

Minimum Etkili Doz'un Belirlenmesinde Williams Testi İçin Gerekli Örneklem Genişliği

Williams Test Required Sample Size for Determining the Minimum Effective Dose

Mustafa Agah TEKİNDAL,^a
Ayşe Canan YAZICI^a

^aBiyostatistik ve Tıp Bilişimi AD,
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 28.05.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 01.10.2015

Bu çalışma I. Genç İstatistikçiler Sempozyumu
(10-11 Eylül 2013, Ankara)'nda sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa Agah TEKİNDAL
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik ve Tıp Bilişimi AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
matekindal@gmail.com

ÖZET Amaç: Bir maddenin biyolojik aktivitesi, o maddenin artan ya da azalan dozları ile yapılan bir dizi deneyle incelenebilir. Bu tür bir çalışmanın amaçlarından biri minimum etkili doz'un belirlenmesidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda uygun örneklem genişliği ile çalışmanın verilen kararların güvenilirliğinde etkisi tartışılmazdır. Çalışmada asimptotik güç analizleri sonucunda doz yanıt çalışmalarında grup sayısı, klinik olarak anlamlı en küçük anlamlı fark, standart sapma ve testin gücü göz önüne alınarak araştırmacılar için Williams testini kullanırken gerekli örneklem genişliğinin farklı senaryolarda bir özeti belirlenmeye çalışılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Tip I hatanın 0,05 olarak dikkate alındığı durumda; farklı grup sayılarında (3-10 arasında 1'erli ardışık artışlarla) ve her bir grup için farklı örneklem genişliklerinde (5-100 arasında 5'erli ardışık artışlarla) senaryolar belirlenmiştir. Klinik olarak en küçük anlamlı fark olarak tanımlanan kavram kontrol grubu ile deneme grubu arasındaki farkı belirtmektedir. Bu durumda kontrol grubu sıfır olduğunda ve belirli bir ortalama değer aldığı deneme grubu arasındaki farkı ifade etmektedir. Çalışmamızda bu farklar 1-10 aralığında 1'erli ardışık artışlarla tanımlanmıştır. Standart sapmalar değiştiğinde de testin gücü değişeceğinden tüm senaryolarda 1-10 aralığında 1'erli ardışık artışlarla değiştirilmiş ve testin gücü incelenmiştir. Doz-cevap dağılımları çarpık dağılım gösterirler, çalışmamızda doz yanıt eğrilerine uygun olarak belirlenmiş olan $\lambda=1$ parametrelili Poisson dağılımından veriler türetilmiştir. **Bulgular:** Belirlenen senaryolar-daki değişimler göz önüne alındığında genel olarak anlamlı farkın 1-3 aralığında ve standart sapmanın ise 1-2 aralığında belirlenmesinin uygun olacağını söyleyebiliriz. **Sonuç:** Grup sayısındaki değişimlerin mutlak olarak örneklem genişliğine katkısı oldukça büyüktür. Araştırmacılar deneme düzenlerini kurmadan önce önerilen örneklem genişliklerinden yararlanarak testin gücünü hesaplayabilirler.

Anahtar Kelimeler: Minimum etkili doz; klinik anlamlılık; Williams testi için örneklem genişliği; Monte Carlo benzetim yöntemi; güç analizi; tip I hata

ABSTRACT Objective: The biological activity of a substance may be explored through a series of experiments on increased or decreased doses of such substance. One of the purposes in studies of this sort is the determination of minimum effective dose. Use of appropriate sample size has an indisputable effect on the reliability of the decisions made in studies made for this purpose. This study attempts to provide a summary of sample sizes, in different scenarios, needed by researchers during the use of Williams test by taking into consideration the number of groups in dose-response studies as well as minimal clinically significant difference, standard deviation, and the test's power through asymptotic power analyses. **Material and Methods:** When Type I error was taken as 0.05, scenarios were determined in different sample sizes for each group (5 to 100 with an increase of 5 at a time) and different numbers of groups (from 3 to 10, with an increase of 1 at a time). Minimal clinically significant difference refers to the difference between the control group and the experimental group. In this instance, when the control group is zero and takes a specific average value, it refers to the difference from the experimental group. In the present study, such differences are defined from 1 to 10 with an increase of 1 at a time. For the test's power would change when the standard deviation changed, the relevant value was changed in all scenarios from 1 to 10 with an increase of 1 at a time to explore the test's power. Dose-response distributions are skew. In the present study, data were derived from the Poisson distribution with $\lambda=1$ parameter that was determined in accordance with dose-response curves. **Results:** When changes occurring in the determined scenarios are considered, it can be said, in general, that the significant difference must be set between 1 and 3; and standard deviation must be set between 1 and 2. **Conclusion:** It is certain that change in the number of groups has quite a big influence on sample size. Researchers may calculate the test's power based on the recommended sample sizes prior to experimental designs.

Key Words: Minimum effective dose; clinical significance; sample size for Williams test; Monte Carlo simulation method; power analysis; type I error

doi: 10.5336/biostatic.2015-46401

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Biostat 2016;8(1):53-81

Tıbbi bilimlerde yapılan randomize klinik araştırmaların niteliğinin örneklem genişliği ve güç analizi bakımından incelendiği çalışmalarda, nitelik bakımından istenen düzeyde olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, örneklem genişliği ve güç analizi kavramları üzerinde durulması gerektiği ortaya çıkmıştır.¹⁻³ Tıbbi bir araştırmanın aşamaları sırasıyla: hipotez oluşturma, araştırma tasarımı, veri toplama ve istatistiksel analizdir.³ Araştırmanın tamamlanmasından sonra veriler analiz edilerek araştırmanın amacında ileri sürülen hipotezin geçerliliği istatistik olarak değerlendirilmiş olur. Bir başka deyişle istatistik analiz, klasik olarak araştırmanın sonuçlarının sunulmasından önceki aşamadır ve analiz sonuçlarının istatistik anlamlılığına göre test sonuçları yorumlanarak bir sonuca varılır. Ancak istatistik anlamlılık, analiz edilen verilerin kliniğe yansması hakkında bilgi içermez. Diğer yandan, istatistik olarak anlamlı bulunmayan bir sonuç, örneklem genişliğinin az olmasına yani araştırmaya dahil edilen birey, örneklem birimi veya deney hayvanı sayısına bağlı olarak genel popülasyonun yansıtılmamasından kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla da sonuçlar yanlış bir şekilde istatistik olarak anlamlı bulunmamış olabilir.^{4,5} Diğer yandan, çok geniş bir örneklemle çalışmak da zaman, emek ve para kaybına sebep olacaktır. Bu nedenle, daha araştırmanın planlama aşamasındayken araştırmanın hipotezi ve hedefi çerçevesinde uygun örneklem genişliğinin saptanması gereklidir.

