

# AB/BA Çapraz Geçişli Denemelerinde Tip I Hata Oranı ile İlişkili Faktörler

## The Related Factors with Type I Error Rate in AB/BA Cross-Over Trials

Didem DERİCİ YILDIRIM,<sup>a</sup>  
Bahar TAŞDELEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD,  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 29.11.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 26.02.2013

*Bu çalışma, XIV. Ulusal Biyoistatistik Kongresi  
(4-7 Eylül 2012, Kayseri)'nde  
poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Didem DERİCİ YILDIRIM  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Mersin,  
TÜRKİYE/TURKEY  
didemderici@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Çapraz geçişli denemelerde aynı hastaya farklı zamanlarda birden fazla tedavi uygulandı-  
ğın eksik gözlem sorunu ile sık sık karşılaşmaktadır. Bu denemeler genellikle durağan ve kronik has-  
talıklarda kullanılmaktadır (hipertansiyon, astım, migren gibi). Tedavi periyodu arttıkça çalışmadan  
ayrılanların sayısı da artmaktadır. Aynı zamanda çapraz geçişli denemelerde genellikle hipotez araştırı-  
lırken periyotlar arası korelasyon gözden kaçmaktadır. Periyotlar arasındaki pozitif ilişkinin etkisi dikkate  
alınmalıdır. Bu denemelerin en büyük avantajı küçük örnek genişlikleri ile etkili sonuçlar elde edilebil-  
mesidir. Bütün bu bilgiler ışığında bu çalışmada AB/BA dizaynında periyotlar arası pozitif korelasyon,  
örnek genişliği ve eksik gözlem sorununun Tip I hata oranı üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.  
**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada AB/BA dizaynı için her bir sıradaki örnek genişliği (n:5,10,20,30) pe-  
riyotlar arası korelasyon (r:0, 0.95) ve eksik gözlem oranı (p:%0, %25, %50) olmak üzere oluşturulan her  
bir kombinasyon için SAS programında MVN makrosu ile üretilen ve tamamen rastgele olarak eksiltilen  
veriler genel doğrusal modeller ile analiz edildi ve bu işlem 1000 kere tekrarlandı. **Bulgular:** Yapılan si-  
mülasyon sonuçlarına göre örnek genişliği n=5 ve n=10 iken eksik gözlem oranına bağlı olarak Tip I hata  
oranı artmıştır. Fakat n=20 ve n=30'da eksik gözlem oranı arttıkça Tip I hata oranı düşmektedir. Çapraz  
geçişli denemeler için n=20 ve n=30 gereksiz büyük örnek genişlikleridir. Ancak eksik gözlem oranı %50  
olduğu durumda daha doğru sonuçlar verebilmektedir. **Sonuç:** AB/BA dizaynında bireylerin kendi ken-  
dinin kontrolü olmasından dolayı küçük örnek genişliği ile etkili sonuçlar elde edilebileceği görülmüştür.  
AB/BA çapraz geçişli denemelerde tedaviler arası farklılık araştırılırken periyotlar arasındaki korelasyon-  
nun önemli bir etkisi olmadığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Çapraz geçişli denemeler; ilaç denemeleri; örnek genişliği ve korelasyon

**ABSTRACT Objective:** In cross-over trials, researchers often encounter missing observation problem be-  
cause of applying to the same patient more than one treatment at different times. These trials are usually  
used for static and chronic diseases (hypertension, asthma, migraine etc.) The number of people leaving  
the study increase depending on the increment of treatment period. At the same time, the correlation be-  
tween periods is often overlooked while investigating the hypothesis. The effect of a positive correlation  
between periods should be considered. The biggest advantage of these trials is obtaining effective results  
with small sample. This study aims that investigate the effect of positive correlation between periods,  
sample size and missing observation ratio on Type I error rate. **Material and Methods:** Data were pro-  
duced with SAS program (MVN macro) for the combination of each group sample size (n:5, 10, 20, 30),  
correlation between periods (r:0, 0.95) and missing observation ratio (p: 0%, 25%, 50%). Then randomly  
subtracted data were analyzed with general linear models (GLM) and this process was repeated 1000 times.  
**Results:** According to the simulation results, when the sample size 5 and 10, type I error rate increases de-  
pending on the missing observation rate. But for n=20 and n=30 Type I error rate decreases depending on  
the increment of missing observation rate. For cross-over trials, the sample size of 20 and 30 are unnec-  
essary large sample sizes. However, there are more accurate results when the missing observation rate is  
50%. **Conclusion:** Effective results can be obtained although sample size is small because of individual's  
being their own control. There is no significant effect of correlation between periods while investigating  
the differences between treatments in AB/BA cross-over trials.

