumsuz ama uyumlu, dönüşüm göstermeyen veriler içerir. Plan 31 dengeli dönüşüm veri kümesindeki verilerden çözümlemede kullanılanların tanımlayıcı özellikleri aşağıdaki gibidir:



Şekil 4-2: Plan 31 DD Aktarımlar



Şekil 4-3: Plan 31 DD Kayıplar



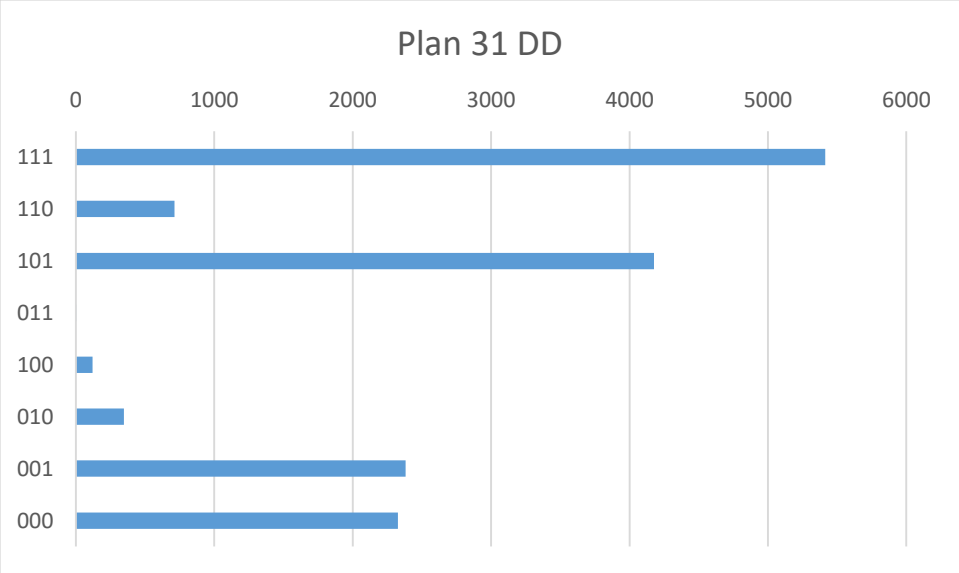
Şekil 4-4: Plan 31 DD Ölümler

	Ortalama	Median	SS	IQA
Aktarım 1 => 2	5,83	4,00	4,33	7,00
Aktarım 2 => 1	17,52	12,00	12,94	20,00
Kayıp Gr 1	8,58	6,00	6,39	11,00
Kayıp Gr 2	18,08	12,00	14,23	23,00
Ölüm Gr 1	32,55	18,00	21,75	42,00
Ölüm Gr 2	12,45	7,00	11,07	16,00

Tablo 4-2: Plan 31 DD bağımsız değişkenlerin dağılımı

111	5.414	34,97%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
110	713	4,61%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
101	4.176	26,97%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
011	2	0,01%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
100	121	0,78%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
010	347	2,24%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
001	2.382	15,39%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
000	2.327	15,03%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
Toplam	15.482	100,00%				

Tablo 4-3: Plan 31 DD bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı



Şekil 4-5: Plan 31 DD bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı

4.5.1.1. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi örneklem büyüklüğü

Plan 31 DD örneklem büyüklüğü 15.482 dir. Toplam 6 bağımsız değişken çözümleneceği için, değişken başına yaklaşık 2.580 veri düşmektedir.

4.5.1.2. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi.

SPSS binary lojistik regresyon çözümlemesinde maalesef değişkenler arası çoklu bağıntı incelenmesi seçeneği yoktur. Bu seçenek çoklu doğrusal (linear) regresyon çözümlemesinde olduğu için, bu kullanılmıştır [18, 19].

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COLLIN TOL
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT ORPP
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1
ÖlümGr2.
```

Burada bağımlı değişkenin önemi yoktur, önemli olan bağımsız değişkenler arasındaki çoklu bağıntının incelenmesidir:

Coefficients[a]

Model		Collinearity Statistics	
		Tolerance	VIF
1	Aktarım 1 => 2	,328	3,053
	Aktarım 2 => 1	,210	4,773
	Kayıp Gr 1	,209	4,777
	Kayıp Gr 2	,294	3,396
	Ölüm Gr 1	,118	8,507
	Ölüm Gr 2	,336	2,978

a. Dependent Variable: OR(PP)

Tablo 4-4: Plan 31 DD değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi

Görüldüğü gibi VIF'in 10 dan büyük olduğu veya toleransın 0,1 den küçük olduğu bir durum yoktur, değişkenler arasında önemli çoklu bağıntı yoktur.

4.5.1.3. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi çok değişkenli uç değer (outlier) incelenmesi

Bu inceleme, iki yöntemle yapılacaktır. Birincisi bağımsız değişkenlerin bileşiminin Mahalanobis mesafelerinin, aynı serbestlik derecesindeki ki kare dağılımı ile karşılaştırarak incelemek. Eğer ölçülen Mahalanobis mesafesi, ki kare dağılımı içinde bulunmaktan p < 0,001veya daha uzaksa uç değer kabul edilecektir [21]. İkincisi öncül bir çözümlemeden sonra standardize artıkların (standardized residuals) irdelenmesiyle yapılacaktır. "Standardize artıkların çoğunluğu -2 ve 2 arasına düşer ve mutlak değeri 3 ten büyük olanlar genellikle uç değer (outlier) kabul edilirler" [17].

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COLLIN TOL
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT ORPP
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1
ÖlümGr2
  /SAVE MAHAL.

SORT CASES BY MAH_1 (D).

COMPUTE Probability_MAH_1=1-CDF.CHISQ(MAH_1,6).
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 >= 0.001).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Probability_MAH_1 >= 0.001 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

Bu betik hem yukarıda anlatılan çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi için gereken çıktıyı sunuyori hem de /SAVE MAHAL komutuyla Mahalanobis mesafelerini yeni bir değişken olarak saklıyor. COMPUTE Probability_MAH_1=1-CDF.CHISQ(MAH_1,6) 6 serbestlik derecesi için Mahalanobis mesafelerinin sağ yanlı (right tailed) ki kare dağılımı içinde olma olasılıklarını hesaplıyor ve ayrı bir değişken olarak saklıyor. COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 >= 0.001). komutu da bu irdelemeye göre uç değer olmayan verileri çözümlemede kullanmak üzere filtre ediyor.

Herhangi Dönüşüm

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yok	158	72,1	72,1	72,1
	Var	61	27,9	27,9	100,0
	Total	219	100,0	100,0	

Tablo 4-5: Plan 31 DD – Mahalanobis ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı

Bu tabloyu yapmak için kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 < 0.001).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Probability_MAH_1 < 0.001 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES= Any_Switch
  /ORDER=ANALYSIS.
```

İkinci yöntemde binary lojistik regresyonu yaparken, aynı zamanda standardize artık değerleri de saklıyoruz. Daha sonra bunların 3 ve daha büyük değer taşıyanlarını dışlamak üzere, 3'ten küçük olanları yeni bir çözümlemede kullanmak için filtre ediyoruz.

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2
  /SAVE=ZRESID
  /PRINT=GOODFIT CI(95)
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).


USE ALL.
COMPUTE filter_$=(ABS(ZRE_1) < 3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'ABS(ZRE_1) < 3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

Herhangi Dönüşüm

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yok	104	100,0	100,0	100,0

Tablo 4-6 Plan 31 DD – ZRESID ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı

Bu tabloyu yapmak için kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(ABS(ZRE_1)  >=  3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'ABS(ZRE_1)  >=  3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES= Any_Switch
  /ORDER=ANALYSIS.
```

İkinci yöntemde bulunan uç değer sayısı ve dağılımı birincisinden biraz değişik.

4.5.1.4. Plan 31 Dengeli Dönüşüm veri kümesi binary lojistik çözümlemesi

Uç değerleri iki yöntemle dışlayarak yapılan lojistik çözümlemeler:

Yöntem 1 Mahalanobis değerleri kullanarak:

Kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 >= 0.001).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Probability_MAH_1 >= 0.001 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.


LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1
ÖlümGr2
  /CLASSPLOT
  /CASEWISE OUTLIER(2.5)
  /PRINT=GOODFIT CI(95)
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	3446,925	6	,000
	Block	3446,925	6	,000
	Model	3446,925	6	,000

Tablo 4-7: Plan 31 DD - Modelin Omnibus testi

Modelin Wald anlamlılığı ileri düzeyde ($p < 0,001$)

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	17711,469[a]	,202	,270

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Tablo 4-8: Plan 31 DD - Modelin özeti

Modelin pseudo R kare değerleri, saçılmanın (varyansın) % 20 ila 27 sini açıklayabildiğini düşündürüyor.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	3747,386	8	,000

Tablo 4-9: Plan 31 DD - Hosmer – Lemeshow testi

Hosmer-Lemeshow testi modeli desteklemiyor. Buna karşılık bu testin geçerlililiğinin sınırlı olduğu, veri sayısı 1.000 den fazla olduğunda güvenilirliğini yitirdiği, 25.000 inin üzerinde olduğunda ise geçersiz olduğu bildirilmiştir [22].

Bu veri kümesindeki veri sayısı 15.482 dir.

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	4710	2873	62,1
		Var	782	6898	89,8
	Overall Percentage				76,1

a. The cut value is ,500

Tablo 4-10: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu

Klasifikasyon tablosu "Herhangi Dönüşüm" olmayan verilerin % 62 sini, olanların % 90 ını doğru kestirebiliyor. Toplam doğruluk oranı % 76.

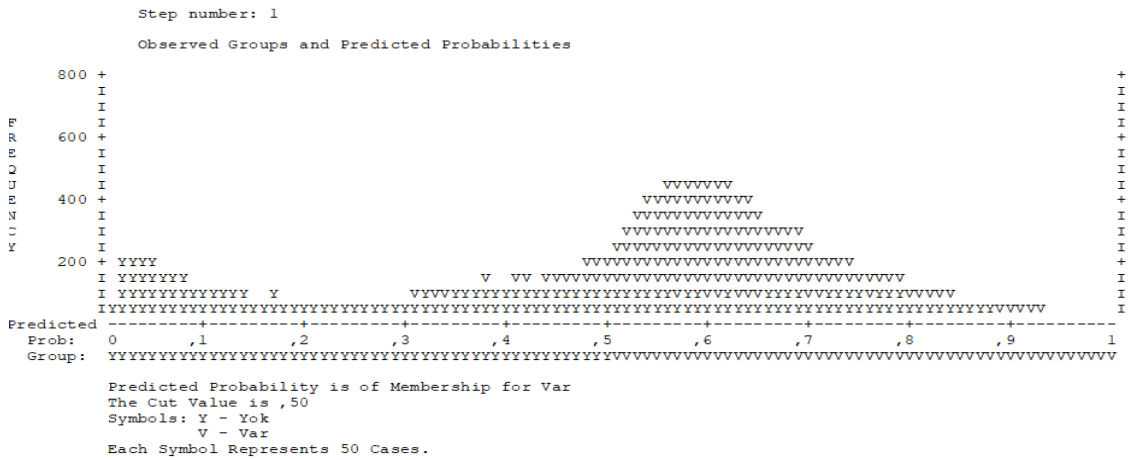
Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	Aktarım1gt2	-,053	,008	42,823	1	,000	,948	,933	,964
	Aktarım2gt1	,079	,004	475,893	1	,000	1,082	1,075	1,090
	KayıpGr1	-,053	,007	60,667	1	,000	,948	,936	,961
	KayıpGr2	,028	,003	114,336	1	,000	1,029	1,023	1,034
	ÖlümGr1	-,134	,003	1483,976	1	,000	,875	,869	,881
	ÖlümGr2	,177	,004	1720,804	1	,000	1,193	1,183	1,203
	Constant	,903	,033	754,499	1	,000	2,468		

a. Variable(s) entered on step 1: Aktarım1gt2, Aktarım2gt1, KayıpGr1, KayıpGr2, ÖlümGr1, ÖlümGr2.

Tablo 4-11: Plan 31 DD - Değişkenlerin modele etkileri

Değişkenlerin hepsinin modele etkisi ileri derecede anlamlı $p < 0,001$



Şekil 4-6: Plan 31 DD - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar

Yukarıda verilen klasifikasyon tablosunun görsel sunumu.

Casewise List[b]

Case	Selected Status[a]	Observed: Herhangi Dönüşüm	Predicted	Predicted Group	Temporary Variable: Resid	Temporary Variable: ZResid
202	S	Y**	,961	V	-,961	-4,953
232	S	Y**	,975	V	-,975	-6,267
237	S	Y**	,957	V	-,957	-4,736
247	S	Y**	,975	V	-,975	-6,297
309	S	Y**	,970	V	-,970	-5,641
352	S	Y**	,960	V	-,960	-4,889
382	S	Y**	,972	V	-,972	-5,842
429	S	Y**	,958	V	-,958	-4,792
481	S	Y**	,973	V	-,973	-5,990
497	S	Y**	,959	V	-,959	-4,827
518	S	Y**	,966	V	-,966	-5,365
561	S	Y**	,956	V	-,956	-4,682
613	S	Y**	,971	V	-,971	-5,773
654	S	Y**	,968	V	-,968	-5,507
945	S	Y**	,969	V	-,969	-5,582
1159	S	Y**	,961	V	-,961	-4,933
1371	S	Y**	,969	V	-,969	-5,614

a. S = Selected, U = Unselected cases, and ** = Misclassified cases.

b. Cases with studentized residuals greater than 2,500 are listed.

Tablo 4-12: Plan 31 DD - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü

Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu 17 adet veri saptanmıştır. Bir sonraki analiz grubu standardize artıkların mutlak değerinin 3 ten fazla olduğu veriler ayıklanarak yapılacağı için, bu 17 veri bu analizde ayıklanarak analiz tekrarı yapılmamıştır. Burada yer alan kestirimsel değerlerin hepsi yalancı pozitiftir. Yani "Herhangi Dönüşüm" olmayan 17 veri kestirimsel olarak dönüşüm var sonucu vermiştir.

Yöntem 2, standardize artıkları üçten küçük verilerin çözümlemesi (özet) :

Bu çözümlemede anlamlılık vb. değerlerde kayda değer bir fark görülmediği için yalnızca özet olarak sunulacaktır. Bu çözümlemede, muhtemelen artık değerleri üçten küçük verileri çözümlemeye aldığımız için, çözümleme sonunda artık değeri 2,5 tan daha büyük veri yok. Birinci yöntemde büyük artık değerli verilerin hepsi yalancı pozitif idi.

Bu uç değerlerin olmadığı çözümlemede, muhtemelen bu nedenle, kestirim özellikle "Herhangi Dönüşüm" yok grubu için daha doğru oldu.

Yine aynı nedenle, yani kayda değer bir fark sunmadıkları için, yapılan ama sunulmayan çözümlemelerden de bölüm sonunda kısaca bahsedilecektir.

Kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(ABS(ZRE_1) < 3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'ABS(ZRE_1) < 3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2
  /CLASSPLOT
  /CASEWISE OUTLIER(2.5)
  /PRINT=GOODFIT CI(95)
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	4000,723	6	,000
	Block	4000,723	6	,000
	Model	4000,723	6	,000

Tablo 4-13: Plan 31 DD - Modelin Omnibus testi

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	17317,009[a]	,229	,305

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Tablo 4-14: Plan 31 DD - Modelin özeti

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	3501,423	8	,000

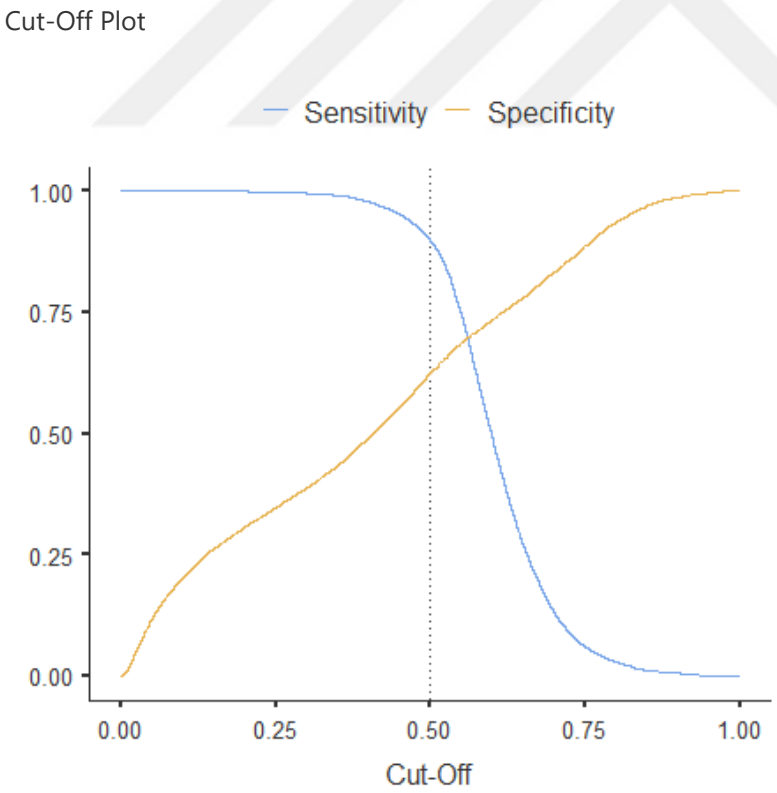
Tablo 4-15: Plan 31 DD - Hosmer – Lemeshow testi

Classification Table[a]

Observed		Predicted		
		Herhangi Dönüşüm		Percentage Correct
		Yok	Var	
Step 1	Herhangi Dönüşüm Yok	4864	2773	63,7
	Var	783	6958	89,9
	Overall Percentage			76,9

a. The cut value is ,500

Tablo 4-16: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile Plan 31 DD klasifikasyon tablosu



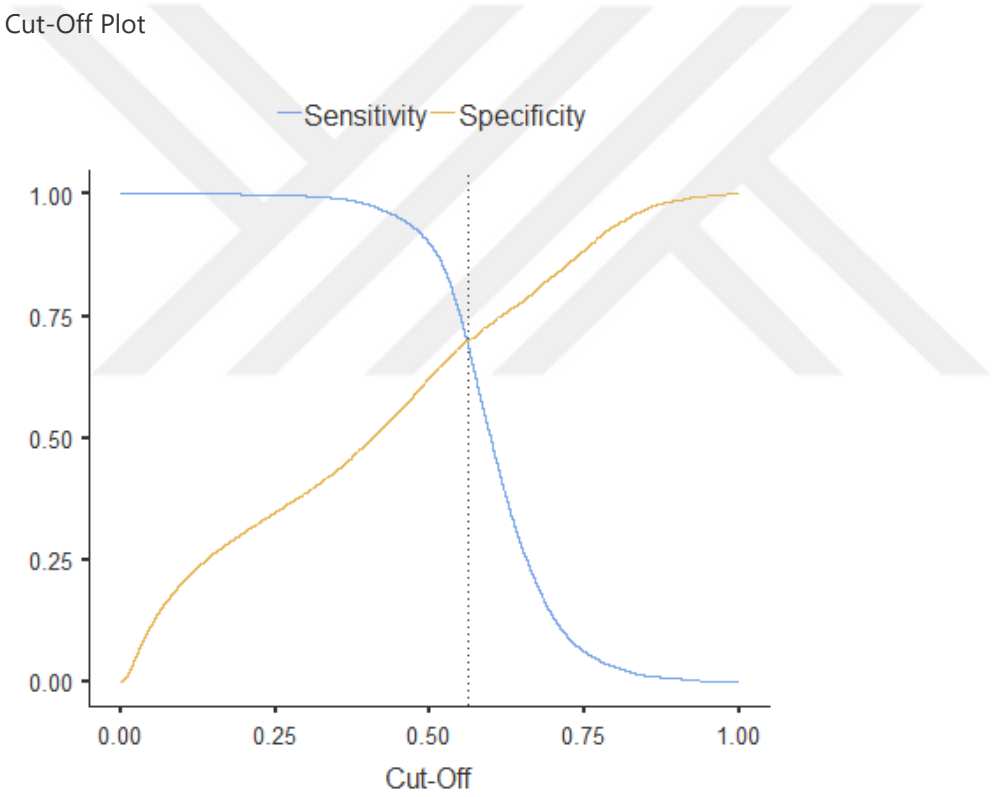
Şekil 4-7: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	5401	2340	69,8
		Var	2344	5397	68,7
	Overall Percentage				69,7

a. The cut value is ,560

Tablo 4-17: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile Plan 31 DD klasifikasyon tablosu



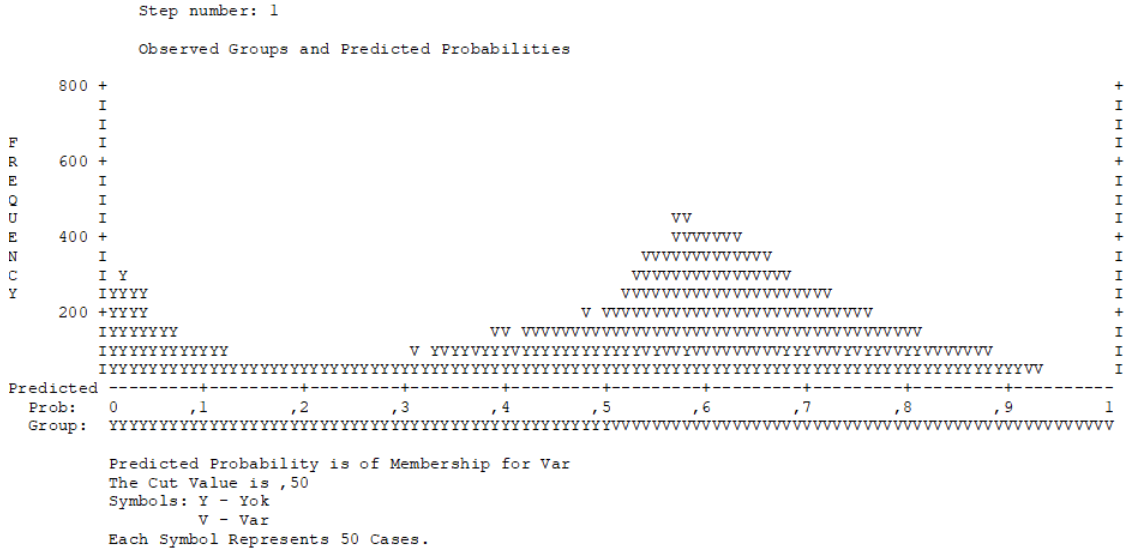
Şekil 4-8: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	Aktarım1gt2	-,059	,008	53,278	1	,000	,943	,928	,958
	Aktarım2gt1	,089	,004	581,118	1	,000	1,093	1,086	1,101
	KayıpGr1	-,057	,007	72,427	1	,000	,944	,932	,957
	KayıpGr2	,031	,003	136,137	1	,000	1,032	1,026	1,037
	ÖlümGr1	-,150	,004	1661,722	1	,000	,860	,854	,867
	ÖlümGr2	,202	,005	1930,271	1	,000	1,223	1,213	1,235
	Constant	,958	,034	817,461	1	,000	2,607		

a. Variable(s) entered on step 1: Aktarım1gt2, Aktarım2gt1, KayıpGr1, KayıpGr2, ÖlümGr1, ÖlümGr2.

Tablo 4-18: Plan 31 DD - Değişkenlerin modele etkileri



Şekil 4-9: Plan 31 DD - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar

Casewise List[a]

a. The casewise plot is not produced because no outliers were found.

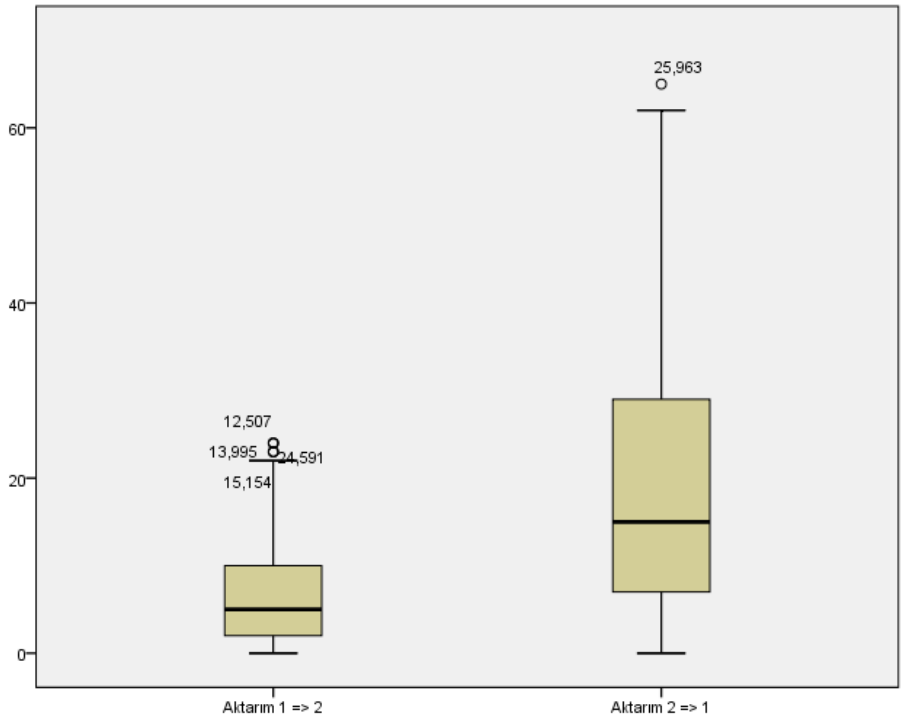
Tablo 4-19: Plan 31 DD - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü

Bu yöntemde göze çarpan iki fark, 2,5 ve daha büyük standardize artık değeri olan veri bulunmaması ve olasılıkla bu nedenle, "Herhangi Dönüşüm" yok grubunu daha iyi kestirebilmesi (yöntem 1 de % 62,1 iken, yöntem 2 de % 63,7). "Herhangi Dönüşüm" var grubu kestirim oranı sırasıyla % 89,8 ve % 89,9.

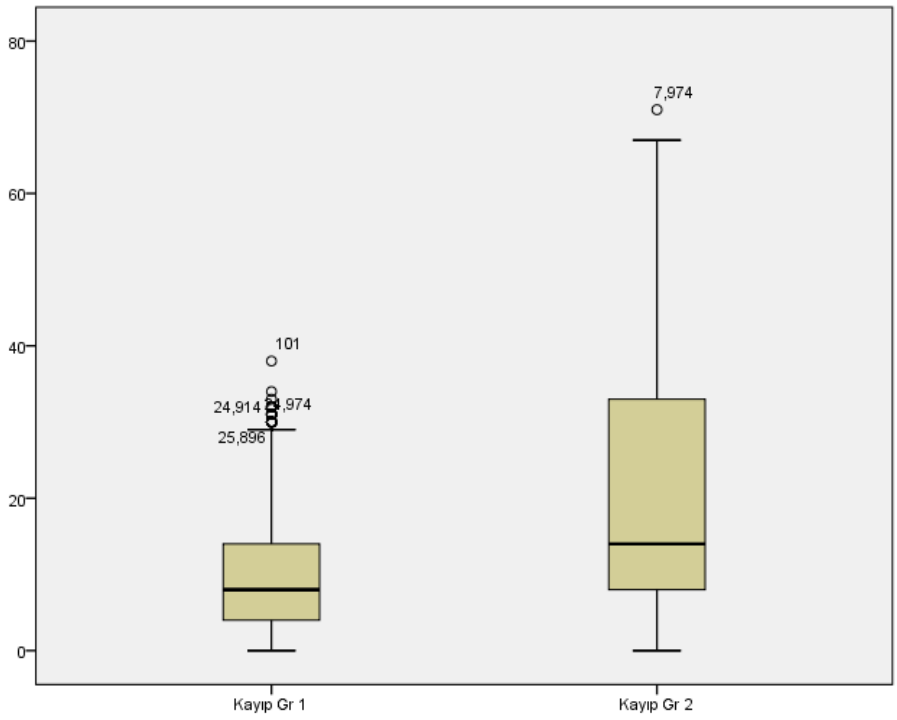
4.5.2. Plan 31 Tüm veri kümesi

Plan 31 tüm veri kümesinde toplam 53.000 veri bulunmaktadır. Bunların 7.741 tanesi herhangi bir dönüşüm içerirken 45.259 tanesi de olumlu veya olumsuz ama uyumlu, dönüşüm göstermeyen veriler içerir. Çözümlemede yer alacak bağımlı değişken "Herhangi Dönüşüm" olduğu için, bu veri kümesinde "Herhangi Dönüşüm" değişkeninin dağılımındaki ciddi dengesizlik dikkate alınmak zorundadır.

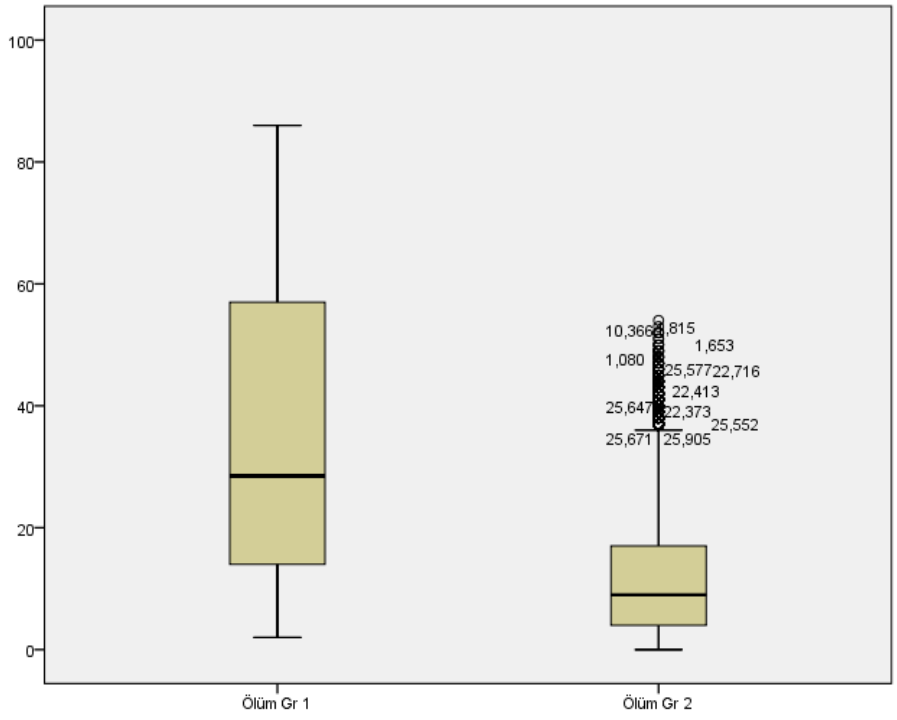
Plan 31 tüm veri kümesindeki verilerden çözümlemede kullanılanların tanımlayıcı özellikleri aşağıdaki gibidir:



Şekil 4-10: Plan 31 TV - Aktarımlar



Şekil 4-11: Plan 31 TV - Kayıplar



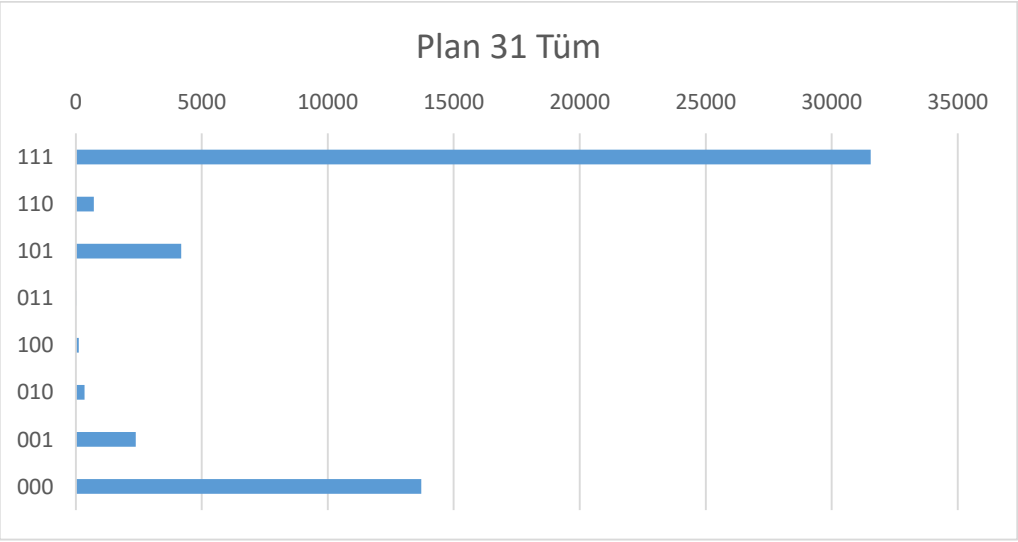
Şekil 4-12: Plan 31 TV- Ölümler

	Ortalama	Median	SS	IQA	Minimum	Maximum
Aktarım 1 => 2	6.22	5.00	4.45	8.00	0.00	24.00
Aktarım 2 => 1	18.54	15.00	13.06	22.00	0.00	65.00
Kayıp Gr 1	9.25	8.00	6.48	10.00	0.00	38.00
Kayıp Gr 2	19.59	14.00	14.58	25.00	0.00	71.00
Ölüm Gr 1	35.53	28.50	21.75	43.00	2.00	86.00
Ölüm Gr 2	12.05	9.00	11.07	13.00	0.00	54.00

Tablo 4-20: Plan 31 TV - bağımsız değişkenlerin dağılımı

111	31.552	59.53%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
110	713	1.35%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
101	4.176	7.88%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
011	2	0.00%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
100	121	0.23%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
010	347	0.65%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
001	2.382	4.49%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
000	13.707	25.86%		p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)
Toplam	53.000	100.00%				

Tablo 4-21: Plan 31 TV - bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı



Şekil 4-13: Plan 31 TV - bağımlı değişken Herhangi Dönüşüm dağılımı

4.5.2.1. Plan 31 Tüm veri kümesi örneklem büyüklüğü

Plan 31 tüm örneklem büyüklüğü 53.000 dir. Toplam 6 bağımsız değişken çözümleneceği için, değişken başına yaklaşık 8.833 veri düşmektedir. Bağımlı değişken, "Herhangi Dönüşüm", ikili (dichotomous) bir değişkendir (0=Yok, 1=Var). Bu veri kümesinde bu değişkenin dengesiz dağıldığına (Yok=45.259, Var=7.741) dikkat çekmiştim.

4.5.2.2. Plan 31 Tüm veri kümesi değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi.

SPSS binary lojistik regresyon çözümlemesinde maalesef değişkenler arası çoklu bağıntı incelenmesi seçeneği yoktur. Bu seçenek çoklu doğrusal (linear) regresyon çözümlemesinde olduğu için, bu kullanılmıştır [18, 19].

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COLLIN TOL
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT ORPP
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2.
```