Tıbbi araştırmalarda örneklem büyüklüğünün belirlenmesi protokolün önemli bir parçasıdır. Örneklem büyüklüğü gerekenden çok büyük olan bir çalışmada, çalışma sonlanmadan araştırma amacına ulaşmış ve bazı deney birimleri gereksiz yere araştırmaya dahil edilmiş olacaktır. Örneklem büyüklüğü gerekenden çok düşük olduğunda ise araştırmanın amacına ulaşma şansı çok düşük olacaktır. Bu nedenle, bir klinik araştırmasında örneklem büyüklüğü ele alınan sorulara güvenilir yanıt sağlayacak büyüklükte olacaktır.⁶

Toksikoloji ve ilaç geliştirme çalışmalarında, maddenin etkisini saptamak için bu maddenin gittikçe artırılarak hazırlanan farklı doz seviyeleri

genellikle sıfır doz kontrol ya da kontrol gurubu için belirlenen doz ile karşılaştırılır. Bu amaçla, bir doz tepki deneyi çoğunlukla, maddenin giderek artan dozları gözlem birimlerinin gruplara ayrılmasını sağlayacak şekilde tek yönlü sınıflandırma şeklinde yürütülür. İlaçlar, gıda katkı maddeleri, yapay besinler ve toksik maddeler, genellikle bazı aşamalarda hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle ölçülüp değerlendirilir. Hayvanlardan oluşturulan gruplara giderek artan dozlarda madde verilir; deneye ayrıca hiç madde verilmeyen bir grup hayvan da dahil edilir. Deneyi yapanın amacı, toksikoloji kanıtı olup olmadığını öğrenmek ve varsa bunun hangi doz veya dozlarda olduğunu saptamaktır. Williams buradaki her iki soruyu da yanıtlamak üzere, tek doz-yanıt regresyonu varsayılarak etkisini gösteren en düşük doz seviyesini belirlemek için bir test geliştirmiştir.⁷⁻⁹

Yukarıda bahsedilen doz-yanıt etkilerini belirlemek için yanıtın beklenen durumu ifade edip etmemesine bağlı olarak iki farklı durum ortaya çıkmaktadır. Eğer yanıt beklenen durumu ifade ediyorsa, örneğin bu bir tıbbi ilacın ya da toksik maddenin etkisinin ölçümü ise, yanıtın verilen bir büyüklüğe ulaşacağı doz seviyesinin tahmin edilmesine odaklanılır. En uygun analiz, bir doz-yanıt regresyonu belirlemek ve buradan regresyonun genellikle kontrol ortalamasından farklılığına göre tanımlanmış, belli bir seviyeye ulaştığı dozu tahmin etmektir. Burada esas alınan, yanıtın beklenen durumu ifade etmediği ikinci durumla ilgilidir. Bunun en yaygın örnekleri, ilaçlar, besin katkı maddeleri ya da toksik maddeler hakkında hayvanlar üzerinde yapılan toksikoloji çalışmalarında ortaya çıkar. Bu durumda araştırmacı öncelikle maddeye herhangi bir yanıt gelişip gelişmediğini bilmek isteyecektir. Eğer cevap olumlu ise, yanıtın ortaya çıktığı en düşük doz seviyesini belirlemek isteyecektir. Bu durumda da ilk bakışta bir doz-yanıt regresyonu uyarlamak uygun görünebilir. Parametrelerin sayısı, çoğunlukla en az üç tanesi, doz sayısından biraz az olduğunda; bu testler çok güçlü olmasa da herhangi bir yanıt olup olmadığı regresyon parametrelerinin değerleri test edilerek bulunabilir.

Toksikoloji çalışmalarında geleneksel yaklaşım, NOSTASOT(NO STATistical Significance Of Trend) veya NOAEL (no observed adverse effect level) dozu saptamak ve güvenli bir doz seviyesine ulaşmak için saptanan bu doza uygun güvenlik katsayısı kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, küçük ve daha az hassas deneylerde güvenli doz seviyesini gerçekte olduğundan daha fazla gösterme eğilimindedir. Bu sebeple bir doz-yanıt modelinden ölçüm dozunun saptanmasını temel alan alternatif bir yaklaşım son yıllarda daha çok tercih edilir olmuştur. Bu yaklaşım, verileri bir doz-yanıt eğrisine uyarlayarak belirlenmiş bir risk düzeyine (ör. sıfır doz kontrol üzerinde %1 risk artışına neden olan) karşılık gelen doz seviyesini saptamaya dayalıdır. Güvenli doz seviyesine varabilmek için saptanan risk düzeyindeki üst güven sınırları temel alınarak bir güvenlik katsayısı elde edilir. Doz seviyesinin istenen etkiyi oluşturma-bilmesi için sıfır doz-kontrol etkisi üzerinden bu tarz bir artış miktarı belirlemek uygun olmayacağından, ilaç geliştirme çalışmalarında regresyona dayalı nicel yaklaşımın kullanımı pek fazla tercih edilmez. Ayrıca, deney verileri üzerinden bir genelleştirmeye de gidilmez. Bu nedenlerle, çalışma esas olarak ilaç geliştirme çalışmalarında en küçük etkili dozu saptamak için kullanılan teste dayalı yaklaşımları ele almaktadır. Şunu gözden çıkarmamak gerekir ki; bu çalışmalarda genellikle artırılan doz seviyelerinin tedaviye daha güçlü ya da en azından eşit ölçüde etki etmesi beklenir. Ancak sık sık yüksek dozlarda meydana gelen toksik etkiye bağlı olarak belirli bir noktaya kadar monotonik artan ve belirli noktadan sonra yine monotonik azalmaya başlayan bir işlem etkisi öngörülmür. Bu durumda işlem etkileri inişli-çıkışlı bir sıralanışına denk düştüğünden bu etkilerin şemsiye biçimi izlediği söylenir. İşlem etkilerini iki farklı sıralama grubuna ayıran noktaya şemsiyenin tepesi denir.¹⁰ Birçok yazar tarafından en küçük etkili dozun belirlenmesi sorunu ortak varyansa sahip normal dağılımlı yanıtlar için araştırılmıştır. Örneğin Williams (1971), monotonik doz-yanıt ilişkisi için örneklem ortalamalarının eş aralıklı (isotonic) regresyonuna dayalı bir kapalı test yöntemi üzerinde çalışmıştır. Ruberg, 4 EED' yi (en küçük etkili doz) sap-

tamak amacıyla örneklem ortalamalarını kıyaslayan testler ortaya koymuştur.¹¹ Bunların yanında Tamhane, Hochberg ve Dunnett ise, EED' yi belirlemek için contrast-based closed test yöntemlerini önermiştir.¹² Öte yandan doz-yanıt çalışmalarında sık sık normal dağılım varsayımının savunulabilir olmadığı ya da merkezi limit teoremine dayandırabilmek için yeterli sayıda gözlem yapılmadığı ortaya çıkar. Bu durumlarda EED' nin saptanması için pratik alternatifler sunacak parametrik olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulur. Örneğin, Shirley artırılan doz seviyelerini karşılaştırmak için Williams testinin parametrik olmayan dengini dikkate almıştır. Bunun üzerine Williams (1986) da Shirley testinin bir modifikasyonunu ortaya koymuştur.¹³ Chen ve Wolf (1993), şemsiye biçimli işlem etkilerini şemsiyenin tepesinin bilindiği ve bilinmediği durumlar için kontrol grubu ile karşılaştırmaya dayanan bir parametrik olmayan yöntem geliştirmiştir.¹³ Ayrıca, Chen (1993), tepe noktası bilinen şemsiye olguları için modifiye edilmiş bir Chen-Wolfe testi önermiştir. Aslında bu modifiye edilmiş Chen-Wolfe testi, işlem etkileri monotonik biçimde sıralandığında Williams (1986)'ın kapalı testine eşittir. Ancak tüm bu parametrik olmayan yöntemler oldukça yüklü bir hesaplama aşaması gerektiren ve duruma uygun sıralama kısıtları altında ortalama sıra sayılarının eş aralıklı (isotonic) regresyonuna dayanan yöntemlerdir.¹⁴