**Key Words:** Cross-over trials; drug evaluation trials; sample size and correlation

İlaç araştırmaları tüm dünyada ayrı bir öneme sahiptir ve konunun ekonomik, sosyal ve sağlık gibi çok yönlü ele alınması gerektiği aşikardır. Bununla birlikte ilaç araştırmalarının belki de en dikkatli olunması gereken tarafı deneme dizaynının oluşturulması ve verilerin analizi için uygun istatistiksel yöntemin seçilmesidir. Doğru dizayn edilmemiş bir araştırmadan geçerli ve güvenilir sonuçlar beklemek kadar hatalı bir davranış yoktur. Bununla birlikte yanlış istatistiksel yöntem seçiminden dolayı sonuçları geçersiz veya yanıltıcı olan araştırmaları da göz ardı etmemek gerekir. Bu durumda tüm araştırmalarda olduğu gibi ilaç araştırmalarında da Biyoistatistik uzmanlarına büyük görev düşmektedir. Çalışmanın amacına uygun deneme dizaynının oluşturulması, birincil ve ikincil amaçların doğru ayırt edilmesi ve uygun test stratejilerinin belirlenmesi, kontrol ve deney gruplarının seçilmesi, uygun örnek genişliğinin belirlenmesi, eksik gözlem mekanizmasının ve baş etme yöntemlerinin seçimi, mümkün çok değişkenli yapının ve uygun analiz yöntemlerinin belirlenmesi ve geliştirilmesi Biyoistatistiğin görevidir. Bu sorumluluk bilinciyle, ilaç araştırmalarında belki de en sık kullanılan yöntemlerden biri olan çapraz geçişli denemelerin avantaj ve dezavantajlarının irdeelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çapraz geçişli denemeler hasta içi dizaynlara bir örnektir. Bireyler üzerinde tedavi ya da ilaç etkisinin araştırıldığı klinik araştırmalarda, bireylerin ve zamanın etkisinin de göz önüne alındığı deneme dizaynları hasta içi dizaynlar olarak isimlendirilmektedir. Hasta içi dizaynlar, aynı bireylerin birden fazla tedavi aldığı, bireylerin kendi kendinin kontrolü olduğu ve tedavilerin aynı bireyler üzerinde karşılaştırılarak bireyler arası değişkenliğin elimine edildiği denemelerdir. Bu dizaynların en önemli iki avantajı, bireysel farklılıklara bağlı hata varyansının azalması ve her bireyin kendi kendinin kontrolü olmasından dolayı daha az sayıda bireye ihtiyaç duyulmasıdır. Hasta içi dizaynların en büyük dezavantajı ise taşınma etkisinin ortaya çıkmasıdır.<sup>1</sup>

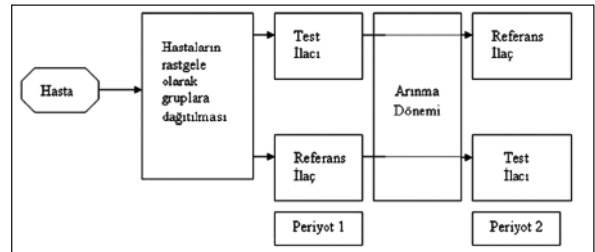
Çapraz geçişli denemeler, klinikte tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla hasta ya da sağlıklı gönüllülere belirli bir sırada ve sayıda tedavi veri-

len denemelerdir.<sup>1</sup> İlk olarak 1853 yılında tarım alanında uygulanmakla beraber, geliştirilmiş hali günümüzde halen ilaç geliştirme çalışmalarında özellikle Faz I, Faz II, biyoeşdeğerlilik ve biyoyararlanım çalışmalarında kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup>

En sık kullanılan çapraz geçişli deneme düzeni AB/BA dizaynidir. Denemede yer alan her bir sıra, grup (AB, BA) olarak adlandırılmaktadır. Her bir grupta tedaviyi tamamlayanların sayısı farklı olsa da, gruplara alınan hastaların sayısı eşittir. Çapraz geçişli denemelerde rastgelelik, her birey her tedaviyi aldığından diğer denemelerdeki kadar önemli değil gibi gözükse de, tedavi etkisinin yanı sıra tedavi sırası da karşılaştırıldığından oldukça önemlidir (Şekil 1).<sup>2,3</sup>