Burada bağımlı değişkenin önemi yoktur, önemli olan bağımsız değişkenler arasındaki çoklu bağıntının incelenmesidir:

Coefficients[a]

Model		Collinearity Statistics	
		Tolerance	VIF
1	Aktarım 1 => 2	,346	2,894
	Aktarım 2 => 1	,230	4,339
	Kayıp Gr 1	,224	4,458
	Kayıp Gr 2	,323	3,099
	Ölüm Gr 1	,146	6,849
	Ölüm Gr 2	,478	2,092

a. Dependent Variable: OR(PP)

Tablo 4-22: Plan 31 TV - değişkenler arası çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi

Görüldüğü gibi VIF'in 10 dan büyük olduğu veya toleransın 0,1 den küçük olduğu bir durum yoktur, değişkenler arasında önemli çoklu bağıntı yoktur.

4.5.2.3. Plan 31 Tüm veri kümesi çok değişkenli uç değer (outlier) incelenmesi

Bu inceleme, iki yöntemle yapılacaktır. Birincisi bağımsız değişkenlerin bileşiminin Mahalanobis mesafelerinin, aynı serbestlik derecesindeki ki kare dağılımı ile karşılaştırarak incelemek. Eğer ölçülen Mahalanobis mesafesi, ki kare dağılımı içinde bulunmaktan $p < 0,001$veya daha uzaksa uç değer kabul edilecektir Identifying Multivariate Outliers in SPSS, [21]. İkincisi öncül bir çözümlemeden sonra standardize artıkların (standardized residuals) irdelenmesiyle yapılacaktır. "Standardize artıkların çoğunluğu -2 ve 2 arasına düşer ve mutlak değeri 3 ten büyük olanlar genellikle uç değer (outlier) kabul edilirler" [17].

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COLLIN TOL
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT ORPP
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1
ÖlümGr2
  /SAVE MAHAL.

SORT CASES BY MAH_1 (D).

COMPUTE Probability_MAH_1=1-CDF.CHISQ(MAH_1,6).
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 >= 0.001).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Probability_MAH_1 >= 0.001 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

Bu betik hem yukarıda anlatılan çoklu bağıntı (multicollinearity) incelenmesi için gereken çıktıyı sunuyor, hem de /SAVE MAHAL komutuyla Mahalanobis mesafelerini yeni bir değişken olarak saklıyor. COMPUTE Probability_MAH_1=1-CDF.CHISQ(MAH_1,6) 6 serbestlik derecesi için Mahalanobis mesafelerinin sağ yanlı (right tailed) ki kare dağılımı içinde olma olasılıklarını hesaplıyor ve ayrı bir değişken

olarak saklıyor. COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 >= 0.001). komutu da bu irdelemeye göre uç değer olmayan verileri çözümlemede kullanmak üzere filtre ediyor.

Herhangi Dönüşüm

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yok	393	89,5	89,5	89,5
	Var	46	10,5	10,5	100,0
	Total	439	100,0	100,0	

Tablo 4-23: Plan 31 TV – Mahalanobis ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı

Bu tabloyu yapmak için kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 < 0.001).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Probability_MAH_1 < 0.001 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES= Any_Switch
  /ORDER=ANALYSIS.
```

İkinci yöntemde binary lojistik regresyonu yaparken, aynı zamanda standardize artık değerleri de saklıyoruz. Daha sonra bunların 3 ve daha büyük değer taşıyanlarını dışlamak üzere, 3'ten küçük olanları yeni bir çözümlemede kullanmak için filtre ediyoruz.

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2
  /SAVE=ZRESID
  /PRINT=GOODFIT CI(95)
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).


USE ALL.
COMPUTE filter_$=(ABS(ZRE_1) < 3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'ABS(ZRE_1) < 3 (FILTER)'.
```

```
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

Herhangi Dönüşüm

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Var	12	100,0	100,0	100,0

Tablo 4-24: Plan 31 TV – ZRESID ile bulunan uç değer sayılarının dağılımı

Bu tabloyu yapmak için kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(ABS(ZRE_1)  >=  3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'ABS(ZRE_1)  >=  3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES= Any_Switch
  /ORDER=ANALYSIS.
```

İkinci yöntemde bulunan uç değer sayısı ve dağılımı birincisinden değişik.

4.5.2.4. Plan 31 Tüm Veri veri kümesi binary lojistik çözümlemesi

Uç değerleri iki yöntemle dışlayarak yapılan lojistik çözümlemeler:

Yöntem 1 Mahalanobis değerleri kullanarak:

Kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(Probability_MAH_1 >= 0.001).
VARIABLE LABELS filter_$ 'Probability_MAH_1 >= 0.001 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.


LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
```

```
/METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1
ÖlümGr2
/CLASSPLOT
/CASEWISE OUTLIER(2.5)
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	4307,451	6	,000
	Block	4307,451	6	,000
	Model	4307,451	6	,000

Tablo 4-25: Plan 31 TV - Modelin Omnibus testi

Modelin Wald anlamlılığı ileri düzeyde ($p < 0,001$)

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	39467,000[a]	,079	,139

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

Tablo 4-26: Plan 31 TV - Modelin özeti

Modelin pseudo R kare değerleri, saçılmanın (varyansın) % 8 ila 14 ünü açıklayabildiğini düşündürüyor.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5517,111	8	,000

Tablo 4-27: Plan 31 TV - Hosmer – Lemeshow testi

Hosmer-Lemeshow testi modeli desteklemiyor. Buna karşılık bu testin geçerlililiğinin sınırlı olduğu, veri sayısı 1.000 den fazla olduğunda güvenilirliğini yitirdiği, 25.000 inin üzerinde olduğunda ise geçersiz olduğu bildirilmiştir [22].

Bu veri kümesindeki veri sayısı 53.000 dir.

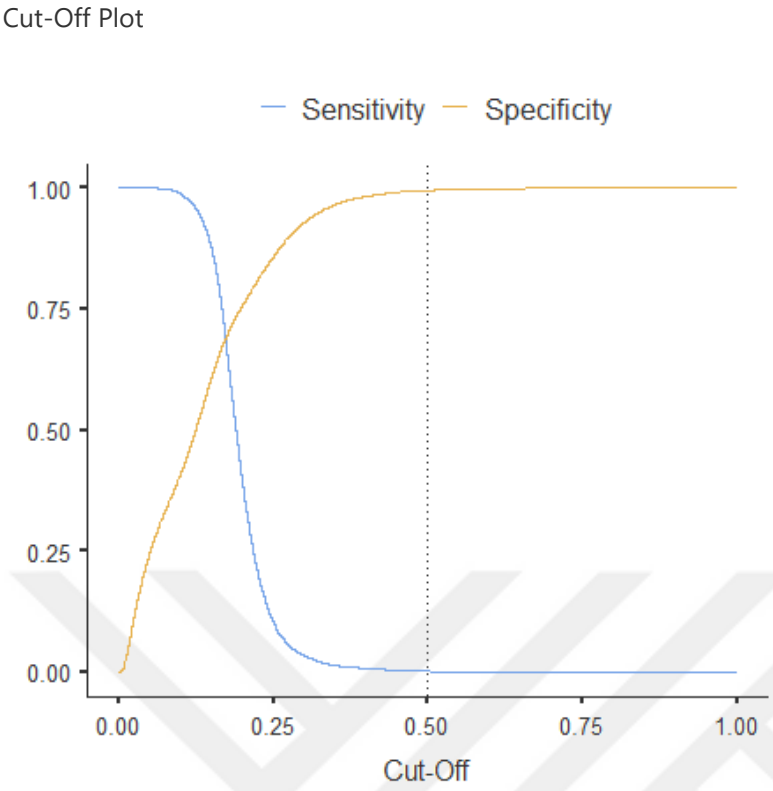
Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	44668	198	99,6
		Var	7677	18	,2
	Overall Percentage				85,0

a. The cut value is ,500

Tablo 4-28: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu

Klasifikasyon tablosu varsayılan (default) ayar olan 0,5 kesim noktası ile herhangi bir dönüşüm olmayan verilerin % 99,6 sını, olanların % 0,2 sini doğru kestirebiliyor. Toplam doğru kestirim oranı % 85,0.



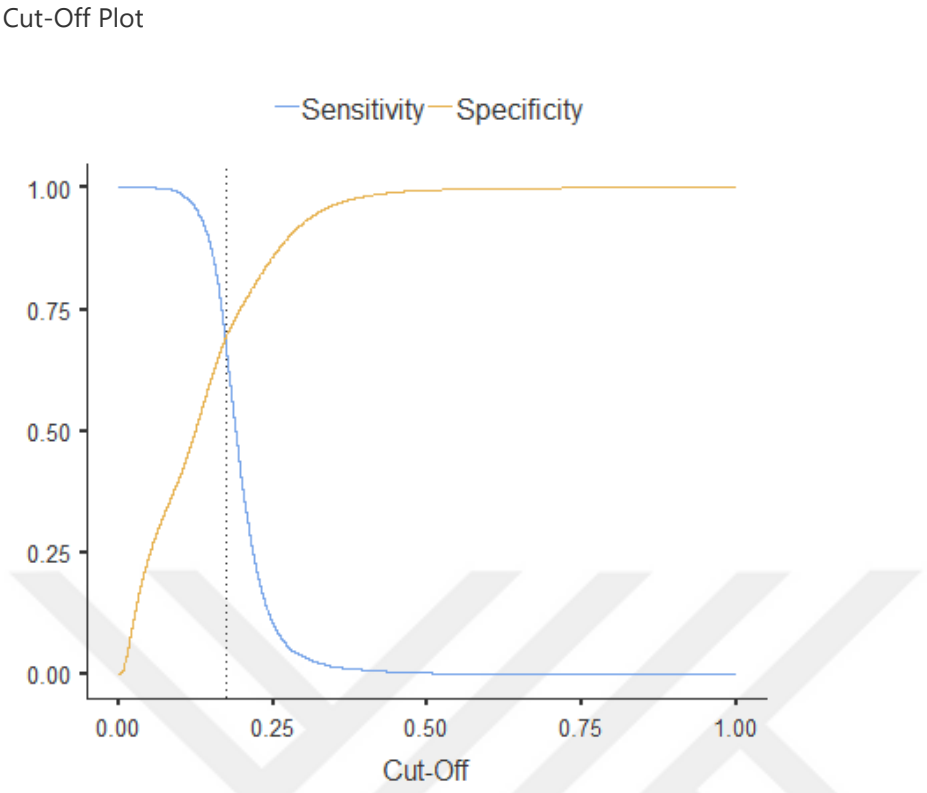
Şekil 4-14: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	31270	13596	69,7
		Var	2628	5067	65,8
	Overall Percentage				69,1

a. The cut value is ,175

Tablo 4-29: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile Plan 31 TV klasifikasyon tablosu



Şekil 4-15: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

Çözümleme bir kez daha bu kez kesim noktasını 0,175 e ayarlayarak yapıldığında, modelin toplam başarısı yaklaşık %15 bozulmakla birlikte, "Herhangi Dönüşüm" var'ı doğru kestirim olasılığı yaklaşık 330 kat artmaktadır.