GEREÇ VE YÖNTEMLER

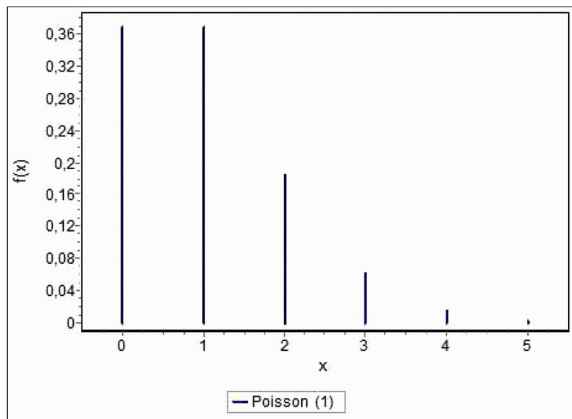
Bir maddenin biyolojik aktivitesi, o maddenin artan ya da azalan dozları ile yapılan bir dizi deneyle incelenebilir. Bu tür çalışmaların amaçlarından biri, minimum etkili dozun belirlenmesidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda uygun örneklem genişliği ile çalışmanın verilen kararların güvenilirliğinde etkisi tartışılmazdır. Günümüzde en küçük etkili dozun belirlenmesi amacıyla kullanılan çeşitli istatistik yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemlerden biri de Williams testidir. Bu çalışmada Chow (2008)'in Williams testi için geliştirdiği örneklem genişliği hesaplama yönteminin incelenmesi amaçlanmıştır. Tip I hatanın 0,05

olarak dikkate alındığı durumda; farklı grup sayılarında (3-10 arasında 1'erli ardışık artışlarla) ve her bir grup için farklı örneklem genişliklerinde (5-100 arasında 5'erli ardışık artışlarla) senaryolar belirlenmiştir. Klinik olarak en küçük anlamlı fark olarak tanımlanan kavram kontrol grubu ile deneme grubu arasındaki farkı belirtmektedir. Bu durumda kontrol grubu sıfır olduğunda ve belirli bir ortalama değer aldığında deneme grubu arasındaki farkı ifade etmektedir. Çalışmamızda bu farklar 1-10 aralığında 1'erli ardışık artışlarla tanımlanmıştır. Standart sapmalar değiştiğinde de testin gücü değişeceğinden tüm senaryolarda 1-10 aralığında 1'erli ardışık artışlarla değiştirilmiş ve testin gücü incelenmiştir. Doz-cevap çalışmalarında veriler gözlemlendiği biçimde çarpık dağılım gösterirler, çalışmamızda doz yanıt eğrilerine uygun olarak Şekil 1'de gösterildiği üzere belirlenmiş olan $\lambda = 1$ parametrelili Poisson dağılımından veriler türetilmiştir. Bu amaçla Monte Carlo benzetim yöntemi ile her bir durum için 10000 tekrar yapılarak elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.¹⁵ Değerlendirmeler PASS (Version 11) programı ile yapılmıştır.

Williams Test Prosedürü

İlk deneme kontrol grubu olmak üzere, etkin maddenin minimum etkili dozu (K) için diğer denemeler ($i = 1, \dots, K$) şeklinde tanımlanır.

Tüm tedavi grupları aynı örneklem büyüklüğüne (n) sahiptir. Maddenin etkisinin, ortalama



ŞEKİL 1: $\lambda = 1$ parametrelili Poisson dağılımı olasılık yoğunluk fonksiyonu.

yanıtı arttırdığı ve ortalama tepkinin dozun büyüklüğü ile orantılı olduğu varsayıldığında;

$$\mu_0 \leq \mu_1 \leq \mu_2 \leq \dots \leq \mu_k \text{ olduğunda,}$$

Williams testinin hipotezleri;

$$H_0: \mu_0 = \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

$H_1: \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i \leq \mu_{i+1} \leq \dots \leq \mu_k$ şeklinde olacaktır.

Test istatistiği ise;

$$T_i = \frac{\hat{\mu}_i - \bar{X}_0}{s \sqrt{\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_0}}} \text{ şeklindedir.}$$

s değeri σ 'nın yansız kestiricisidir,

grup içi standart sapması \bar{X}_i 'den bağımsızdır ve μ_i 'nin en çok olabilirlik tahmini ise

$$\hat{\mu}_i = \max_{1 \leq u \leq i} \min_{i \leq v \leq K} \left\{ \frac{\sum_{j=u}^v n_j \bar{X}_j}{\sum_{j=u}^v n_j} \right\} \text{ şeklindedir.}$$

Örneklem genişliği hesabı;

Testin gücü için yaklaşık fonksiyon Chow ve ark. (2000) tarafından aşağıdaki eşitlikte verilmiştir.

$$1 - \beta = 1 - \Phi \left(t_{K,a} - \frac{\Delta}{\sigma \sqrt{2/n}} \right)$$