Çapraz geçişli denemelerde aynı hastaya farklı zamanlarda birden fazla tedavi uygulandığından eksik gözlem sorunu ile sık sık karşılaşılmaktadır. Bu denemeler genellikle durağan ve kronik hastalıklarda kullanılmaktadır (hipertansiyon, astım, migren gibi). Tedavi periyodu arttıkça çalışmadan ayrılanların sayısı da artmaktadır. Bundan dolayı, literatürde periyot sayısının beşten küçük olması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>4-6</sup>

Aynı zamanda çapraz geçişli denemelerde genellikle hipotez araştırılırken periyotlar arası ilişki gözden kaçmaktadır. Eksik gözlem oranına bağlı olarak periyotlar arası negatif korelasyon gözlenmesi durumunda çapraz geçişli denemeler tercih edilmemelidir. Periyotlar arasındaki pozitif ilişkinin etkisi dikkate alınmalıdır.<sup>6,7</sup> Bütün bu bilgiler ışığında bu çalışmada periyotlar arası pozitif ilişki, örnek genişliği ve eksik gözlem sorununun Tip I hata oranı üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.



ŞEKİL 1: Çapraz geçişli deneme düzeni.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çapraz geçişli denemelerde periyot sayısı ve tedavi sayısına bağlı olarak eksik gözlem sorununun, tedavi farklılığını test ederken yanlılığa sebep olabileceği fakat bu durumun örnek genişliği, periyotlar arası ilişki ve her bir sıradaki eksik gözlem oranına bağlı olarak değişebileceği bilinmektedir.<sup>6</sup>

Bu çalışmada, çapraz geçişli denemelerde karşılaşılabilen tamamen rastgele eksik gözlem mekanizması (MCAR) ve iki tedavi arasında fark olmadığı varsayımıyla,  $H_0$  hipotezine ait Tip I hata oranlarının periyotlar arasında korelasyon olmadığı ve yüksek korelasyon olduğu durumda nasıl değiştiği incelenmiştir. Sıralarda varyans kovaryans yapısının benzer olduğu varsayımıyla, simülasyon sırasında bileşik simetri (compound symmetry) matrisi kullanılmıştır.

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{bmatrix}$$

Simülasyon ile üretilen verilerin gerçek veri yapısına yakın olması amacıyla çapraz geçişli denemelerin yaygın olarak kullanıldığı astım hastalarında solunum fonksiyon testi ölçümlerinden biri olan PEF (Peak Expiratory Flow) ölçümlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır.

Çok değişkenli normal dağılım gösteren veri, SAS programı (SAS/STAT Software Version 9.1, USA: SAS Inst. Inc.2003)'nda MVN makrosu kullanılarak üretilmiştir.

### SİMÜLASYON ADIMLARI

**Adım 1:** Tedaviler arasında fark olmadığı, periyotlar arası korelasyon olmadığı ( $\rho=0$ ) durum için AB/BA deneme düzeni oluşturulmuştur.

$$H_0 : \mu_A = \mu_B$$

$$H_1 : \mu_A \neq \mu_B$$

**Adım 2:** Her bir sıra periyot kombinasyonunda örnek genişliği  $n=5$  olacak şekilde çok değişkenli normal dağılım gösteren ( $\mu_A=\mu_B=325$ ,  $\sigma=59$ ) veri üretilmiştir.

**Adım 3:** Periyotlarda eksik gözlem olmadığı ( $p=0$ ) durum için genel doğrusal modeller (GLM) ile analiz edilerek, tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir.

**Adım 4:** İlk periyotta eksik gözlem olmadığı varsayılmıştır. İkinci periyotta gözlemlerin %25'i makro kullanılarak tamamen rastgele eksiltilmiştir. Elde edilen veriler genel doğrusal modeller (GLM) ile analiz edilerek, tedaviler arası Tip I hata oranları kaydedilmiştir. Bu işlemler eksik gözlem oranı %50 için tekrarlanmıştır.