Bu ayarlarla model herhangi bir dönüşüm olmayan verilerin % 69,7 sini, olanların % 65,8 ini doğru kestirebiliyor. Toplam doğru kestirim oranı % 69,1.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	Aktarım1gt2	-.021	.006	14.290	1	.000	.979	.968	.990
	Aktarım2gt1	.060	.002	608.665	1	.000	1.062	1.057	1.067
	KayıpGr1	-.044	.005	83.068	1	.000	.957	.948	.966
	KayıpGr2	.016	.002	76.583	1	.000	1.016	1.013	1.020
	ÖlümGr1	-.091	.002	1942.672	1	.000	.913	.909	.917
	ÖlümGr2	.113	.002	2527.168	1	.000	1.119	1.114	1.124
	Constant	-1.102	.022	2443.448	1	.000	.332		

a. Variable(s) entered on step 1: Aktarım1gt2, Aktarım2gt1, KayıpGr1, KayıpGr2, ÖlümGr1, ÖlümGr2.

Tablo 4-30: Plan 31 TV - Değişkenlerin modele etkileri

Değişkenlerin hepsinin modele etkisi ileri derecede anlamlı $p < 0,001$

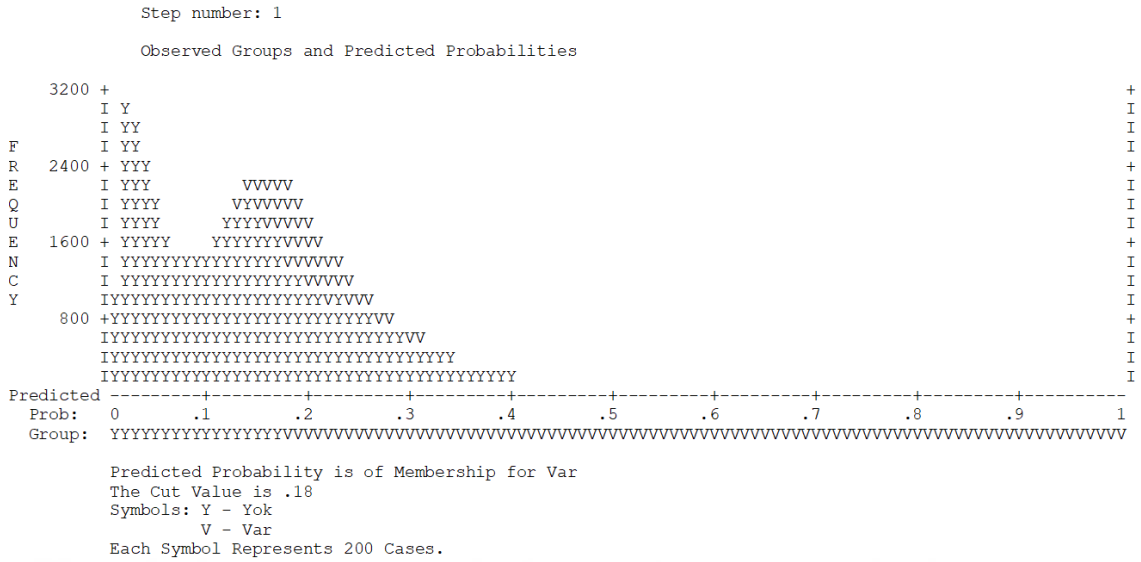
```
            Step number: 1

            Observed Groups and Predicted Probabilities

    3200 +                                                                                +
         I Y                                                                              I
         I YY                                                                             I
F        I YY                                                                             I
R   2400 + YYY                                                                            +
E        I YYY          VVVVV                                                            I
Q        I YYYY        VYVVVVV                                                           I
U        I YYYY       YYYYVVVVV                                                         I
E   1600 + YYYYY    YYYYYYYVVVV                                                          +
N        I YYYYYYYYYYYYYYYYVVVVVV                                                        I
C        I YYYYYYYYYYYYYYYYYYVVVVV                                                       I
Y        IYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYVVVV                                                       I
      800 +YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYVV                                                    +
         IYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYVV                                                  I
         IYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY                                                 I
         IYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY                                              I
Predicted ---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+----------
  Prob:   0        .1        .2        .3        .4        .5        .6        .7        .8        .9         1
  Group:  YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVVV

          Predicted Probability is of Membership for Var
          The Cut Value is .50
          Symbols: Y - Yok
                   V - Var
          Each Symbol Represents 200 Cases.
```

Şekil 4-16: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,5



Şekil 4-17: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,175

Yukarıda verilen klasifikasyon tablosunun görsel sunumu.

Casewise List[a]

a. The casewise plot is not produced because no outliers were found.

Tablo 4-31: Plan 31 TV - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü

Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu veri bu çözümlemede saptanmamıştır.

Yöntem 2, standardize artıkları üçten küçük verilerin çözümlemesi (özet) :

Bu çözümlemede anlamlılık vb. değerlerde kayda değer bir fark görülmediği için yalnızca özet olarak sunulacaktır.

Yine aynı nedenle, yani kayda değer bir fark sunmadıkları için, yapılan ama sunulmayan çözümlemelerden de bölüm sonunda kısaca bahsedilecektir.

Kullanılan betik:

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(ABS(ZRE_1) < 3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'ABS(ZRE_1) < 3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1
ÖlümGr2
  /CLASSPLOT
  /CASEWISE OUTLIER(2.5)
  /PRINT=GOODFIT CI(95)
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	4347,642	6	,000
	Block	4347,642	6	,000
	Model	4347,642	6	,000

Tablo 4-32: Plan 31 TV - Modelin Omnibus testi

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	39376,904[a]	,079	,140

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

Tablo 4-33: Plan 31 TV - Modelin özeti

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5262,488	8	,000

Tablo 4-34: Plan 31 TV - Hosmer – Lemeshow testi

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	45052	207	99,5
		Var	7633	17	,2
	Overall Percentage				85,2

a. The cut value is ,500

Tablo 4-35: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	31615	13644	69,9
		Var	2693	4957	64,8
	Overall Percentage				69,1

a. The cut value is ,175

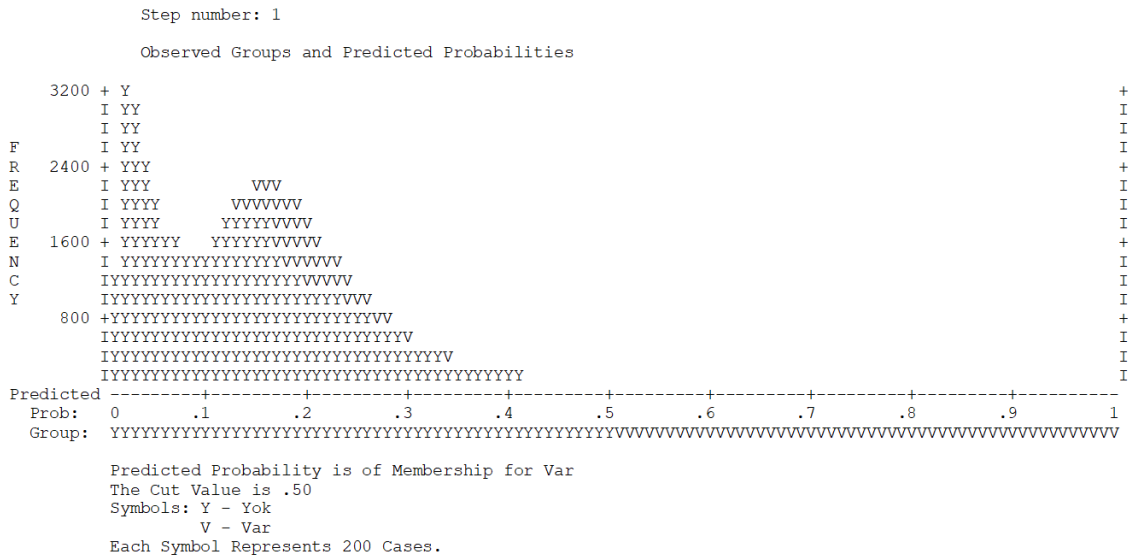
Tablo 4-36: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile klasifikasyon tablosu

Variables in the Equation

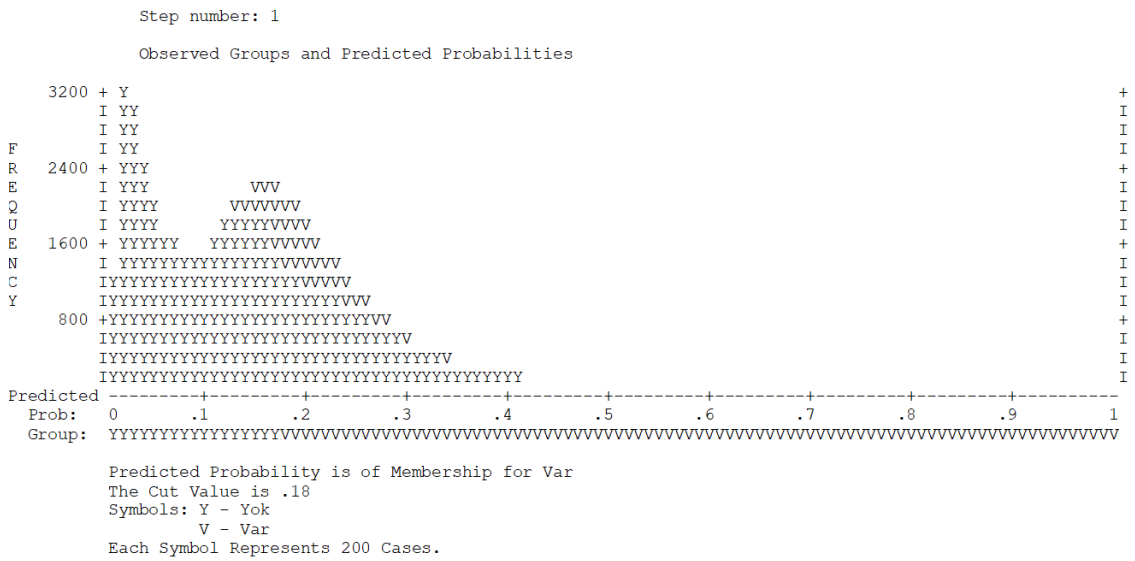
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	Aktarım1gt2	-.020	.006	13.647	1	.000	.980	.969	.990
	Aktarım2gt1	.061	.002	648.842	1	.000	1.063	1.058	1.068
	KayıpGr1	-.046	.005	93.248	1	.000	.955	.947	.964
	KayıpGr2	.015	.002	71.716	1	.000	1.016	1.012	1.019
	ÖlümGr1	-.091	.002	1968.893	1	.000	.913	.909	.917
	ÖlümGr2	.109	.002	2441.287	1	.000	1.116	1.111	1.120
	Constant	-1.082	.022	2348.814	1	.000	.339		

a. Variable(s) entered on step 1: Aktarım1gt2, Aktarım2gt1, KayıpGr1, KayıpGr2, ÖlümGr1, ÖlümGr2.

Tablo 4-37: Plan 31 TV - Değişkenlerin modele etkileri



Şekil 4-18: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,5



Şekil 4-19: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar, kesim noktası 0,175

Casewise List[a]

a. The casewise plot is not produced because no outliers were found.

Tablo 4-38: Plan 31 TV - Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu verilerin dökümü

Standardize artıkların mutlak değerinin 2,5 tan fazla olduğu veri bu çözümlemede saptanmamıştır.

4.5.3. Çözümlenen başka senaryolar

Başka veri kümelerinin örneğin 32 ve her iki kümenin bileşiminin 31+32 çözümlemesi dikkat çekecek farklılıkta sonuçlar üretmemiştir.

Aynı veri kümeleri daha robüst çözümlemelerle de yine farklı dikkat çekici sonuç üretmemiştir.

Kullanlan çözümlemeler: SPSS Bootstrapped Binary Logistic Regression ve Generalized Linear Models altında Type of model: Binary Logistic; Estimation da Robust Estimator seçimleri.

Bu çözümlemelerin örnekleri yalnızca Plan 31 Tüm Veri Kümesi, standardize artıkları üçten küçük olarak filtrelenmiş veri kümesi için sunulmuştur

4.5.3.1. Generalized Linear Models - Binary Logistic - Robust Estimator

Kullanılan betik:

```
* Generalized Linear Models.
GENLIN Any_Switch (REFERENCE=FIRST) WITH Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2
  /MODEL Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2 INTERCEPT=YES
 DISTRIBUTION=BINOMIAL LINK=LOGIT
  /CRITERIA METHOD=FISHER(1) SCALE=1 COVB=ROBUST MAXITERATIONS=100 MAXSTEPHALVING=5
   PCONVERGE=1E-006(ABSOLUTE) SINGULAR=1E-012 ANALYSISTYPE=3(LR) CILEVEL=95 CITYPE=WALD LIKELIHOOD=FULL
  /MISSING CLASSMISSING=EXCLUDE
  /PRINT CPS DESCRIPTIVES MODELINFO FIT SUMMARY SOLUTION
   /SAVE MEANPRED PREDVAL STDPEARSONRESID.
```

Herhangi Dönüşüm * Predicted Category Value Crosstabulation

Count

		Predicted Category Value		
		Yok	Var	Total
Herhangi Dönüşüm	Yok	45044	215	45259
	Var	7728	13	7741
Total		52772	228	53000

Tablo 4-39: Plan 31 TV - Saklanan Predicted Category değişkeni ile gözlenen Herhangi Dönüşüm karşılaştırması

Bu çözümleme klasifikasyon tablosu sunmadığı gibi kesim noktası seçeneği de sunmuyor. Bu nedenle çıktı, kesim noktası varsayılan değer olan 0,5 ile yapılmıştır.

Aşağıda göreceğiniz tablo 4-40, yukarıdaki tablo 4-39 dan yararlanarak elle yapılmıştır, SPSS çıktısı değildir.

Classification Table[a]

			Predicted		
	Observed		Herhangi Dönüşüm		Percentage Correct
			Yok	Var	
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	45044	215	99,5
		Var	7728	13	0,2
	Overall Percentage				85,0

a. The cut value is .5

Tablo 4-40: Plan 31 TV - Klasifikasyon tablosu (hesaplanmış)

Kayda değer bir fark yok..