Δ : klinik olarak en küçük anlamlı fark

$$\Phi(z) = \int_{-\infty}^z \text{Normal}(0,1)$$

n için aşağıdaki ifade düzenlenebilir.⁶

$$n = \frac{2\sigma^2 [t_{K,a} + z_\beta]^2}{\Delta^2}$$

BULGULAR

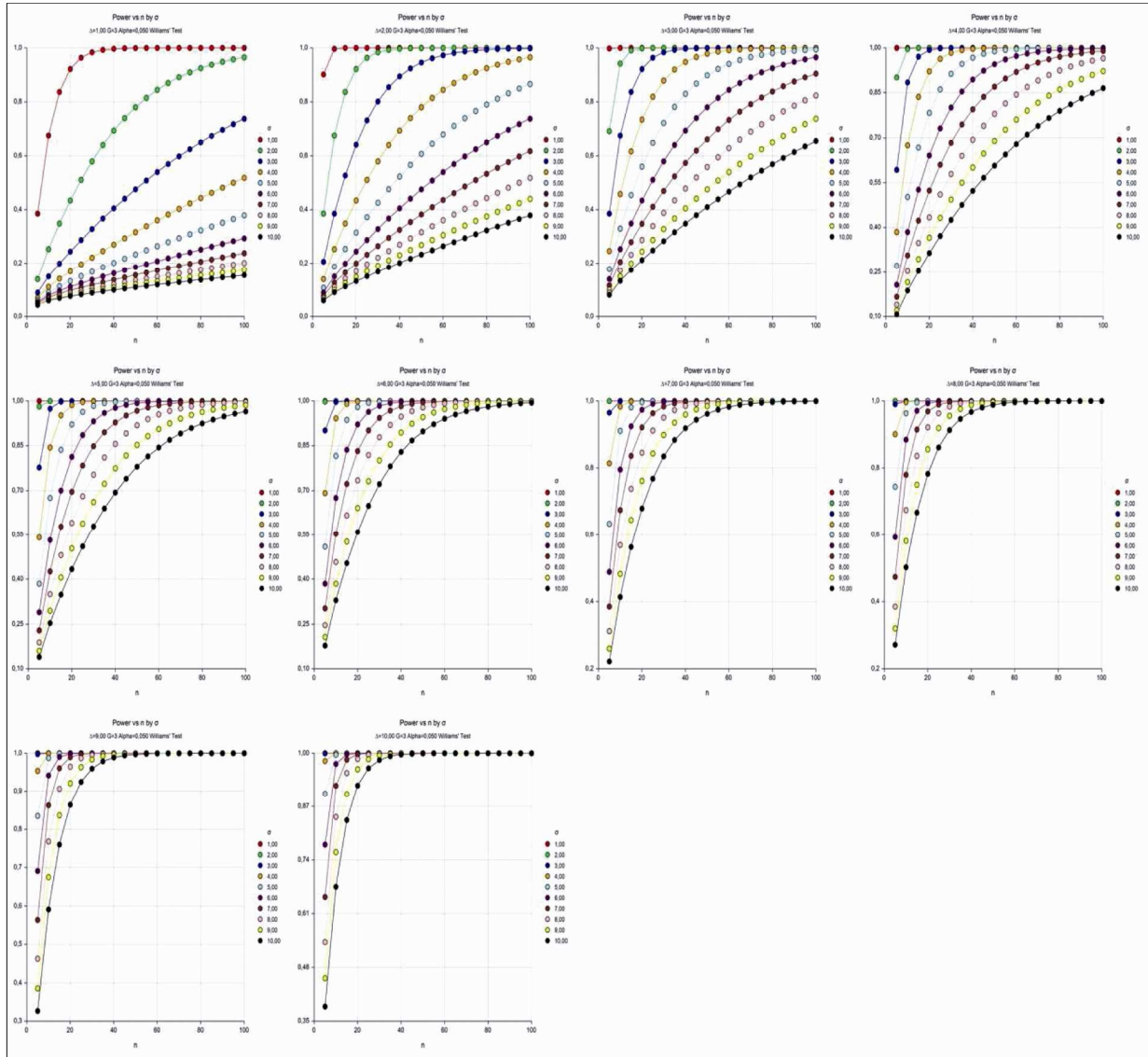
Çalışmamızda testin gücünün %80 değerine ulaşması için farklı grup sayılarında, farklı örneklem genişliklerinde belirlenen senaryolardaki olası tüm durumlar incelenmiştir. Mevcut senaryolardaki farklı grup sayılarındaki, farklı örneklem genişliklerindeki anlamlı fark ve standart

sapmalardaki değişimler göz önüne alındığında testin gücündeki varyasyonlar grafiklerle ifade edilmiştir.

Şekil 2 ve Tablo 1 incelendiğinde, grup sayısı 3 ve klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-3 olduğunda; standart sapma büyüdükçe örneklem genişliği artmakta ve testin gücü %20'lerin altına düşmektedir. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1 olduğunda; standart sapmanın 1 ve 2 değerini alması, testin gücünün %80 olması için ideal koşul olarak belirlenmiştir. Bu durumda her bir grupta belirlenen örneklem sayısının 20-60 aralı-

ğında değişmesi beklenmektedir. Klinik olarak anlamlı fark arttıkça standart sapmalardaki değişim testin gücü bakımından ciddi bir etki yaratmamaktadır. Klinik olarak anlamlı fark 5'in üzerine çıktığında her bir grupta belirlenen örneklem sayısının 3-28 aralığında değişmesi beklenmektedir.

Şekil 3 ve Tablo 2 incelendiğinde, grup sayısı 4 ve klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-2 olduğunda; standart sapma büyüdükçe örneklem genişliği artmakta ve testin gücü %30'ların altına düşmektedir. Klinik olarak en küçük anlamlı fark



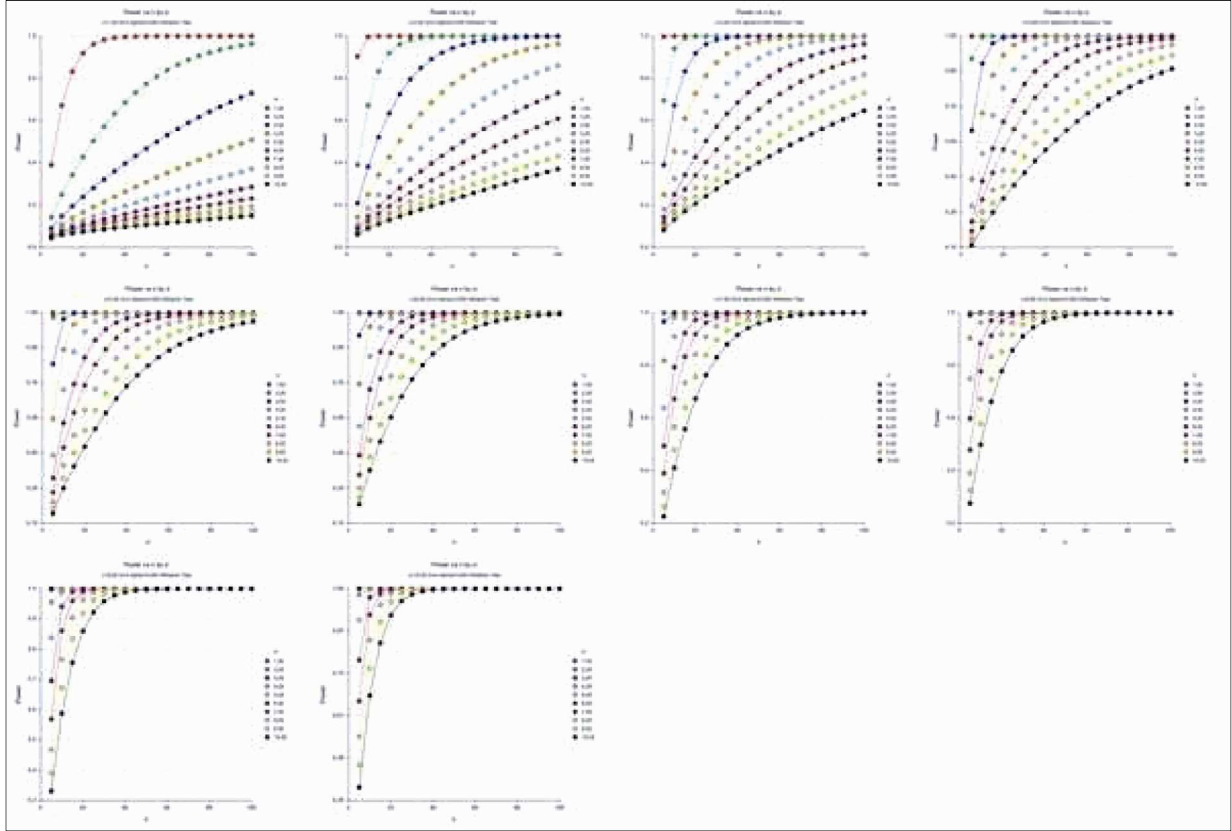
ŞEKİL 2: Grup sayısı 3 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları.