**Adım 5:** Adım 2'ye geri dönülerek işlemler  $n=10$ ,  $n=20$  ve  $n=30$  için tekrarlanmıştır.

**Adım 6:** Adım 1'e geri dönülerek işlemler  $r=0,95$  için tekrarlanmıştır. Tüm adımlar 24 kombinasyon için 1000 kez tekrarlanmıştır (Tablo 1).

## BULGULAR

Çapraz geçişli denemelerde araştırmacılar genellikle iki tedavi arasında fark olmadığı hipotezini araştırırken, periyotlar arasındaki korelasyonu gözden kaçırmaktadır. Periyotlar arasındaki korelasyon ile eksik gözlem sayısı birbiriyle ilişkilidir. Bunun nedeni, örneğin  $2 \times 2$ 'lik bir çapraz geçişli deneme düzeninde ikinci periyottaki eksik gözlem sayısı, birinci periyottaki gözlemlerin %40'ını geçtiği durumda periyotlar arasında negatif korelasyon gözlemlenebilmesidir.<sup>6</sup> Grieve tarafından da pozitif olmayan bir korelasyon üzerine çapraz geçişli deneme düzeni tasarlanamayacağı vurgulanmıştır.<sup>7</sup> Negatif korelasyon durumunda çapraz geçişli denemeler uygun bir düzen olmadığından çalışmamızda pozitif korelasyonlar üzerine çalışılmıştır.

Elde edilen simülasyon verilerinin analizinde, eksik gözlem mekanizması MCAR olduğunda ve her bir sıradaki eksik gözlem oranı eşit olduğu durumda geçerli bir yöntem olan tam veri analizi (complete case analysis) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin temelindeki mantığa dayanarak sonuçlar genel doğrusal modeller ile analiz edilmiştir.

Simülasyon çalışması sonuçlarına göre örnek genişliği  $n=5$  ve  $n=10$  iken eksik gözlem oranına bağlı olarak Tip I hata oranının arttığı,  $n=20$  ve  $n=30$  iken eksik gözlem oranı arttıkça Tip I hata oranının düştüğü gözlenmiştir. Çapraz geçişli denemeler için  $n=20$  ve  $n=30$ 'un çok büyük örnek genişlikleri olduğu, ancak eksik gözlem oranı %50 olduğu durumda bile doğru sonuçlar verdiği söylenebilir. Literatürde yer alan Mead yöntemine göre de hata serbestlik derecesinin 20'den fazla olması durumunda, yanlıcı so-

**TABLO 1:** Korelasyon katsayısı, örnek genişliği ve eksik gözlem oranı kombinasyonları.

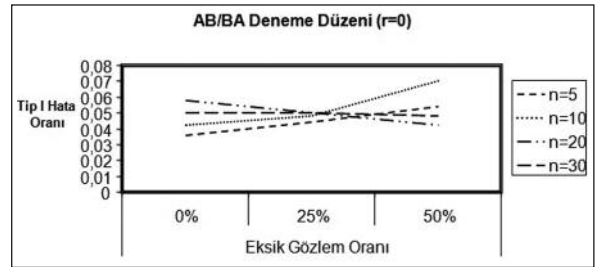
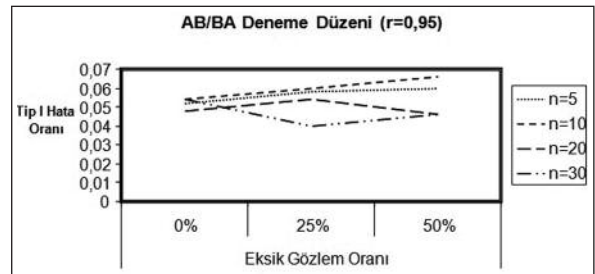
Korelasyon Katsayısı (r)	Her Sıradaki Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)	Korelasyon Katsayısı (r)	Her Sıradaki Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)
0	5	%0	0,95	5	%0
		%25			%25
		%50			%50
0	10	%0	0,95	10	%0
		%25			%25
		%50			%50
0	20	%0	0,95	20	%0
		%25			%25
		%50			%50
0	30	%0	0,95	30	%0
		%25			%25
		%50			%50