4.5.3.2. Bootstrapped Binary Logistic Regression

Kullanılan betik:

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
BOOTSTRAP
  /SAMPLING METHOD=SIMPLE
  /VARIABLES TARGET=Any_Switch INPUT=Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2
  /CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=1000
  /MISSING USERMISSING=EXCLUDE.
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Any_Switch
  /METHOD=ENTER Aktarım1gt2 Aktarım2gt1 KayıpGr1 KayıpGr2 ÖlümGr1 ÖlümGr2
  /CLASSPLOT
  /CASEWISE OUTLIER(2.5)
  /PRINT=GOODFIT
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.175).
```

Kesim noktası Plan 31 TV için 0,175.

Classification Table[a]

Observed			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage Correct
			Yok	Var	
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	31507	13752	69,6
		Var	2647	5094	65,8
	Overall Percentage				69,1

a. The cut value is ,175

Tablo 4-41: Plan 31 TV – Kesim noktası 0,175 ile klasifikasyon tablosu

Kayda değer bir fark yok.

5. TARTIŞMA

5.1. Giriş

Klinik araştırmalarda yerleşmiş hatta standardize olmuş kurallar vardır. Bu kurallar araştırmacıyı bazı kararlara yönlendirir: p'nin kendisinden daha küçük olmasıyla anlam aradığımız kesim değeri, alfa çoğu zaman 0,05 seçilir (α: 0,05); güç 0,80 seçilir (1-β: 0,80), sözü edilmez ama olasılıkla veri kümesi ITT ve analiz tarzı frekuentist seçilir.

Bu seçimlerin hepsi önemlidir ve standardize olarak yapmanın yanlış olacağı çok sayıda seçenek vardır [15].

Bu tez bunlardan yalnızca yeterince araştırılmamış olan çözümlemede kullanılan veri kümeleri ile anlamlılık arasında bağıntı araştırmaktadır. Özellikle veri kümelerinden birinin, örneğin PP, çözümlemesi anlamlı sonuç verirken ($p \leq \alpha$) aynı çözümlemenin, aynı araştırmanın başka bir veri kümesiyle, örneğin ITT, yapıldığında anlamsız sonuç vermesinin ($p > \alpha$) koşullarını araştırmaktadır. Daha spesifik olarak, PP, ITT ve AT veri kümelerini birbirinden ayıran koşullar ile, bu veri kümelerinin çözümlemelerinin arasındaki (var ise) fark ile bir bağıntı olup olmadığını araştırmaktadır.

Tez çalışması bazı yanıtlar, bazı değerler ve bazı yeni sorular üretmiştir. Farklı veri kümelerinin (PP, ITT, AT) çözümlemelerinde uyumlu sonuç verip vermeyeceğini, makul bir başarıyla öngörebilecek bir model geliştirilmiştir. Dolayısıyla "PP, ITT ve AT veri kümelerini birbirinden ayıran koşullar ile, bu veri kümelerinin çözümlemelerinin arasındaki (var ise) fark ile bir bağıntı var mıdır?" sorusuna yanıtımız ihtiyatlı bir evet olmaktadır.

Bu sorunun değerlendirilebilmesi için gereken verinin üretilmesi manuel olarak imkansız değilse de yıllar alabilecek ve hataya çok açık bir süreçtir. Tez çalışması, bu konuda, bundan sonra çalışacak bilim insanları için çok değerli olabilecek bir simülasyon oluşturmuştur.

İleriye dönük sorular olarak ise simülasyon modelinde daha da iyileştirme yapılabilir mi? Seçilecek veri kümelerini de sonuç elde etmeye yönelik optimize edecek süreçler düşünülebilir mi? Gerek bağımlı, gerek bağımsız değişkenler için daha farklı seçenekler değerlendirilebilir mi? soruları akla gelenler arasında ilk sıraları almaktadır.

5.2. Değişkenlerin seçimi

Simülasyonun gelişimi çok titiz ve çok uzun bir çalışmanın sonucu oldu. Yakın zamandaki son versiyon sayısı 81 idi. Bu geliştirme sürecinde verinin kendisi ve analizini sürekli kontrol etmek ve kısmi veri üzerinde de istatistik analiz yaparak hata önlemek amacıyla toplam 75 değişken üreten bir model ile çalışıldı.

Bu değişkenlerin birçok bileşimi birçok çözümlemede denendi.

Sonuç olarak en geniş açıklamayı yapabilecek en basit modeli hedeflediğimiz için bağımsız değişkenler olarak Aktarım 1 => 2, Aktarım 2 => 1, Kayıp Grup 1, Kayıp Grup 2, Ölüm Grup 1, Ölüm Grup 2 seçildi. Bu değişkenler PP, ITT ve AT kümeleri arasındaki farkları tarif eden değişkenler.

Çözümlemelerde bu değişkenleri temsil edebilecek daha az sayıda yapay değişkenler denendi. Örneğin, Aktarım oranı: Aktarım 1 => 2 / Aktarım 2 => 1 veya Delta Kayıp Grup: (Kayıp Grup 1- Kayıp Grup 2) / Kayıp Grup 2 gibi. Bu değişkenler kayda değer daha iyi sonuç vermedi. Çözümlemelerde bu değişkenlerin bileşkeleri de denendi. Örneğin Kayıp Grup 2 * Ölüm 2 gibi. Onlar da kayda değer daha iyi sonuç vermedi, hatta çoğu zaman modelin kestirim gücünü azalttı.

Her üç veri kümesinde de çözümlemenin aynı (anlamlı veya anlamsız) çıktığı araştırma simülasyonları "Herhangi Dönüşüm" yok (0), bir veya ikisinde bir türlü, diğer bir veya ikisinde başka türlü anlamlılık çözümlemesi olan simülasyonlar da "Herhangi Dönüşüm" var (1) olarak kodlandı. "Herhangi Dönüşüm" bağımlı değişken olarak seçildi. Böylece veri kümeleri arasında sonuç uyumu olanlar "Herhangi Dönüşüm" Yok = 0, çözümleme sonuçları kümelere göre fark gösterenler "Herhangi Dönüşüm" Var = 1 olarak ayrıştı.

111	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	YOK
110	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	VAR
101	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	VAR
011	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	VAR
100	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	VAR
010	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	VAR
001	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	VAR
000	p(x2PP)	p(x2AT)	p(x2ITT)	Herhangi bir dönüşüm	YOK

Tablo 5-1: Bağımlı değişken "Herhangi Dönüşüm" dağılımı

5.3. Çözümleme ve yorum

Çözümlemede en uygun yöntem adayları sırasıyla binary lojistik regresyon ve diskriminant analiz idi. Asıl amaç 8 olası kategoriyi birbirinden ayırmak değil, Aktarım 1 => 2, Aktarım 2 => 1, Kayıp Grup 1, Kayıp Grup 2, Ölüm Grup 1, Ölüm Grup 2 değişkenleri ile "Herhangi Dönüşüm" varlığının, varsa, ilişkisini göstermek olduğu için benzer sonuçlar üretecek çözümlemelerden kısıtlılıkları en az olan binary lojistik regresyon seçildi.

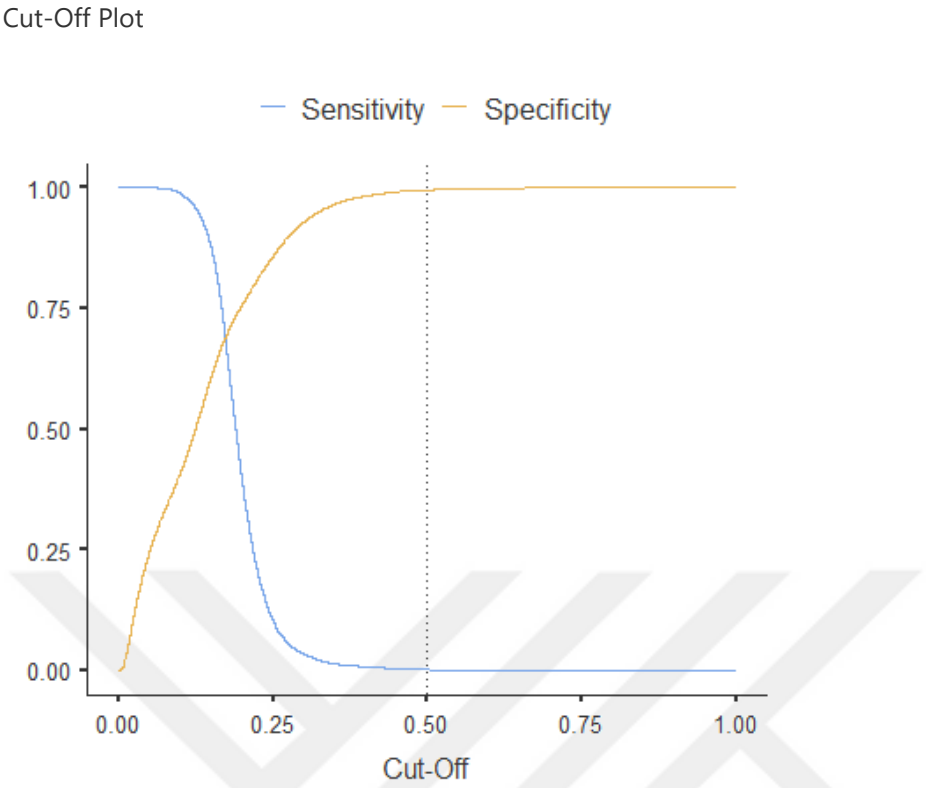
Bu çözümlemede kesim noktasını 0,5 aldığımız bir kestirim tablosu bize bir sorun sunacaktır:

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	45052	207	99,5
		Var	7633	17	,2
	Overall Percentage				85,2

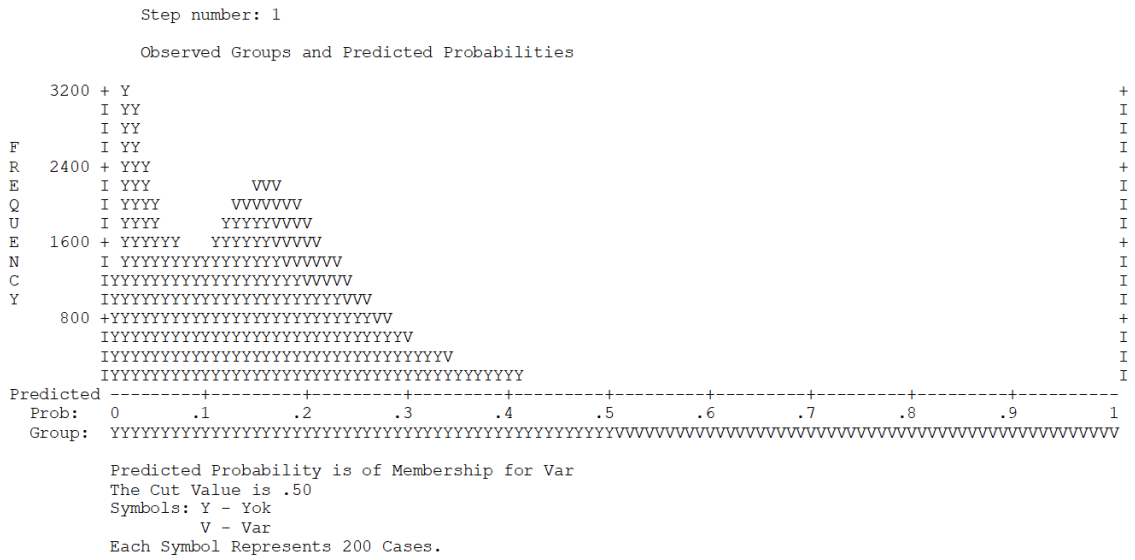
a. The cut value is ,500

Tablo 5-2: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu



Şekil 5-1: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity) [24, 25, 26, 27]

Bu çözümleme için referans değeri olan "Herhangi Dönüşüm" Yok konumu sayı olarak Var konumuna göre o kadar fazla ki, modelin Var konumunu "öğrenebilmesi" için yeterli sayı ve denge mevcut değil. Bunun sonucunda model hemen hemen tüm seçeneklere Yok konumunu atayarak, Yok konumunun kestiriminde % 99,5 ve toplam kestirimde % 85,2 doğru kestirim oranı yakalayabiliyor. Bunu aşağıdaki gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar şemasında da görebiliyoruz. Her bir sembol 200 veriyi temsil ettiği için, şekilde bir tane bile atanmış "V" sembolü görülmüyor.



Şekil 5-2: Plan 31 TV - Gözlemlenen ve kestirilen olasılıklar

Bu benzer nitelikte analiz yapan yapan az sayıda bilim insanı için bilinen bir sorundur. Nadir görülen sonuçların binary regresyon analizinde, ilgilenilen nadir olayı tanımaya yarayacak veri, ilgilenilmeyen (non-event) olay olmayanı tanımaya yarayacak olandan çok daha azdır.

Plan 31 tüm veri setinde de böyle bir dengesizlik mevcuttur (Yok=45.259, Var=7.741).

Böyle bir durumun çözümü için yazarların önerilerinden biri [23], ilgilenilen verinin (Var) tamamının alınmasını ve diğer referans veriden de (Yok) rastgele olarak dengeli sayıda veri katarak çözümlemenin yapılması.

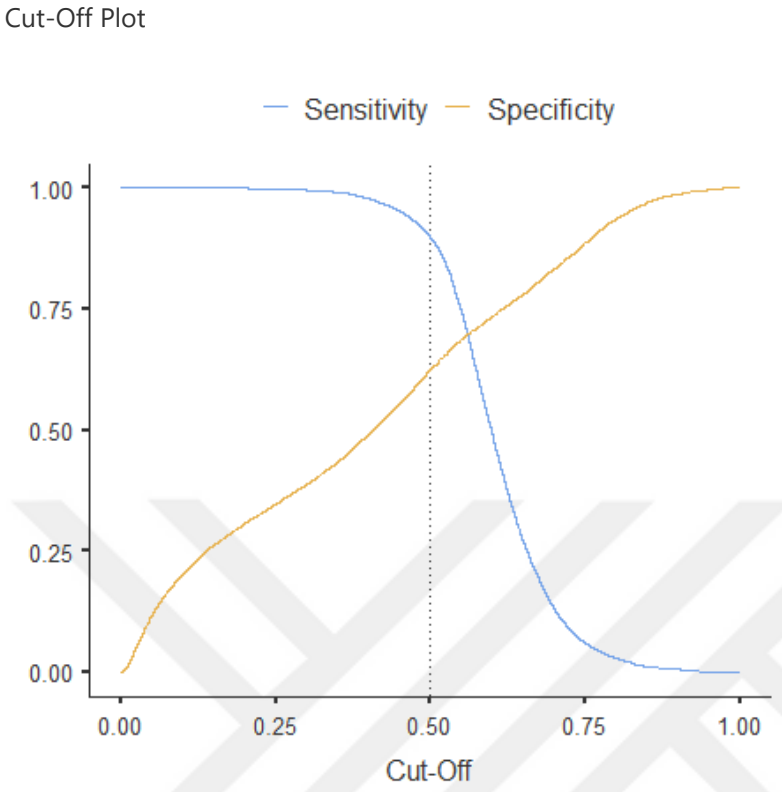
Plan 31 DD veri kümesi bu fikirden hareketle hazırlanmış bir veri kümesidir ve bu kümenin çözümlemesinde modelin tümünün yanısıra ilgilenilen (Var) seçeneğinin de oldukça iyi kestirilebildiği görülmektedir.

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	4864	2773	63,7
		Var	783	6958	89,9
	Overall Percentage				76,9

a. The cut value is ,500

Tablo 5-3: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile klasifikasyon tablosu



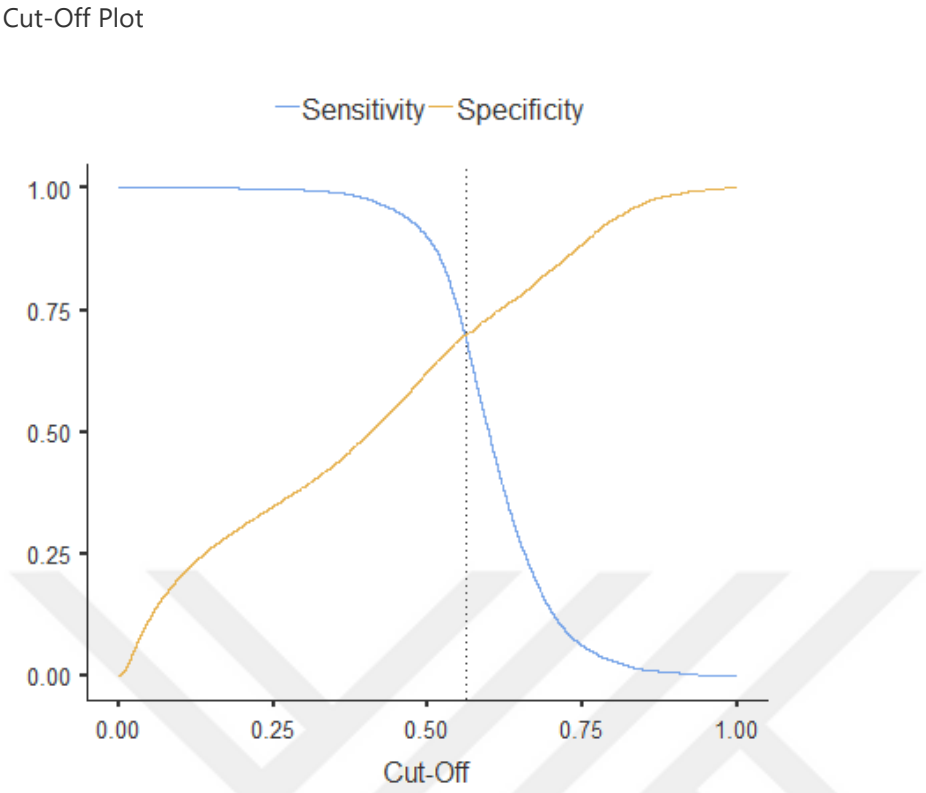
Şekil 5-3: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,5 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	5401	2340	69,8
		Var	2344	5397	68,7
	Overall Percentage				69,7

a. The cut value is ,560

Tablo 5-4: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile klasifikasyon tablosu



Şekil 5-4: Plan 31 DD - Kesim noktası 0,56 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

Bir başka seçenek ise tüm veri kümesi ile yapılan kestirimlerde grup aidiyetini belirleyen olasılıkları değiştirmektir. Varsayılan (default) seçenek 0,5 tir. Bu deneme yanılma yöntemiyle tatminkar bulunacak bir olasılığa (bu deneyde 0,175) değistirebilir.

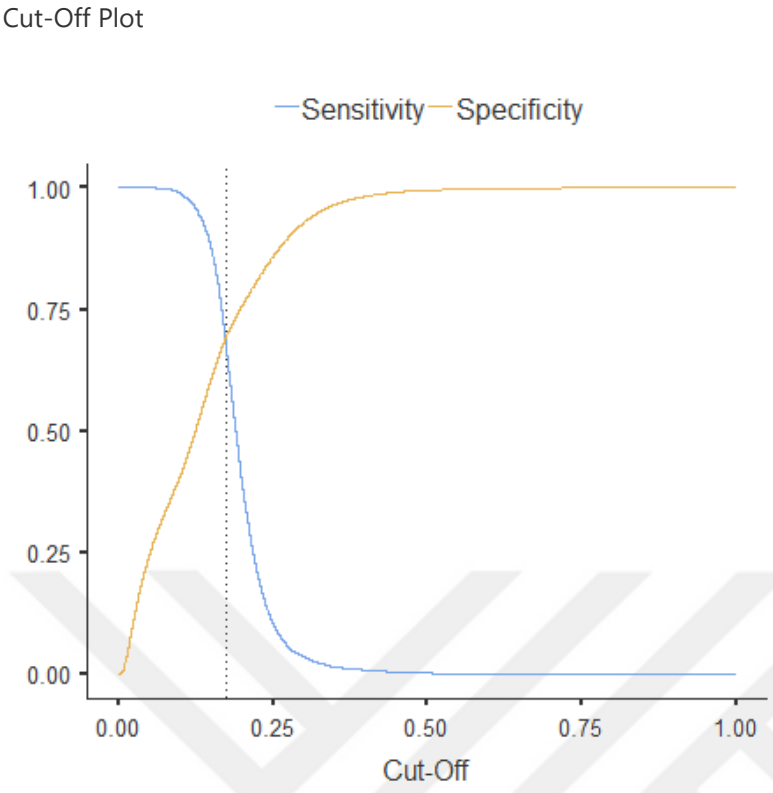
Kesim noktası 0,175 olarak saptandığında tüm veri kümesinin çözümlemesinden elde edilen klasifikasyon tablosu da makul bir kestirim sunabilmektedir.

Classification Table[a]

			Predicted		
			Herhangi Dönüşüm		Percentage
	Observed		Yok	Var	Correct
Step 1	Herhangi Dönüşüm	Yok	31615	13644	69,9
		Var	2693	4957	64,8
	Overall Percentage				69,1

a. The cut value is ,175

Tablo 5-5: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile klasifikasyon tablosu



Şekil 5-5: Plan 31 TV - Kesim noktası 0,175 ile duyarlılık (sensitivity) – özgüllük (specificity)

5.4. Sonuç

Eğer bağımlı değişken olarak "Herhangi Dönüşüm" yani çözümleme sonucu veri kümelerinin arasında fark bulunma olayını ele alırsak, ve bu olayı referans durumdan (non-event, uyum, "Herhangi Dönüşüm" = Yok) durumundan yalnızca veri kümelerini tanımlayan özellikleri kulanarak ayırt edebilirsek, o klinik araştırmanın çözümlemesinde kullanılan veri kümesi seçiminin, sonucu etkileyebileceğini de söyleyebiliriz.

Bu çalışma böyle bir bağıntının gösterilebileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

Gerek Plan 31 DD, gerek Plan 31 TV (Tüm Veri) binary lojistik çözümlemeleri PP, ITT ve AT veri kümelerini tarif eden Aktarım 1 => 2, Aktarım 2 => 1, Kayıp Grup 1, Kayıp Grup 2, Ölüm Grup 1, Ölüm Grup 2 değişkenleri ile "Herhangi Dönüşüm" değişkenini makul oranda kestirebilen sonuçlar üretmiştir.

HAM VERİLER

Excel VBA Dökümü:

```
Option Explicit
Public Glob_DS_Index As Integer
Public Glob_DS_Index2 As Integer
Public Glob_DS_Index3 As Integer
Public Glob_var_Targetpath3 As Variant
Public Glob_strN As String
Public Glob_COL As Integer ' Column A 1
Public Glob_COL2 As Integer ' Column H 8


Sub Uygula_Click()

'E. Mehmet Yusuf
'Goruntu guncellemesini durdur
Application.ScreenUpdating = False

Dim i As Integer
Dim j As Integer
Dim VeriSayi As Integer

Dim StartTime As Double
Dim SecondsElapsed As Double
Dim AddressAktarim As String
Dim AddressKayip As String
Dim AddressOlum As String

Dim rngAdresAktarim As Range
Dim tbl As ListObject

'Kaç parça veri var kaydet
VeriSayi = Worksheets("Tablolar").Range("N23").Value + 1

'Kopyalanacak 3 adres
AddressAktarim = "B2:B" & CStr(VeriSayi)
AddressKayip = "E2:E" & CStr(VeriSayi)
AddressOlum = "H2:H" & CStr(VeriSayi)

'rngAdresAktarim = Range(AddressAktarim)

'Remember time when macro starts
StartTime = Timer

'Onceki sonuclari sil,
Worksheets("Ozet_Sonuc").Activate
Worksheets("Ozet_Sonuc").UsedRange.ClearContents
```

```
        'Tablo formatindan cikart
        For Each tbl In Sheets("Ozet_Sonuc").ListObjects
           tbl.Unlist
        Next

        'Worksheets("Veri").Activate
        Worksheets("Hesaplar").Activate
        'Ozet sonuc baslik satirini yeniden yaz
        Worksheets("Hesaplar").Range("A21:BW21").Copy
        Worksheets("Ozet_Sonuc").Range("A1:BW1").PasteSpecial
Paste:=xlPasteValues

        'Kac kere yapilacagini Tablolar C16 dan oku ve o kadar dongu yap.
        'Veri  N26 da Tablolar C16 ile eşit.  Asıl kaynak Tablolar C16
        j = Worksheets("Tablolar").Range("C16").Value


        For i = 1 To j
           Worksheets("Hesaplar").Activate
           Call Uygula_BirKez(AddressAktarim, AddressKayip, AddressOlum)

           Worksheets("Ozet_Sonuc").Activate

           Worksheets("Hesaplar").Range("A22:BW22").Copy
        'A2 den baslayan (2. siradaki) degerleri kopyala, kacinci kez yapiyorsan
        ' onun 2 alt satirina yaz. Ornek: 3. kez yapiyorsan 5. satira yaz.
           Worksheets("Ozet_Sonuc").Range(("A" & i + 1)).PasteSpecial
Paste:=xlPasteValues

        Next i

        'Ozet_Sonuc verilerini table haline donustur
           Dim tbl_Sonuc As ListObject
           Dim Ozet_Sonuc_rng As Range
           Worksheets("Ozet_Sonuc").Activate

           Set Ozet_Sonuc_rng = Range(Range("A1"),
Range("A1").SpecialCells(xlLastCell))
           Set tbl_Sonuc = ActiveSheet.ListObjects.Add(xlSrcRange, Ozet_Sonuc_rng, ,
xlYes)
           ActiveSheet.ListObjects(1).Name = "Sonuc"


        'Ekrani eski haline getir ve imleci eski yerine koy)
        '  Worksheets("Ozet_Sonuc").Range("A2:S2").Clear
          Application.CutCopyMode = False
          Worksheets("Tablolar").Activate
          Worksheets("Tablolar").Range("D16").Select
```

```
'Ekran guncellemesini eski haline getir
Application.ScreenUpdating = True
'Islemin kac saniye surdugunu sapta
  SecondsElapsed = Round(Timer - StartTime, 2)

'Kullaniciya bilgi ver
 ' MsgBox "This code ran successfully in " & SecondsElapsed & " seconds", vbInformation
 Worksheets("Tablolar").Range("G16").Value = SecondsElapsed
' Worksheets("Tablolar").Range("T30").Value = AddressAktarim

End Sub

Sub Uygula_BirKez(ByVal rngAktarim As String, ByVal rngKayip As String, ByVal rngOlum As String)

'PURPOSE: Paste Values Only With PasteSpecial
'SOURCE: www.TheSpreadsheetGuru.com/the-code-vault
'Bu kaynaktan adapte eden: E. Mehmet Yusuf


'PasteSpecial Values Only
'"aktarim" anlik degerlerini Copy - Paste Values ile akt_sayi
'   aktarim sabit degerlerine kopyala
  Worksheets("Veri").Range(rngAktarim).Copy
  Worksheets("Veri").Range("C2").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues
'"kayip" anlik degerlerini Copy - Paste Values ile kyp_sayi
'   kayip sabit degerlerine kopyala
  Worksheets("Veri").Range(rngKayip).Copy
  Worksheets("Veri").Range("F2").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues
'"olum" anlik degerlerini Copy - Paste Values ile olum_sayi
'   olum sabit degerlerine kopyala
  Worksheets("Veri").Range(rngOlum).Copy
  Worksheets("Veri").Range("I2").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues
'"Ozet veri satir degerlerini Copy - Paste Values ile "Veri" sayfasindan
'   Ozet_Sonuc sayfasina kopyala
'  Worksheets("Veri").Range("A122:R122").Copy
'                          Worksheets("Ozet_Sonuc").Range("A2:R2").PasteSpecial Paste:=xlPasteValues


End Sub

Sub cmd_Save()
Const BS As String = "\"
Const EXCEL As String = ".xlsm"
Const SPSS As String = ".sav"
Const COL As Integer = 1 ' Column A
```

```
        Const COL2 As Integer = 8 ' Column H

        Glob_COL = COL
        Glob_COL2 = COL2

        Dim strFileName As String
        Dim strFileName2 As String
        Dim strDrivePath As String   'Looks like C:\
        Dim strFolderPath As String
        Dim strSubFolderPath As String
        Dim strAllFolderPath As String
        Dim strPath As String
        Dim strPath2 As String
        Dim strFileSuffix As String
        Dim strFinalAddress As String
        Dim var_Targetpath1 As Variant
        Dim var_Targetpath2 As Variant
        Dim var_Targetpath3 As Variant

        Dim i As Integer
        Dim j As Integer
        Dim k As Integer
        Dim DS_Index2 As Integer
        Dim DS_Index3 As Integer
        Dim N As Integer 'N is number of volunteers: Worksheets("Tablolar").Range(N24) and Worksheets("Hesaplar").Range("AN3")
        Dim strN As String
        Dim strPlanName As String
        Dim strSPSSSubfolder As String

        N = Worksheets("Tablolar").Range("N24").Value 'N is number of volunteers:
        strN = CStr(N)
        Glob_strN = strN
        strPlanName = Worksheets("Hesaplar").Range("AO2").Value
        strSPSSSubfolder = Worksheets("Plan").Range("B17").Value

        'DS_Index = 0
        j = Worksheets("Hesaplar").Range("AN6").Value ' Number of save Kaydet cycles
        k = Worksheets("Hesaplar").Range("AN4").Value 'File suffix like 100, 101, 102 etc
        'If j > 1 Then
        '   Select Case j
        '   Case Is > 99
        '   strFileSuffix = "_" & CStr(j)
        '   Case Is > 9
        '   strFileSuffix = "_0" & CStr(j)
        '   Case Else
        '   strFileSuffix = "_00" & CStr(j)
        '   End Select
```

```
        'Worksheets("Hesaplar").Range("AN7").Value = j

        On Error GoTo InvalidName

           strDrivePath = Worksheets("Hesaplar").Range("AN2")
           strFolderPath = strPlanName & BS
           strSubFolderPath = strN & BS
           strFileName = Worksheets("Hesaplar").Range("AN1")
           strPath = strDrivePath & strFolderPath & strSubFolderPath & strFileName &
CStr(k + 1) & ".xlsm"
           strPath2 = strDrivePath & strFolderPath & strSubFolderPath

           var_Targetpath1 = strDrivePath & strPlanName & BS
           var_Targetpath2 = strDrivePath & strPlanName & BS & strN & BS
           var_Targetpath3 = var_Targetpath2 & strSPSSSubfolder & BS

           Worksheets("Hesaplar").Range("AK10").Value = var_Targetpath1
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK11").Value = var_Targetpath2
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK12").Value = var_Targetpath3
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK13").Value = strPath
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK14").Value = strPath2
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK15").Value = strDrivePath
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK16").Value = strFolderPath
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK17").Value = strFinalAddress
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK19").Value = strFileName

        If Dir(var_Targetpath1, vbDirectory) = "" Then MkDir var_Targetpath1
        If Dir(var_Targetpath2, vbDirectory) = "" Then MkDir var_Targetpath2
        If Dir(var_Targetpath3, vbDirectory) = "" Then MkDir var_Targetpath3

           strAllFolderPath = (strFolderPath & strSubFolderPath)
           Worksheets("Hesaplar").Range("AK18").Value = strAllFolderPath

        For i = 1 To j
           Glob_DS_Index = Glob_DS_Index + 1
           DS_Index2 = 15 * (Glob_DS_Index - 1) + 2
           DS_Index3 = 4 * (Glob_DS_Index - 1) + 2
           Call Uygula_Click
           Application.DisplayAlerts = False

           strFileName2 = strFileName & "_" & CStr(k + i)
           strFinalAddress = strPath2 & strFileName2
           ActiveWorkbook.SaveAs strFinalAddress & EXCEL, FileFormat:=52
'52=.xlsm

           If Glob_DS_Index = 1 Then
              Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 1, COL).Value = "GET DATA
/TYPE=XLSM"
```

```
            'Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 1, COL + 2).Value = DS_Index
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 2, COL).Value = " /FILE='" &
strFinalAddress & EXCEL & "'"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 3, COL).Value = " /SHEET=name
'Ozet_Sonuc'"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 4, COL).Value = "
/CELLRANGE=full"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 5, COL).Value = "
/READNAMES=on"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 6, COL).Value = "
/ASSUMEDSTRWIDTH=32767."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 7, COL).Value = "EXECUTE."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 8, COL).Value = "DATASET
NAME DataSet" & CStr(Glob_DS_Index) & " WINDOW=FRONT."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 9, COL).Value = ""
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 10, COL).Value = "SAVE
OUTFILE='" & var_Targetpath3 & strFileName2 & SPSS & "'"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 11, COL).Value = "
/COMPRESSED."