TABLO 1: Grup sayısı 3 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	1	1
0,8013	3	53	159	0,05	0,1987	1	2
0,8022	3	119	357	0,05	0,1978	1	3
0,8002	3	210	630	0,05	0,1998	1	4
0,8003	3	328	984	0,05	0,1997	1	5
0,8002	3	472	1416	0,05	0,1998	1	6
0,8	3	642	1926	0,05	0,2	1	7
0,8003	3	839	2517	0,05	0,1997	1	8
0,8	3	1061	3183	0,05	0,2	1	9
0,8001	3	1310	3930	0,05	0,1999	1	10
0,8152	3	4	12	0,05	0,1848	2	1
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	2	2
0,8011	3	30	90	0,05	0,1989	2	3
0,8013	3	53	159	0,05	0,1987	2	4
0,8032	3	83	249	0,05	0,1968	2	5
0,8022	3	119	357	0,05	0,1978	2	6
0,8004	3	161	483	0,05	0,1996	2	7
0,8002	3	210	630	0,05	0,1998	2	8
0,8006	3	266	798	0,05	0,1994	2	9
0,8003	3	328	984	0,05	0,1997	2	10
0,9469	3	3	9	0,05	0,0531	3	1
0,8385	3	7	21	0,05	0,1615	3	2
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	3	3
0,8041	3	24	72	0,05	0,1959	3	4
0,8018	3	37	111	0,05	0,1982	3	5
0,8013	3	53	159	0,05	0,1987	3	6
0,8014	3	72	216	0,05	0,1986	3	7
0,8018	3	94	282	0,05	0,1982	3	8
0,8022	3	119	357	0,05	0,1978	3	9
0,8002	3	146	438	0,05	0,1998	3	10
0,9977	3	3	9	0,05	0,0023	4	1
0,8152	3	4	12	0,05	0,1848	4	2
0,8062	3	8	24	0,05	0,1938	4	3
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	4	4
0,8014	3	21	63	0,05	0,1986	4	5
0,8011	3	30	90	0,05	0,1989	4	6
0,804	3	41	123	0,05	0,196	4	7
0,8013	3	53	159	0,05	0,1987	4	8
0,8015	3	67	201	0,05	0,1985	4	9
0,8032	3	83	249	0,05	0,1968	4	10
1	3	3	9	0,05	0	5	1
0,8422	3	3	9	0,05	0,1578	5	2
0,8525	3	6	18	0,05	0,1475	5	3
0,8052	3	9	27	0,05	0,1948	5	4
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	5	5
0,8127	3	20	60	0,05	0,1873	5	6
0,8121	3	27	81	0,05	0,1879	5	7

TABLO 1: devamı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8003	3	34	102	0,05	0,1997	5	8
0,8011	3	43	129	0,05	0,1989	5	9
0,8013	3	53	159	0,05	0,1987	5	10
1	3	3	9	0,05	0	6	1
0,9469	3	3	9	0,05	0,0531	6	2
0,8152	3	4	12	0,05	0,1848	6	3
0,8385	3	7	21	0,05	0,1615	6	4
0,8161	3	10	30	0,05	0,1839	6	5
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	6	6
0,814	3	19	57	0,05	0,186	6	7
0,8041	3	24	72	0,05	0,1959	6	8
0,8011	3	30	90	0,05	0,1989	6	9
0,8018	3	37	111	0,05	0,1982	6	10
1	3	3	9	0,05	0	7	1
0,9871	3	3	9	0,05	0,0129	7	2
0,9144	3	4	12	0,05	0,0856	7	3
0,8143	3	5	15	0,05	0,1857	7	4
0,8407	3	8	24	0,05	0,1593	7	5
0,8315	3	11	33	0,05	0,1685	7	6
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	7	7
0,809	3	18	54	0,05	0,191	7	8
0,8145	3	23	69	0,05	0,1855	7	9
0,8109	3	28	84	0,05	0,1891	7	10
1	3	3	9	0,05	0	8	1
0,9977	3	3	9	0,05	0,0023	8	2
0,8864	3	3	9	0,05	0,1136	8	3
0,8152	3	4	12	0,05	0,1848	8	4
0,8243	3	6	18	0,05	0,1757	8	5
0,8062	3	8	24	0,05	0,1938	8	6
0,8171	3	11	33	0,05	0,1829	8	7
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	8	8
0,8201	3	18	54	0,05	0,1799	8	9
0,8014	3	21	63	0,05	0,1986	8	10
1	3	3	9	0,05	0	9	1
0,9997	3	3	9	0,05	0,0003	9	2
0,9469	3	3	9	0,05	0,0531	9	3
0,8945	3	4	12	0,05	0,1055	9	4
0,8347	3	5	15	0,05	0,1653	9	5
0,8385	3	7	21	0,05	0,1615	9	6
0,8254	3	9	27	0,05	0,1746	9	7
0,8058	3	11	33	0,05	0,1942	9	8
0,8116	3	14	42	0,05	0,1884	9	9
0,8081	3	17	51	0,05	0,1919	9	10
1	3	3	9	0,05	0	10	1
1	3	3	9	0,05	0	10	2
0,9785	3	3	9	0,05	0,0215	10	3
0,8422	3	3	9	0,05	0,1578	10	4
0,8152	3	4	12	0,05	0,1848	10	5
0,8525	3	6	18	0,05	0,1475	10	6
0,8037	3	7	21	0,05	0,1963	10	7
0,8052	3	9	27	0,05	0,1948	10	8
0,8293	3	12	36	0,05	0,1707	10	9



ŞEKİL 3: Grup sayısı 4 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları..

1-4 olduğunda; standart sapmanın 1-4 arasındaki değerleri alması, testin gücünün %80 olması için ideal koşul olarak belirlenmiştir. Bu durumda belirlenen örneklem sayısının 10-80 aralığında değişmesi beklenmektedir. Klinik olarak anlamlı fark 5'in üzerine çıktığında her bir grupta belirlenen örneklem sayısının 3-14 aralığında değişmesi beklenmektedir.

Şekil 4 ve Tablo 3 incelendiğinde, grup sayısı 5 ve klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-3 olduğunda; standart sapma büyüdükçe örneklem genişliği artmakta ve testin gücü %60'ların altına düşmektedir. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 3 olduğunda; anlamlı farkın küçük olduğu durumlarda standart sapmanın küçük değerleri alması, testin gücünün %80 olması için ideal koşul olarak belirlenmiştir. Bu durumda belirlenen örneklem sayısının 3-165 aralığında değişmesi beklenmektedir. Grup sayısındaki artışa dayanarak klinik olarak en küçük anlamlı farkın 1 ve 2 olduğu duruma göre, fark 3 olduğunda standart