nuçlar elde edileceği belirtilmektedir.<sup>8</sup> Her iki şekilde de Tip I hata oranları benzer aralıkta değişmektedir. Korelasyonun olmadığı durumda Şekil 2’de n=5 ve n=10 için eksik gözlem yokken Tip I hata oranı %5’in altındayken, eksik gözlem varken %5’ten fazla olma eğilimindedir. Örnek genişliği arttığı durumda eksik gözlem oranı arttıkça Tip I hata oranı %5'lere gerilemektedir. Şekil 3’te korelasyonun var olduğu durumda eksik gözlem yoksa tüm örnek genişlikleri için Tip I hata oranı benzerken, eksik gözlem oranı arttıkça özellikle n=5 ve 10’da Tip I hata oranı artma eğilimindedir. Ancak şu durumu da göz önünde bulundurmak gerekir ki, tedavi gruplarında 5’er gözlem varken %50 eksik gözlem olması durumunda sonuçların güvenilirliği ile ilgili şüphe duyulacağı aşikardır. AB/BA çapraz geçişli deneme dizaynında, Tip I hata oranı üzerine yüksek korelasyonun herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Tablo 2, Şekil 2, 3).

## TARTIŞMA

Çapraz geçişli denemeler tam faktöriyel dizayn olmadığından, modelde bütün etkileşimlerle ilgilenilmemektedir.<sup>9</sup> Çalışmamızda da ana etkenlerin yer aldığı etkileşimsiz model dikkate alınmıştır.

Elde edilen simülasyon verilerinin analizinde, eksik gözlem mekanizması MCAR olduğunda ve her bir sıradaki eksik gözlem oranı eşit olduğu durumda geçerli bir yöntem olan tam veri analizi (complete case analysis, CC) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin temelindeki mantığa dayanarak sonuçlar genel

**ŞEKİL 2:** AB/BA Deneme Düzeni r=0 için Tip I hata oranları.**ŞEKİL 3:** AB/BA deneme düzeni r=0,95 için Tip I hata oranları.

doğrusal modeller ile analiz edilmiştir.

Literatürde çapraz geçişli denemelerde tam veri için SAS paket programında PROC GLM prosedürünün, eksik gözlem olması durumunda ise PROC MIXED prosedürünün kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Fakat yapılan analizler sonucunda iki prosedür arasında oldukça küçük bir fark gözlenmiştir.<sup>9</sup>

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, çapraz geçişli denemelerde eksik gözlem problemi ile sık

**TABLO 2:** AB/BA Çapraz geçişli deneme düzeni için korelasyon katsayısı, örnek genişliği, eksik gözlem oranı kombinasyonlarına ait Tip I hata oranları.

Korelasyon Katsayısı (r)	Örnek Genişliği (n)	Eksik Gözlem Oranı (p)	Tip I Hata Oranı
0	5	%0	0,036
		%25	0,044
		%50	0,054
0	10	%0	0,042
		%25	0,048
		%50	0,070
0	20	%0	0,058
		%25	0,050
		%50	0,042
0	30	%0	0,050
		%25	0,050
		%50	0,048
0,95	5	%0	0,052
		%25	0,058
		%50	0,060
0,95	10	%0	0,054
		%25	0,060
		%50	0,066
0,95	20	%0	0,048
		%25	0,054
		%50	0,046
0,95	30	%0	0,054
		%25	0,040
		%50	0,046

karşılaştığı ve bununla baş etmek için birbirine alternatif tahmin ve test yöntemleri geliştirildiği görülmektedir. Eksik gözlem problemini gidermek için en yaygın ve sık kullanılan yöntemin, eksik gözlemi olan bireylerin analiz dışı bırakılması olup, bunun sonuçlarda yanlılığa neden olabileceği görülmüştür.<sup>10-12</sup> Bununla birlikte, eğer eksik gözlem mekanizması MCAR ise ve eksik gözlem oranı her iki sırada eşitse CC yönteminin sonuçlarının geçerli olduğu belirtilmektedir.<sup>10</sup>

## SONUÇ

Çapraz geçişli deneme, paralel denemelerle karşılaştırıldığında pek çok avantajının yanı sıra dezavantajları da olan bir deneme düzenidir. Ayrıca, kullanım alanının daha çok ilaç klinik denemeleri olması, bu deneme düzeni ile ilgili dezavantajların hangi durumlarda üstesinden gelinebileceği konusunun iyi araştırılması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Diğer klinik deneme tipleri içinde önemli bir sorun olan yeterli örnek genişliği belirleme ve deneme sırasında karşılaşılabilecek eksik gözlemlerle baş etme, çapraz geçişli denemeler için ayrı bir öneme sahiptir.<sup>13,14</sup>