            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index3 + 1, COL2).Value = "ADD FILES
/FILE=*"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index3 + 2, COL2).Value = " /FILE='" &
var_Targetpath3 & strFileName2 & SPSS & "'."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index3 + 3, COL2).Value = "EXECUTE."

        Else
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 1, COL).Value = "GET DATA
/TYPE=XLSM"
            'Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 1, COL + 2).Value =
Glob_DS_Index
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 2, COL).Value = " /FILE='" &
strFinalAddress & EXCEL & "'"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 3, COL).Value = " /SHEET=name
'Ozet_Sonuc'"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 4, COL).Value = "
/CELLRANGE=full"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 5, COL).Value = "
/READNAMES=on"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 6, COL).Value = "
/ASSUMEDSTRWIDTH=32767."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 7, COL).Value = "EXECUTE."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 8, COL).Value = "DATASET
NAME DataSet" & CStr(Glob_DS_Index) & " WINDOW=FRONT."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 9, COL).Value = ""
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 10, COL).Value = "DATASET
ACTIVATE DataSet" & CStr(Glob_DS_Index) & "."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 11, COL).Value = "DATASET
CLOSE DataSet" & CStr(Glob_DS_Index - 1) & "."
```

```
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 13, COL).Value = "SAVE
OUTFILE='" & var_Targetpath3 & strFileName2 & SPSS & "'"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index2 + 14, COL).Value = "
/COMPRESSED."

            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index3 + 1, COL2).Value = "ADD FILES
/FILE=*"
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index3 + 2, COL2).Value = " /FILE='" &
var_Targetpath3 & strFileName2 & SPSS & "'."
            Worksheets("SPSS").Cells(DS_Index3 + 3, COL2).Value = "EXECUTE."

          End If
        '   k = k + 1
        Next

        Glob_DS_Index2 = DS_Index2
        Glob_DS_Index3 = DS_Index3
        Glob_var_Targetpath3 = var_Targetpath3



        Application.DisplayAlerts = False
        Exit Sub

        InvalidName: MsgBox "The text: " & strPath & _
        " is not a valid path & file name.", vbCritical, "Mehmet Yusuf"

        End Sub

        Sub cmd_Plan()
        Dim i As Integer
        Dim j As Integer
        Dim CalismaSayisi As Integer


        Glob_DS_Index = 0
        Worksheets("SPSS").Range("A2:A1000").ClearContents
        Worksheets("SPSS").Range("H2:H300").ClearContents

        'Çalisma sayisi - Kaç parça veri var kaydet
        CalismaSayisi = Worksheets("Plan").Range("B16").Value
        'CalismaSayisi = 3
        'Worksheets("Plan").Range("C16").Value                                =
Worksheets("Plan").Range("B16").Value
        For i = 2 To CalismaSayisi + 1
        'Alfa
        'Worksheets("Tablolar").Range("C3").Value                             =
Worksheets("Plan").Range("B2").Value / 100
```

```
        Worksheets("Tablolar").Range("C3").Value = Worksheets("Plan").Cells(2,
i).Value / 100

        'Aktarim
        'Worksheets("Tablolar").Range("C4").Value =
Worksheets("Plan").Range("B3").Value / 100
        Worksheets("Tablolar").Range("C4").Value = Worksheets("Plan").Cells(3,
i).Value / 100
        'Worksheets("Tablolar").Range("C5").Value =
Worksheets("Plan").Range("B4").Value / 100
        Worksheets("Tablolar").Range("C5").Value = Worksheets("Plan").Cells(4,
i).Value / 100

        'Kayip
        'Worksheets("Tablolar").Range("C8").Value =
Worksheets("Plan").Range("B5").Value / 100
        Worksheets("Tablolar").Range("C8").Value = Worksheets("Plan").Cells(5,
i).Value / 100
        'Worksheets("Tablolar").Range("C9").Value =
Worksheets("Plan").Range("B6").Value / 100
        Worksheets("Tablolar").Range("C9").Value = Worksheets("Plan").Cells(6,
i).Value / 100
        'Olum
        'Worksheets("Tablolar").Range("C12").Value =
Worksheets("Plan").Range("B7").Value / 100
        Worksheets("Tablolar").Range("C12").Value = Worksheets("Plan").Cells(7,
i).Value / 100
        'Worksheets("Tablolar").Range("C13").Value =
Worksheets("Plan").Range("B8").Value / 100
        Worksheets("Tablolar").Range("C13").Value = Worksheets("Plan").Cells(8,
i).Value / 100
        'Kac Kere & Kaydet sayilari
        'Worksheets("Tablolar").Range("C16").Value =
Worksheets("Plan").Range("B9").Value
        Worksheets("Tablolar").Range("C16").Value = Worksheets("Plan").Cells(9,
i).Value
        'Worksheets("Tablolar").Range("F16").Value =
Worksheets("Plan").Range("B10").Value
        Worksheets("Tablolar").Range("F16").Value = Worksheets("Plan").Cells(10,
i).Value
        'Trimmed mean
        'Worksheets("Hesaplar").Range("BZ32").Value =
Worksheets("Plan").Range("B11").Value / 100
        Worksheets("Hesaplar").Range("BZ32").Value = Worksheets("Plan").Cells(11,
i).Value / 100
        'Disk Letter
        'Worksheets("Tablolar").Range("N1").Value =
Worksheets("Plan").Range("B12").Value
```

```
        Worksheets("Tablolar").Range("N1").Value = Worksheets("Plan").Cells(12, i).Value
        'FolderPath - Subdirectory 1
        'Worksheets("Hesaplar").Range("AO2").Value = Worksheets("Plan").Range("B13").Value
        Worksheets("Hesaplar").Range("AO2").Value = Worksheets("Plan").Cells(13, i).Value
        'SubFolderPath - Subdirectory 2
        'Worksheets("Hesaplar").Range("AN3").Value = Worksheets("Plan").Range("B14").Value
        'Worksheets("Hesaplar").Range("AN3").Value = Worksheets("Plan").Cells(14, i).Value

        'Worksheets("Plan").Range("D16").Value = i - 1
        Call cmd_Save
        Next

        j = Worksheets("Hesaplar").Range("AN6").Value ' Number of save Kaydet cycles

        'MsgBox ("Dongu disi " & CStr(Glob_DS_Index))
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index2 + 16, Glob_COL).Value = "OUTPUT SAVE NAME=Document1"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index2 + 17, Glob_COL).Value = "OUTFILE='" & Glob_var_Targetpath3 & Glob_strN & "_Output_Convert_Excel_to_SPSS" & ".spv'"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index2 + 18, Glob_COL).Value = " LOCK=NO."

        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 5, Glob_COL2).Value = "* Bunu ve yukaridaki 3 satiri silin, asagidakileri ekleyin syntax'a kopyalayin"
        'Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 7, Glob_COL2).Value = "SAVE OUTFILE='" & Glob_var_Targetpath3 & Glob_strN & "_SPSS_Merged_Data.sav'"
        'Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 8, Glob_COL2).Value = " /COMPRESSED."
        'Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 8, Glob_COL2).Value = " DENEME 1."
        'Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 9, Glob_COL2).Value = " /DENEME 2."

        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 8, Glob_COL2).Value = "* " & Glob_strN & "_Syntax for creating a new variable denoting which dataset"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 10, Glob_COL2).Value = "COMPUTE N=" & Glob_strN & "."
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 11, Glob_COL2).Value = "VARIABLE LABELS  N 'Hangi veri seti'."
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 12, Glob_COL2).Value = "EXECUTE."
```

```
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 14, Glob_COL2).Value = "* " &
Glob_strN & "_SPSS Syntax for Saving Merged SPSS files"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 16, Glob_COL2).Value = "SAVE
OUTFILE='" & Glob_var_Targetpath3 & Glob_strN & "_SPSS_Merged_Data.sav'"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 17, Glob_COL2).Value = "
/COMPRESSED."

        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 19, Glob_COL2).Value = "* " &
Glob_strN & "_Syntax for deleting system missing files from empty Excel cells"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 21, Glob_COL2).Value =
"FILTER OFF."
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 22, Glob_COL2).Value = "USE
ALL."
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 23, Glob_COL2).Value =
"SELECT IF (~ (SYSMIS(ORPP) & SYSMIS(ORAT) & SYSMIS(ORITT) &
SYSMIS(px2PP) & SYSMIS(px2AT) & SYSMIS(px2ITT)))."
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 24, Glob_COL2).Value =
"EXECUTE."
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 25, Glob_COL2).Value = "SAVE
OUTFILE='" & Glob_var_Targetpath3 & Glob_strN &
"_SPSS_Merged_Data_SysMys_Haric.sav'"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 26, Glob_COL2).Value = "
/COMPRESSED."

        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 28, Glob_COL2).Value = "* " &
Glob_strN & "_Syntax for saving SPSS Merge Output Try OUTPUT SAVE
NAME=Document2 if you get error message"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 30, Glob_COL2).Value =
"OUTPUT SAVE NAME=Document1"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 31, Glob_COL2).Value =
"OUTFILE='" & Glob_var_Targetpath3 & Glob_strN & "_SPSS_Merged_Output.spv'"
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 32, Glob_COL2).Value = "
LOCK=NO."

        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 1, Glob_COL2).Value = "* " &
Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 1, Glob_COL2).Value
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 2, Glob_COL2).Value = "* " &
Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 2, Glob_COL2).Value
        Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 3, Glob_COL2).Value = "* " &
Worksheets("SPSS").Cells(Glob_DS_Index3 + 3, Glob_COL2).Value

        Worksheets("SPSS").Range("H1").Value = "* " & Glob_strN & "_SPSS Merge
Imported SPSS Files into One File Syntax.sps"
        Worksheets("SPSS").Range("A1").Value = "* " & Glob_strN & "_SPSS Import
Excel Data Syntax.sps"
        Worksheets("SPSS").Activate
        Worksheets("SPSS").Range("A1").Select
        'MsgBox ("Replacement Begin")
```

```
        Worksheets("Ozet_Sonuc").Range("A1:H1001").Replace What:="",
Replacement:=CStr(Worksheets("Tablolar").Range("A1"))

        'Worksheets("Ozet_Sonuc").Range("A1:H1001").Replace What:="",
Replacement:="999999"
        'MsgBox ("Replacement End")
        End Sub

        Sub cmd_DeleteMissing_Click()
        Dim strSearch As String
        Dim strReplace As String

        strSearch = Worksheets("Plan").Range("B18").Value 'Usually something like
"NA" or -9999
        strReplace = CStr(Worksheets("Plan").Range("C18").Value) 'ISBLANK (If not
copy a blank cell into Plan!C18


        Worksheets("Ozet_Sonuc").Range("A1:O1001").Replace What:=strSearch,
Replacement:=strReplace