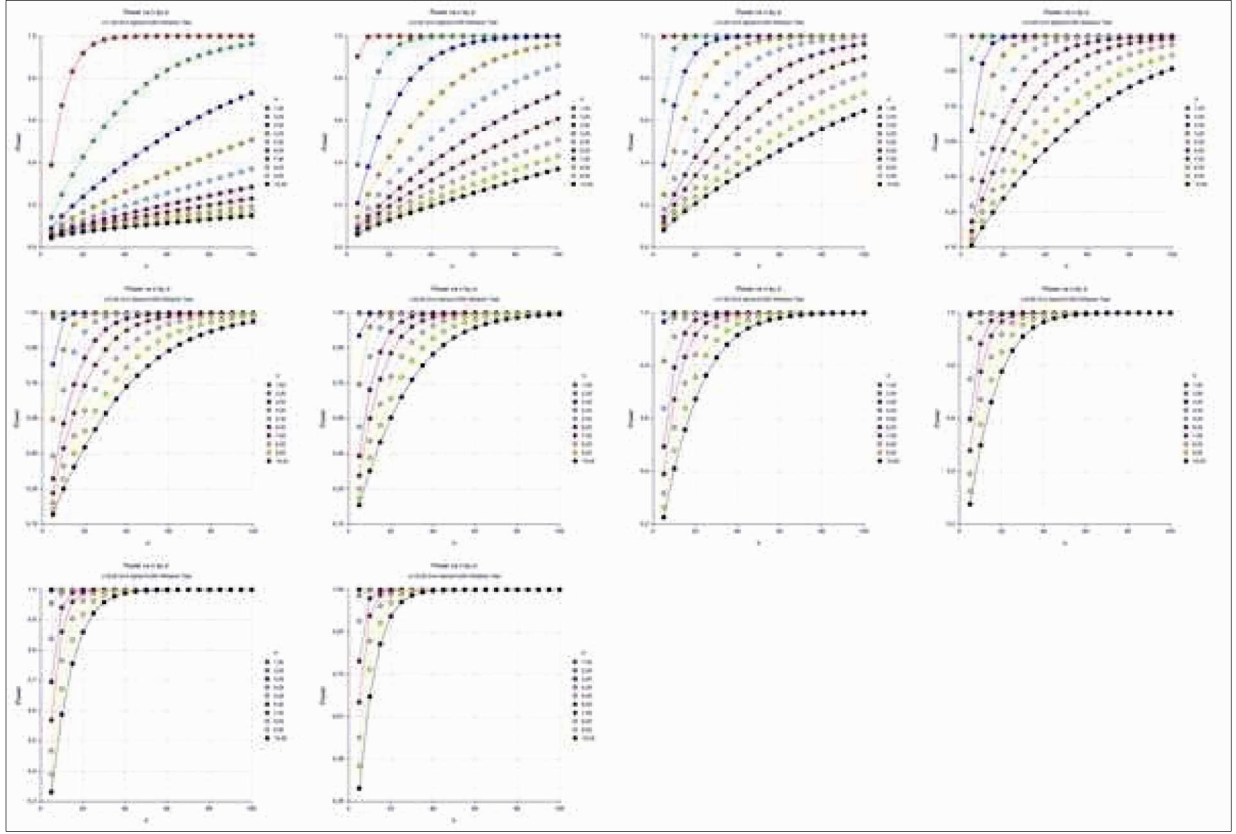
sapmalardan bağımsız testin gücünde ciddi bir düzelme görülmektedir. Grup sayısındaki artış anlamlı farktaki artışla birlikte her bir gruptaki örneklem sayısı 2-22 aralığında değişmektedir.

Şekil 5 ve Tablo 4 incelendiğinde, grup sayısı 6 ve klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-3 olduğunda; standart sapma büyüdükçe örneklem genişliği artmakta ve testin gücü %80'lere yaklaşmaktadır. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 4 olduğunda; standart sapmanın 1-4 arasındaki değerleri alması, örneklem genişliği 20'yi geçtikten sonra testin gücünün neredeyse %100 olması için ideal koşul olarak belirlenmiştir. Bu durumda belirlenen örneklem sayısının 10-60 aralığında değişmesi beklenmektedir. Grup sayısındaki artışa dayanarak klinik olarak en küçük anlamlı farkın 1 ve 2 olduğu duruma göre, fark 3 olduğunda standart sapmalardan bağımsız testin gücünde ciddi bir düzelme görülmektedir. Grup sayısındaki artış ve anlamlı farktaki artışla birlikte her bir gruptaki örneklem sayısı 2-17 aralığında değiş-

TABLO 2: Grup sayısı 4 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	1	1
0,8025	4	54	216	0,05	0,1975	1	2
0,8023	4	121	484	0,05	0,1977	1	3
0,8009	4	214	856	0,05	0,1991	1	4
0,8007	4	334	1336	0,05	0,1993	1	5
0,8001	4	480	1920	0,05	0,1999	1	6
0,8	4	653	2612	0,05	0,2	1	7
0,8001	4	853	3412	0,05	0,1999	1	8
0,8003	4	1080	4320	0,05	0,1997	1	9
0,8002	4	1333	5332	0,05	0,1998	1	10
0,8225	4	4	16	0,05	0,1775	2	1
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	2	2
0,808	4	31	124	0,05	0,192	2	3
0,8025	4	54	216	0,05	0,1975	2	4
0,8018	4	84	336	0,05	0,1982	2	5
0,8023	4	121	484	0,05	0,1977	2	6
0,8011	4	164	656	0,05	0,1989	2	7
0,8009	4	214	856	0,05	0,1991	2	8
0,8013	4	271	1084	0,05	0,1987	2	9
0,8007	4	334	1336	0,05	0,1993	2	10
0,9533	4	3	12	0,05	0,0467	3	1
0,8386	4	7	28	0,05	0,1614	3	2
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	3	3
0,8143	4	25	100	0,05	0,1857	3	4
0,8062	4	38	152	0,05	0,1938	3	5
0,8025	4	54	216	0,05	0,1975	3	6
0,8007	4	73	292	0,05	0,1993	3	7
0,8035	4	96	384	0,05	0,1965	3	8
0,8023	4	121	484	0,05	0,1977	3	9
0,8016	4	149	596	0,05	0,1984	3	10
0,9981	4	3	12	0,05	0,0019	4	1
0,8225	4	4	16	0,05	0,1775	4	2
0,8053	4	8	32	0,05	0,1947	4	3
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	4	4
0,814	4	22	88	0,05	0,186	4	5
0,808	4	31	124	0,05	0,192	4	6
0,8075	4	42	168	0,05	0,1925	4	7
0,8025	4	54	216	0,05	0,1975	4	8
0,8012	4	68	272	0,05	0,1988	4	9
0,8018	4	84	336	0,05	0,1982	4	10
1	4	3	12	0,05	0	5	1
0,8566	4	3	12	0,05	0,1434	5	2
0,8537	4	6	24	0,05	0,1463	5	3
0,8036	4	9	36	0,05	0,1964	5	4
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	5	5
0,8085	4	20	80	0,05	0,1915	5	6
0,8073	4	27	108	0,05	0,1927	5	7
0,8057	4	35	140	0,05	0,1943	5	8
0,8041	4	44	176	0,05	0,1959	5	9
0,8025	4	54	216	0,05	0,1975	5	10
1	4	3	12	0,05	0	6	1