Bu çalışma, çapraz geçişli denemelerin hasta içi dizaynlar olması ve aynı bireylerin periyotlarda farklı tedavileri almasından dolayı, periyotlar arası korelasyonun da dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışma sonucunda, AB/BA çapraz geçişli denemeleri için, tedaviler arası farklılık araştırılırken örnek genişliği ve periyotlar arasındaki korelasyonun önemli bir etkisi olmadığı, bireylerin kendi kendinin kontrolü olmasından dolayı küçük örnek genişliği ile etkili sonuçlar elde edilebileceği görülmekle birlikte, periyot sayısı arttıkça korelasyonun önemli bir sorun haline gelebileceği düşünülmektedir. Ayrıca sıralarda eksik gözlem oranının eşit

**EK 1: 2\*2 Deneme Düzeni Tam Veri için SAS Kodu.**

```

%MACRO TAMNORMAL2x2_yeni (k= );

/* Define the MVN macro */
%inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS Files\9.1\mvm1.sas';

%mvn1(VARCOV=VARCOV,
means=means1,
N=&k,
sample=testG1)

PROC IML;
y10=j(&k,2);
USE TESTG1;
READ ALL INTO y10;
VARNAMES='A1':A2;
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
APPEND FROM Y10;
QUIT;

/* Create period data for correlated data in SAS/IML */

PROC IML;
u2=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;
ELSE U2[N]=2;
END;
VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U2;
QUIT;

/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML */

DATA DAT1;
SET TEST10(KEEP=A1);
RUN;

DATA DAT2;
SET TEST10(KEEP=A2);
RUN;

DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2;
RUN;

PROC IML;
U5=J(2*&k,2);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U4[N]=U5[N,1];
ELSE U4[N]=U5[N,2];
END;

VARNAME='measurement';
CREATE test3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U4;
QUIT;

```

*devami* →**EK 1: 2\*2 Deneme Düzeni Tam Veri için SAS Kodu  
(devami).**

```

DATA DAT5;
SET TEST2(KEEP=period);
RUN;

PROC IML;
u6=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U6;
QUIT;

PROC IML;
U7=J(&k,1);
DO I=1 TO &k;
U7[I]=i;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U20;
QUIT;

DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;
proc print data=bahar;
run;

%MEND TAMNORMAL2x2_yeni;

```

**EK 2: 2\*2 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu.**

```

%MACRO MISSINGNORMAL2X2_yeni (k=,pi=);
/* Define the MVN macro */
%inc 'c:\Documents and Settings\XP\Belgelerim\My SAS
Files\9.1\mvm1.sas';
%mvn1(VARCOV=VARCOV,
means=means1,
N=&k,
sample=testG1)
/* Create missing data from correlated NORMAL data in SAS/IML */
data random_1;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
call rannor(Seed,x1);
output;
end;
run;
proc rank data=random_1 out=random2_1(keep=x1);
run;
data random_2;
retain seed 0;
do i=1 to 0.5*&k;
call rannor(Seed,x1);
output;
end;
run;
proc rank data=random_2 out=random2_2(keep=x1);
run;
data random2;
set random2_1 random2_2;
run;
data random3;
retain Seed 0;
n=10;
p=0.5;
do i=1 to 0.5*&k;
call ranbin(Seed,n,p,X2);
output;
end;
do i=(0.5*&k)+1 to &k;
call ranbin(Seed,n,p,X2);
output;
end;
run;
/* Create period data for correlated data in SAS/IML */
PROC IML;
u2=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U2[N]=1;
ELSE U2[N]=2;

```

devamı →

**EK 2: 2\*2 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu (devamı).**

```

END;
VARNAME='period';
CREATE test2 FROM U2 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U2;
QUIT;
DATA TEST9;
merge testG1 random2 random3(keep=x2);
RUN;
proc print data=test9;
run;
PROC IML;
pi=&pi;
y10=j(&k,4);
USE TEST9;
READ ALL INTO y10;
do l= 1 TO &k;
do J=1 to (0.5*&k)*&pi;
IF (Y10[l,3]<=J & Y10[l,4]<=6) THEN Y10[l,2]=.;
END;END;
VARNAMES='A1':'A4';
CREATE test10 FROM Y10 [COLNAME=VARNAMES];
APPEND FROM Y10;
QUIT;
PROC IML;
Y11=J(&k,4);
Y12=J(&k,1);
USE TEST10;
read all into y11;
k0=0;
k1=0;
DO l=1 TO &k;
IF (Y11[l,2]>0) THEN k0=k0+1;
IF (Y11[l,2]>.) THEN k1=k1+1;
END;
QUIT;
/* Modify data as "Patient, Seq, Period,Trt, Measurement" in SAS/IML */
DATA DAT1;
SET TEST10(KEEP=A1);
RUN;
DATA DAT2;
SET TEST10(KEEP=A2);
RUN;
DATA COMBINE;
set DAT1 DAT2;
RUN;
PROC IML;