        End Sub
```

Aşağıda ham verilerden yalnızca buradaki çözümlemelerde yer alan değişkenlerin ayıklandığı döküm den 100'er satırlık birer örnek verilmektedir

Bu tez çalışmasının buraya kadar olan kısmının tamamının dökümü toplam 3.852 satırdır. Plan 31 DD 15.482 satır, Plan 31 TV ise 53.000 satır olup, her iki veri kümesinin toplamı 68.482 satır, veya kabaca 2.536 sayfa tutmaktadır. Tamamının burada dökümü, tezi gereksiz düzeyde büyütecektir. İmkan olursa bu veri CD versiyonunda ayrıca eklenecektir:

Örnek 1, Plan 31 TV:

Aktarım1gt2	Aktarım2gt1	KayıpGr1	KayıpGr2	ÖlümGr1	ÖlümGr2	Any_Switch
24,0	38,0	26	23	45	14	0,00
22,0	42,0	23	35	45	41	0,00
24,0	18,0	10	45	49	32	0,00
10,0	46,0	38	49	69	10	0,00
23,0	27,0	17	37	40	31	0,00
20,0	14,0	12	18	58	49	0,00
17,0	44,0	5	10	60	44	0,00
14,0	14,0	13	8	58	53	0,00
15,0	18,0	29	52	48	32	0,00
24,0	24,0	12	31	49	33	1,00
19,0	12,0	6	48	45	37	0,00
21,0	14,0	10	16	55	42	1,00
20,0	15,0	4	46	51	9	0,00
20,0	26,0	6	28	39	36	0,00
12,0	13,0	19	15	67	10	0,00
18,0	17,0	4	54	58	10	0,00
23,0	34,0	9	16	56	17	0,00
16,0	57,0	10	20	50	10	0,00
21,0	32,0	7	16	60	44	1,00
11,0	65,0	34	33	62	21	1,00
19,0	39,0	24	14	53	39	0,00
21,0	31,0	10	22	49	43	0,00
12,0	35,0	32	24	58	27	0,00
22,0	15,0	13	53	49	19	0,00
20,0	22,0	15	33	47	46	0,00
19,0	48,0	20	17	40	12	0,00
13,0	36,0	32	32	51	10	0,00
10,0	52,0	5	14	60	4	0,00
15,0	43,0	17	13	40	43	0,00
4,0	19,0	19	8	61	39	1,00
18,0	31,0	27	41	43	6	0,00
8,0	60,0	30	27	53	6	0,00
6,0	16,0	12	22	86	27	0,00
17,0	17,0	20	18	53	41	0,00
21,0	19,0	14	44	52	43	1,00
11,0	15,0	14	5	59	48	0,00
12,0	12,0	20	15	56	8	0,00
10,0	11,0	19	17	70	24	0,00
6,0	12,0	22	44	66	2	0,00
7,0	51,0	8	25	57	35	0,00
19,0	31,0	15	19	42	42	0,00

20,0	20,0	13	22	60	48	1,00
8,0	45,0	31	35	54	36	0,00
21,0	45,0	13	12	65	42	1,00
16,0	49,0	26	12	48	16	0,00
13,0	18,0	24	19	60	16	0,00
23,0	27,0	14	34	54	11	0,00
13,0	14,0	9	16	74	49	0,00
17,0	13,0	11	16	68	45	0,00
20,0	20,0	13	53	40	15	0,00
16,0	56,0	12	18	61	3	0,00
19,0	14,0	19	51	41	10	0,00
18,0	16,0	16	14	54	40	1,00
10,0	15,0	6	43	44	46	0,00
12,0	12,0	16	12	49	46	0,00
9,0	17,0	3	17	64	50	0,00
9,0	62,0	32	36	60	23	0,00
14,0	48,0	4	20	61	28	1,00
8,0	40,0	32	36	57	5	0,00
3,0	45,0	14	9	70	41	0,00
18,0	13,0	8	57	46	15	0,00
16,0	51,0	8	19	50	11	0,00
9,0	55,0	8	13	74	32	0,00
18,0	18,0	19	15	51	16	0,00
4,0	43,0	31	39	58	26	0,00
15,0	51,0	13	13	48	38	0,00
6,0	54,0	7	14	64	14	0,00
11,0	13,0	11	16	63	52	0,00
13,0	55,0	8	14	66	9	0,00
13,0	25,0	6	51	55	40	0,00
9,0	19,0	15	13	74	47	1,00
4,0	18,0	10	17	74	6	0,00
8,0	17,0	17	11	61	46	0,00
3,0	23,0	25	37	72	29	0,00
20,0	40,0	8	24	59	38	0,00
15,0	14,0	12	12	62	47	1,00
10,0	19,0	24	15	52	11	0,00
15,0	30,0	10	22	51	52	0,00
8,0	57,0	24	30	45	28	0,00
2,0	42,0	11	10	62	40	0,00
13,0	26,0	7	17	63	54	0,00
13,0	12,0	16	16	57	46	0,00
6,0	29,0	29	27	53	27	0,00
10,0	44,0	4	18	58	37	0,00
11,0	20,0	24	18	49	36	0,00
21,0	40,0	15	19	57	7	0,00
13,0	14,0	11	21	48	52	0,00
3,0	43,0	12	51	53	7	0,00
20,0	16,0	10	15	47	13	0,00
18,0	16,0	16	21	60	44	1,00
3,0	17,0	14	11	66	6	0,00
11,0	40,0	30	24	49	28	1,00
5,0	49,0	10	32	83	27	0,00
13,0	46,0	13	16	54	48	0,00

3,0	47,0	8	15	72	25	0,00
7,0	49,0	17	34	38	30	0,00
14,0	15,0	14	10	53	46	0,00
9,0	51,0	31	32	48	15	0,00
11,0	10,0	13	71	60	30	0,00
13,0	39,0	13	15	52	51	0,00

Örnek 2, Plan 31 DD:

Aktarım1gt2	Aktarım2gt1	KayıpGr1	KayıpGr2	ÖlümGr1	ÖlümGr2	Any_Switch
24,0	18,0	10	45	49	32	0
20,0	15,0	4	46	51	9	0
13,0	18,0	24	19	60	16	0
14,0	14,0	13	8	58	53	0
8,0	60,0	30	27	53	6	0
19,0	39,0	24	14	53	39	0
13,0	55,0	8	14	66	9	0
9,0	17,0	16	9	70	17	0
19,0	14,0	19	51	41	10	0
4,0	13,0	15	16	64	8	0
6,0	54,0	7	14	64	14	0
20,0	36,0	23	16	64	23	0
19,0	31,0	15	19	42	42	0
7,0	51,0	8	25	57	35	0
13,0	19,0	24	20	49	13	0
8,0	45,0	31	35	54	36	0
17,0	24,0	21	20	55	10	0
17,0	13,0	11	16	68	45	0
11,0	10,0	13	71	60	30	0
9,0	19,0	3	47	64	6	0
5,0	18,0	12	58	80	28	0
4,0	43,0	31	39	58	26	0
22,0	43,0	15	40	56	16	0
4,0	26,0	24	42	70	7	0
15,0	51,0	13	13	48	38	0
5,0	20,0	6	52	61	4	0
21,0	26,0	20	39	53	12	0
8,0	53,0	30	33	68	7	0
21,0	34,0	10	13	58	23	0
21,0	23,0	8	22	61	22	0
13,0	12,0	16	16	57	46	0
8,0	17,0	17	11	61	46	0
19,0	21,0	10	47	63	9	0
3,0	45,0	14	9	70	41	0
3,0	19,0	12	14	68	11	0
10,0	44,0	4	18	58	37	0
1,0	15,0	19	21	59	26	0
13,0	14,0	11	21	48	52	0
17,0	17,0	15	15	66	42	0
10,0	50,0	32	35	59	32	0
19,0	28,0	23	46	57	8	0

11,0	48,0	32	33	56	18	0
18,0	16,0	11	21	60	47	0
11,0	14,0	8	23	70	10	0
10,0	17,0	22	13	49	20	0
18,0	21,0	7	18	50	7	0
18,0	30,0	20	15	49	16	0
7,0	33,0	25	13	60	16	0
9,0	11,0	16	18	60	11	0
18,0	18,0	8	13	61	41	0
24,0	24,0	12	31	49	33	1
21,0	14,0	10	16	55	42	1
11,0	65,0	34	33	62	21	1
21,0	32,0	7	16	60	44	1
4,0	19,0	19	8	61	39	1
21,0	19,0	14	44	52	43	1
18,0	16,0	16	14	54	40	1
21,0	45,0	13	12	65	42	1
14,0	48,0	4	20	61	28	1
20,0	20,0	13	22	60	48	1
11,0	40,0	30	24	49	28	1
9,0	19,0	15	13	74	47	1
15,0	14,0	12	12	62	47	1
18,0	16,0	16	21	60	44	1
10,0	27,0	30	41	67	37	1
10,0	41,0	8	47	46	17	1
16,0	16,0	6	17	65	47	1
18,0	45,0	17	44	44	17	1
18,0	30,0	20	13	50	34	1
6,0	18,0	16	17	69	45	1
11,0	50,0	30	38	47	17	1
18,0	16,0	20	50	52	37	1
5,0	50,0	8	16	67	28	1
18,0	36,0	10	36	48	36	1
18,0	45,0	7	20	63	31	1
8,0	54,0	27	30	45	16	1
5,0	45,0	29	36	49	20	1
18,0	19,0	9	15	61	43	1
8,0	44,0	32	38	63	27	1
15,0	51,0	24	34	44	22	1
13,0	35,0	28	38	42	22	1
5,0	49,0	10	35	62	22	1
17,0	24,0	24	39	45	26	1
7,0	14,0	9	17	68	45	1
15,0	14,0	8	56	47	24	1
18,0	32,0	5	22	63	36	1
16,0	40,0	14	14	43	37	1
7,0	43,0	7	36	64	29	1
17,0	41,0	28	39	52	25	1
13,0	54,0	21	38	47	25	1
11,0	46,0	7	32	67	34	1
20,0	33,0	13	16	60	38	1
12,0	42,0	27	19	52	29	1
6,0	48,0	29	35	55	21	1

9,0	16,0	5	50	60	32	1
9,0	36,0	16	38	45	42	1
16,0	20,0	7	52	55	27	1
4,0	40,0	27	32	60	30	1
16,0	21,0	7	14	65	43	1
8,0	32,0	28	37	62	37	1

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KLİNİK ARAŞTIRMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DEĞİŞİK YAKLAŞIMLARLA ELDE EDİLEN SONUÇLARDA FARK ÜRETEN NEDENLERİN MODELLENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%10	%8	%4	%8
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Leiden University Öğrenci Ödevi	%1
2	Submitted to University of Southampton Öğrenci Ödevi	%1
3	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Fatih University Öğrenci Ödevi	<%1
5	Submitted to University of Surrey Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Loma Linda University Öğrenci Ödevi	<%1
7	cdn.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emin Mehmet	**Soyadı**	Yusuf
Doğ.Yeri	İstanbul	**Doğ.Tar.**	21/11/1958
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	33928784004
Email	mehmet.yusuf@altis.org	**Tel**	0532 615 7283

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	1984
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	1984
Lise	Özel Amerikan Robert Lisesi	1977

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Genel Müdür	Altis Tıbbi Araştırma Ltd.	2001-2019
2.	Öğretim Görevlisi	Boğaziçi Üniversitesi	2003-2019
3.	Medikal Grup Müdürü	Roche Müstahzarları A.O.	1990-2001

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**YDS Puanı**
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		93,75000
Fransızca	Orta	Orta	Orta		

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
ALES Puanı	66,76572	70,29052	70,57998

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
SPSS	Çok iyi
MS Office	Çok iyi
R	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri :

Yusuf EM (2019). Analysis of Different Data Sets of the Same Clinical Trial May Yield Different Results. Annals of Advanced Biomedical Sciences. 2(5): 000135.

Yusuf, Mehmet. (2008). Implementation of OpenVistA in hospitals in Turkey. The Journal on Information Technology in Healthcare. 6. 212-220.

Yusuf, Mehmet. (2009). The value of open source software in medicine. The Journal on Information Technology in Healthcare. 7. 88-94.

Kültürsay, Hakan & Tokgözoğlu, Lale & Damci, Taner & Oguz, Aytekin & Pehlivanoğlu, Seçkin & Senocak, Mustafa & Yusuf, Mehmet. (2009). Five year follow-up of patients with high cardiovascular risk in the Turkish population. What are the predictors of highest cardiovascular risk?. Cvd Prevention and Control. 4. 131-138. 10.1016/j.cvdpc.2008.11.001.

Oguz, Aytekin & Damci, Taner & Pehlivanoğlu, Seçkin & Kültürsay, Hakan & Tokgözoğlu, Lale & Senocak, Mustafa & Yusuf, Mehmet. (2009). The impact of diabetes and coronary artery disease on mortality and morbidity in patients with hypertension. Türk Kardiyoloji Derneği arşivi : Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır. 37. 221-5.

Tokgözoğlu, Lale & Pehlivanoğlu, Seçkin & Kültürsay, Hakan & Oguz, Aytekin & Damci, Taner & Senocak, Mustafa & Yusuf, Mehmet. (2005). Which patients have the highest cardiovascular risk? A follow-up study from Turkey. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 12. 250-6. 10.1097/01.hjr.0000160723.97540.fd.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Satranç, yelken, masa tenisi, kayak, bilgisayar programcılığı

KAYNAKLAR

1. Friedman, Lawrence M. ve Furberg, Curt D. *Fundamentals of Clinical Trials*, (5. baskı.). İsviçre: Springer; 2015
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu*. Ankara. Resmi Gazete; 13 Kasım 2015
3. Marczyk, Geoffrey ve DeMatteo, David ve Festinger, David. *Research design and methodology*. New Jersey: John Wiley and Sons Inc.; 2005
4. Pocock et al. Statistical Controversies: Part 2. *JACC* 2015 **VOL . 66.** NO. 23
5. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness - Guidance for Industry. FDA. Maryland. 2016
6. Deng. 'As treated' versus 'As randomized' analysis. (İnternette) 15 Eylül 2013. Erişim: 15/12/2019, http://onbiostatistics.blogspot.com/2013/09/as-treated-versus-as-randomized-analysis.html
7. Yusuf EM., Analysis of Different Data Sets of the Same Clinical Trial May Yield Different Results, *Ann Adv Biomed Sci* 2019, **2**(5): 000135
8. Kimko, Hui C. ve Duffull, Stephen B. Editörler. *Simulation for Designing Clinical Trials: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Perspective*. Boca Raton: CRC Press; 2003.
9. Kimko , Holly H.C. ve Peck , Carl C.. Editörler. *Clinical Trial Simulations: Applications and Trends*. New york: Springer; 2011
10. Holford et al., Editörler. *Simulation in Drug Development: Good Practices*. Haziran 1999. Erişim: 10/12/2019, https://pdfs.semanticscholar.org/6bb0/bb25d2a4ea1ad98ada3014f92b705e28aaec.pdf?_ga=2.253549513.1958917702.1582098727-128123842.1578921586
11. Giovagnoli , A. ve Zagoraiou, M. Simulation of Clinical Trials: A Review With Emphasis on the Design Issues. *STATISTICA*, **anno LXXII**, n. 1, 2012
12. Paux , Gautier ve Dmitrienko, Alex. *Package 'Mediana'* (İnternette), 8 Mayıs 2019, Erişim tarihi: 18/12/2019 ; (https://cran.r-project.org/web/packages/Mediana/index.html
13. Dmitrienko, A. and Pulkstenis, E. *Clinical Trial Optimization Using R*, New-York : CRC Press; 2017
14. Alexander, Michael ve Kusleika, Dick *Excel® 2019 Power Programming with VBA*, Indianapolis: John Wiley & Sons, Inc.; 2019.
15. Yusuf EM., What is compared in a clinical trial?, yayın için kabul edilmiş, henüz yayınlanmamış makale
16. Tabachnick, Barbara G. ve Fidell, Linda S. *Using Multivariate Statistics*, (6. baskı), New Jersey: Pearson; 2013
17. Hosmer, DW. Jr. ve Lemeshow, S ve Sturdivant, Rodney X. *Applied Logistic Regression*, (3. baskı), New Jersey: John Wiley and Sons Inc.; 2013
18. Field, A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*, Andy Field, (5. Baskı), Londra: Sage; 2018

19. Pallant J. *SPSS Survival Manual*, (6. baskı), Berkshire: McGraw-Hill Education; 2016
20. Şenocak, MŞ ve Bakır, A. *Epidemiyolojide Yöntembilim ve Sayısal Değerlendirme*, İstanbul: Nobel; 2017
21. Justin, Tarihsiz, *Identifying Multivariate Outliers in SPSS*, Erişim 12/02/2020, https://www.statisticssolutions.com/identifying-multivariate-outliers-in-spss/
22. Yu, W, ve Xu, W ve Zhu, L. (2017), A modified Hosmer–Lemeshow test for large data sets, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, **46**:23, 11813-11825
23. King, G., ve Zeng, L. (2001). Logistic Regression in Rare Events Data. *Political Analysis*, **9**(2), 137-163. doi:10.1093/oxfordjournals.pan.a004868
24. The jamovi project (2020). jamovi. (Version 1.2) [Computer Software]. Retrieved from https://www.jamovi.org.
25. R Core Team (2019). R: A Language and envionment for statistical computing. (Version 3.6) [Computer software]. Retrieved from https://cran.r-project.org/.
26. Fox, J., ve Weisberg, S. (2018). car: Companion to Applied Regression. [R package]. Retrieved from https://cran.r-project.org/package=car.
27. Sing, T., Sander, O., Beerenwinkel, N., ve Lengauer, T. (2015). ROCR: Visualizing the Performance of Scoring Classifiers. [R package]. Retrieved from https://cran.r-project.org/package=ROCR.