TABLO 2: devamı.							
Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,9533	4	3	12	0,05	0,0467	6	2
0,8225	4	4	16	0,05	0,1775	6	3
0,8386	4	7	28	0,05	0,1614	6	4
0,814	4	10	40	0,05	0,186	6	5
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	6	6
0,8099	4	19	76	0,05	0,1901	6	7
0,8143	4	25	100	0,05	0,1857	6	8
0,808	4	31	124	0,05	0,192	6	9
0,8062	4	38	152	0,05	0,1938	6	10
1	4	3	12	0,05	0	7	1
0,989	4	3	12	0,05	0,011	7	2
0,8054	4	3	12	0,05	0,1946	7	3
0,8179	4	5	20	0,05	0,1821	7	4
0,8399	4	8	32	0,05	0,1601	7	5
0,8292	4	11	44	0,05	0,1708	7	6
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	7	7
0,8049	4	18	72	0,05	0,1951	7	8
0,81	4	23	92	0,05	0,19	7	9
0,806	4	28	112	0,05	0,194	7	10
1	4	3	12	0,05	0	8	1
0,9981	4	3	12	0,05	0,0019	8	2
0,8978	4	3	12	0,05	0,1022	8	3
0,8225	4	4	16	0,05	0,1775	8	4
0,8256	4	6	24	0,05	0,1744	8	5
0,8053	4	8	32	0,05	0,1947	8	6
0,8146	4	11	44	0,05	0,1854	8	7
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	8	8
0,8162	4	18	72	0,05	0,1838	8	9
0,814	4	22	88	0,05	0,186	8	10
1	4	3	12	0,05	0	9	1
0,9998	4	3	12	0,05	0,0002	9	2
0,9533	4	3	12	0,05	0,0467	9	3
0,8995	4	4	16	0,05	0,1005	9	4
0,838	4	5	20	0,05	0,162	9	5
0,8386	4	7	28	0,05	0,1614	9	6
0,8239	4	9	36	0,05	0,1761	9	7
0,8032	4	11	44	0,05	0,1968	9	8
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	9	9
0,8041	4	17	68	0,05	0,1959	9	10
1	4	3	12	0,05	0	10	1
1	4	3	12	0,05	0	10	2
0,9815	4	3	12	0,05	0,0185	10	3
0,8566	4	3	12	0,05	0,1434	10	4
0,8225	4	4	16	0,05	0,1775	10	5
0,8537	4	6	24	0,05	0,1463	10	6
0,8037	4	7	28	0,05	0,1963	10	7
0,8036	4	9	36	0,05	0,1964	10	8
0,8266	4	12	48	0,05	0,1734	10	9
0,8082	4	14	56	0,05	0,1918	10	10



ŞEKİL 4: Grup sayısı 5 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları..

mektedir. Bu durum testin gücünü gerçek dışı bir biçimde yükseltmekte ve araştırmacıları yanıltmaktadır.

Şekil 6 ve Tablo 5 incelendiğinde, grup sayısı 7 ve klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-2 olduğunda; standart sapma büyüdükçe örneklem genişliği artmakta ve testin gücü %80'lere yaklaşmaktadır. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 5-10 olduğunda; standart sapmanın 1-6 arasındaki değerleri alması, örneklem genişliği 15'i geçtikten sonra testin gücünün neredeyse %100 olması için ideal koşul olarak belirlenmiştir. Bu durumda belirlenen örneklem sayısının 10-50 aralığında değişmesi beklenmektedir. Grup sayısındaki artış anlamlı farktaki artışla birleşince her bir gruptaki örneklem sayısı 2-17 aralığında değişmektedir. Bu durum testin gücünü yükseltmekte ve araştırmacıları yanıltmaktadır.

Şekil 7 ve Tablo 6 incelendiğinde, grup sayısı 8 iken, gerekli örneklem genişliği standart sapma büyüdükçe artmakta ve testin gücü neredeyse

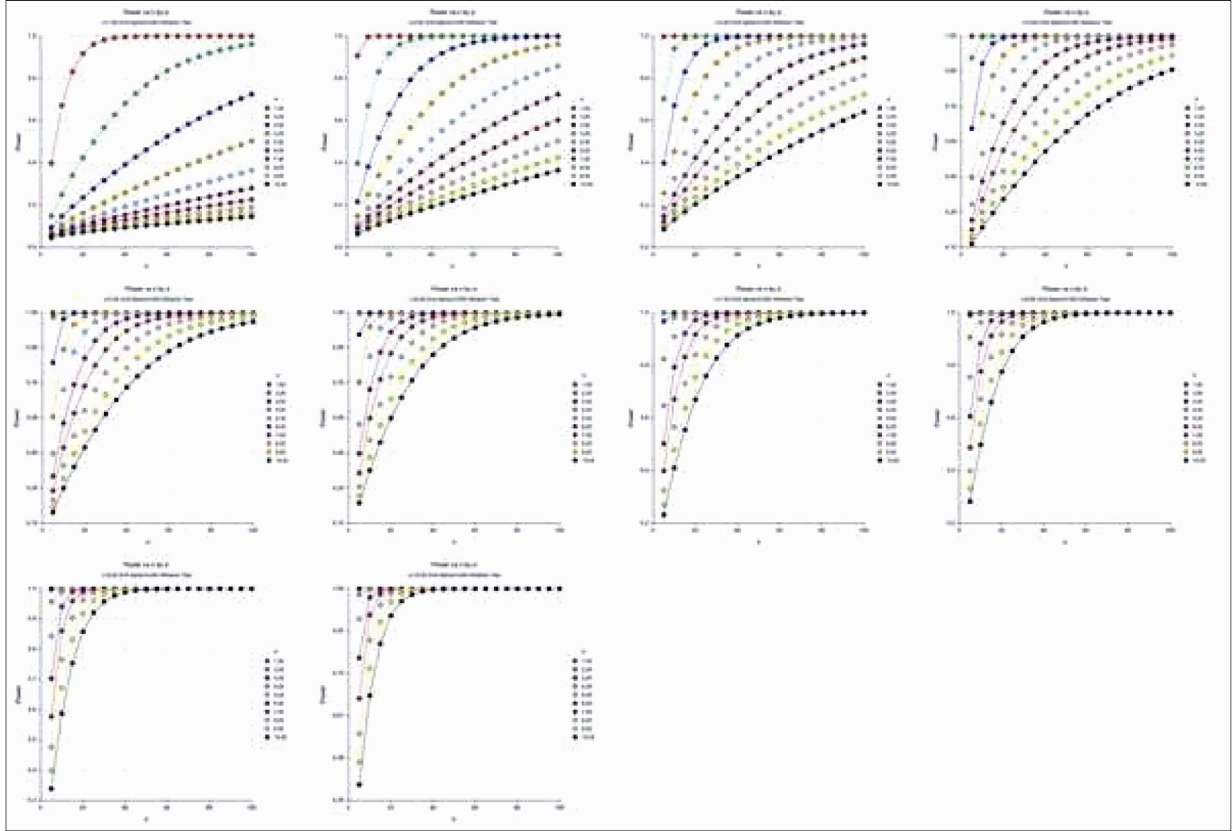
%100'lere yaklaşmaktadır. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1 olduğunda standart sapma 1 iken örneklem genişliği her bir grupta 14, toplamda ise 112 değerini almaktadır. Ancak standart sapmadaki artışla birlikte örneklem genişliği ciddi biçimde artmakta ve 10000 değerine yaklaşmaktadır. En küçük anlamlı farkın küçük değerleri için gerekli örneklem genişliğinin büyük olduğu gözlenmektedir. Anlamlı farktaki artışla birlikte standart sapmanın etkisi diğer gruplarda olduğu gibi önemini kaybetmektedir. Grup sayısındaki artışla birlikte örneklem sayısında da gözle görülür bir artış beklenmektedir.