```

devamı →

**EK 2: 2\*2 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu (devamı).**

```

U5=J(2*&k,2);
use COMBINE;
read all INTO U5;
u4=J(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=&k THEN U4[N]=U5[N,1];
ELSE U4[N]=U5[N,2];
END;
VARNAME='measurement';
CREATE TEST3 FROM U4 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U4;
QUIT;

DATA DAT5;
SET TEST2(KEEP=period);
RUN;

PROC IML;
u6=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U6[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U6[N]=1;
ELSE U6[N]=2;
END;END;END;
VARNAME='Seq';
CREATE TEST4 FROM U6 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U6;
QUIT;

PROC IML;
U7=J(&k,1);

```

devamı →

**EK 2: 2\*2 Deneme Düzeni Eksik Veri için SAS Kodu (devamı).**

```

DO I=1 TO &k;
U7[I]=I;
END;
VARNAME='PATIENT';
CREATE TEST7 FROM U7 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U7;
QUIT;

DATA DAT7;
SET TEST7 TEST7;
RUN;

PROC IML;
u20=j(2*&k,1);
DO N=1 TO 2*&k;
IF N<=0.5*&k THEN U20[N]=1;
ELSE DO;
IF N>0.5*&k & N<=&k THEN U20[N]=2;
ELSE DO;
IF N>&k & N<=1.5*&k THEN U20[N]=2;
ELSE U20[N]=1;
END;END;END;
VARNAME='TRT';
CREATE TEST20 FROM U20 [COLNAME=VARNAME];
APPEND FROM U20;
QUIT;

DATA bahar;
MERGE DAT7 TEST4 DAT5 TEST20 TEST3;
RUN;

proc print data=bahar;
run;

%MEND MISSINGNORMAL2X2_yeni;

```

**KAYNAKLAR**

- Senn S. Cross Over Trials in Clinical Research. 2<sup>nd</sup> ed. London: John Wiley&Sons; 2002. p.1-153.
- Senn S. Cross over designs. In: Armitage P, Colton T, eds. Encyclopedia of Biostatistics. 2<sup>nd</sup> ed. London: John Wiley&Sons; 2005. p.1303-19.
- Jones B, Kenward MG. Design and Analysis of Cross Over Trials. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Chapman&Hall/Crc; 2003. p.1-100.
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, Güney Z. [Research Designs]. Klinik Araştırmalar Bilimsel Planlama ve Analiz Yöntemleri. 1. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2007. p.10-32.
- Özdemir O. [Cross over designs]. İKU 2006; 15(4):9-13.
- Patel HJ. Analysis of incomplete data in a two period cross over design with reference to clinical trials. Biometrika 1985;72(2):411-8.
- Cleophas TJ. Clinical trials: relevance of correlation between treatment responses. Eur J Clin Pharmacol 1996;50(1-2):1-6.
- Festing MF. Reduction of animal use: experimental design and quality of experiments. Lab Anim 1994;28(3):212-21.
- Jones B, Kenward M. Modeling and design of cross over trial. Statistics in Medicine 1996; 15(13):1435-46.
- Richardson BA, Flack VF. The analysis of incomplete data in the three-period two-treatment cross-over design for clinical trials. Stat Med 1996;15(2): 127-43.
- Grieve A, Senn S. Estimating treatment effects in clinical crossover trials. J Biopharm Stat 1998;8(2):191-233; discussion 235-47.
- Little RJA, Rubin DB. Complete-Case and Available-Case Analysis, Including Weighting Methods. Statistical Analysis with Missing Data. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley; 2002. p.41-164.
- Öğüş E, Yazıcı AC. [Research designs frequently used in medical studies]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(4):500-7.
- Özkaya G, Ediz B, Ercan İ. [Two-stage phase II trials and sample size for different designs]. Türkiye Klinikleri J Biostat 2012; 4(2):70-80.