Şekil 8 ve Tablo 7 incelendiğinde, grup sayısı 9 iken, gerekli örneklem genişliği standart sapma büyüdükçe artmakta ve testin gücü neredeyse %100'lere yaklaşmaktadır. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1 olduğunda standart sapma 1 değerinde her bir grupta grup sayısı 8 olduğundaki durumu benzer şekilde 14 toplam örneklem genişliği ise 126 değerini almaktadır. Ancak standart sapmadaki artışla birlikte örneklem genişliği

TABLO 3: Grup sayısı 5 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.							
Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	1	1
0,8066	5	55	275	0,05	0,1934	1	2
0,8025	5	122	610	0,05	0,1975	1	3
0,8014	5	216	1080	0,05	0,1986	1	4
0,8011	5	337	1685	0,05	0,1989	1	5
0,8002	5	484	2420	0,05	0,1998	1	6
0,8004	5	659	3295	0,05	0,1996	1	7
0,8001	5	860	4300	0,05	0,1999	1	8
0,8003	5	1089	5445	0,05	0,1997	1	9
0,8002	5	1344	6720	0,05	0,1998	1	10
0,828	5	4	20	0,05	0,172	2	1
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	2	2
0,8058	5	31	155	0,05	0,1942	2	3
0,8066	5	55	275	0,05	0,1934	2	4
0,8033	5	85	425	0,05	0,1967	2	5
0,8025	5	122	610	0,05	0,1975	2	6
0,8004	5	165	825	0,05	0,1996	2	7
0,8014	5	216	1080	0,05	0,1986	2	8
0,801	5	273	1365	0,05	0,199	2	9
0,8011	5	337	1685	0,05	0,1989	2	10
0,9572	5	3	15	0,05	0,0428	3	1
0,8396	5	7	35	0,05	0,1604	3	2
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	3	3
0,8123	5	25	125	0,05	0,1877	3	4
0,8039	5	38	190	0,05	0,1961	3	5
0,8066	5	55	275	0,05	0,1934	3	6
0,8029	5	74	370	0,05	0,1971	3	7
0,8008	5	96	480	0,05	0,1992	3	8
0,8025	5	122	610	0,05	0,1975	3	9
0,8012	5	150	750	0,05	0,1988	3	10
0,9633	5	2	10	0,05	0,0367	4	1
0,828	5	4	20	0,05	0,172	4	2
0,8058	5	8	40	0,05	0,1942	4	3
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	4	4
0,8121	5	22	110	0,05	0,1879	4	5
0,8058	5	31	155	0,05	0,1942	4	6
0,8051	5	42	210	0,05	0,1949	4	7
0,8066	5	55	275	0,05	0,1934	4	8
0,8038	5	69	345	0,05	0,1962	4	9
0,8033	5	85	425	0,05	0,1967	4	10
0,9974	5	2	10	0,05	0,0026	5	1
0,8657	5	3	15	0,05	0,1343	5	2
0,8554	5	6	30	0,05	0,1446	5	3
0,8036	5	9	45	0,05	0,1964	5	4
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	5	5
0,8067	5	20	100	0,05	0,1933	5	6
0,8052	5	27	135	0,05	0,1948	5	7
0,8034	5	35	175	0,05	0,1966	5	8
0,8016	5	44	220	0,05	0,1984	5	9
0,8066	5	55	275	0,05	0,1934	5	10

TABLO 3: Grup sayısı 5 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,9999	5	2	10	0,05	0,0001	6	1
0,9572	5	3	15	0,05	0,0428	6	2
0,828	5	4	20	0,05	0,172	6	3
0,8396	5	7	35	0,05	0,1604	6	4
0,8137	5	10	50	0,05	0,1863	6	5
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	6	6
0,8082	5	19	95	0,05	0,1918	6	7
0,8123	5	25	125	0,05	0,1877	6	8
0,8058	5	31	155	0,05	0,1942	6	9
0,8039	5	38	190	0,05	0,1961	6	10
1	5	2	10	0,05	0	7	1
0,9016	5	2	10	0,05	0,0984	7	2
0,8165	5	3	15	0,05	0,1835	7	3
0,8211	5	5	25	0,05	0,1789	7	4
0,8403	5	8	40	0,05	0,1597	7	5
0,8286	5	11	55	0,05	0,1714	7	6
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	7	7
0,8032	5	18	90	0,05	0,1968	7	8
0,8081	5	23	115	0,05	0,1919	7	9
0,8039	5	28	140	0,05	0,1961	7	10
1	5	2	10	0,05	0	8	1
0,9633	5	2	10	0,05	0,0367	8	2
0,905	5	3	15	0,05	0,095	8	3
0,828	5	4	20	0,05	0,172	8	4
0,8275	5	6	30	0,05	0,1725	8	5
0,8058	5	8	40	0,05	0,1942	8	6
0,814	5	11	55	0,05	0,186	8	7
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	8	8
0,8146	5	18	90	0,05	0,1854	8	9
0,8121	5	22	110	0,05	0,1879	8	10
1	5	2	10	0,05	0	9	1
0,989	5	2	10	0,05	0,011	9	2
0,9572	5	3	15	0,05	0,0428	9	3
0,9032	5	4	20	0,05	0,0968	9	4
0,841	5	5	25	0,05	0,159	9	5
0,8396	5	7	35	0,05	0,1604	9	6
0,8239	5	9	45	0,05	0,1761	9	7
0,8026	5	11	55	0,05	0,1974	9	8
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	9	9
0,8026	5	17	85	0,05	0,1974	9	10
1	5	2	10	0,05	0	10	1
0,9974	5	2	10	0,05	0,0026	10	2
0,8695	5	2	10	0,05	0,1305	10	3
0,8657	5	3	15	0,05	0,1343	10	4
0,828	5	4	20	0,05	0,172	10	5
0,8554	5	6	30	0,05	0,1446	10	6
0,8048	5	7	35	0,05	0,1952	10	7
0,8036	5	9	45	0,05	0,1964	10	8
0,8258	5	12	60	0,05	0,1742	10	9
0,8071	5	14	70	0,05	0,1929	10	10



ŞEKİL 5: Grup sayısı 6 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları..

ciddi biçimde artmakta 12000 değerine yaklaşmaktadır. En küçük anlamlı farkın küçük değerleri için gerekli örneklem genişliğinin büyük olduğu burada da gözlenmektedir. Anlamlı farktaki artışla birlikte standart sapmanın etkisi diğer gruplarda olduğu gibi önemini kaybetmektedir.

Grup sayısındaki artışla birlikte örneklem sayısında da gözle görülür bir artış beklenmektedir. Bu durumda testin gücünün %80'lere ulaşmasını sağlamak için uygun değer anlamlı farkı ve standart sapmayı minimum değerlerde tutmaktır.

Şekil 9 ve Tablo 8 incelendiğinde, grup sayısı 10 ve klinik olarak en küçük anlamlı fark 8 olduğunda; standart sapma büyüdükçe örneklem genişliği artmakta ve testin gücü %100'lere yaklaşmaktadır. Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1 olduğunda standart sapma 1 değerinde her bir grupta grup sayısı 8 olduğundaki durumu benzer şekilde 14 toplam örneklem genişliği ise 140 değerini almaktadır. Ancak standart sapmadaki artışla birlikte örneklem genişliği ciddi biçimde

artmakta 13000 değerine yaklaşmaktadır. Anlamlı farktaki artışla birlikte standart sapmanın etkisi diğer gruplarda olduğu gibi önemini kaybetmektedir. Grup sayısındaki artışla birlikte örneklem sayısında da gözle görülür bir artış beklenmektedir. Bu durumda testin gücünün %80'lere ulaştığı durum, standart sapmanın minimum değerlerinde gözlenmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın birinci bölümünde, bir maddenin en küçük etkili dozu bulma yolunda etkisini saptamak için o maddenin giderek artan doz seviyelerinin sıfır kontrol dozu ile karşılaştırılarak etkinliğin meydana geldiği yerde, eğer varsa klinik olarak anlamlı en küçük farkı belirlemekten bahsedilmiştir.

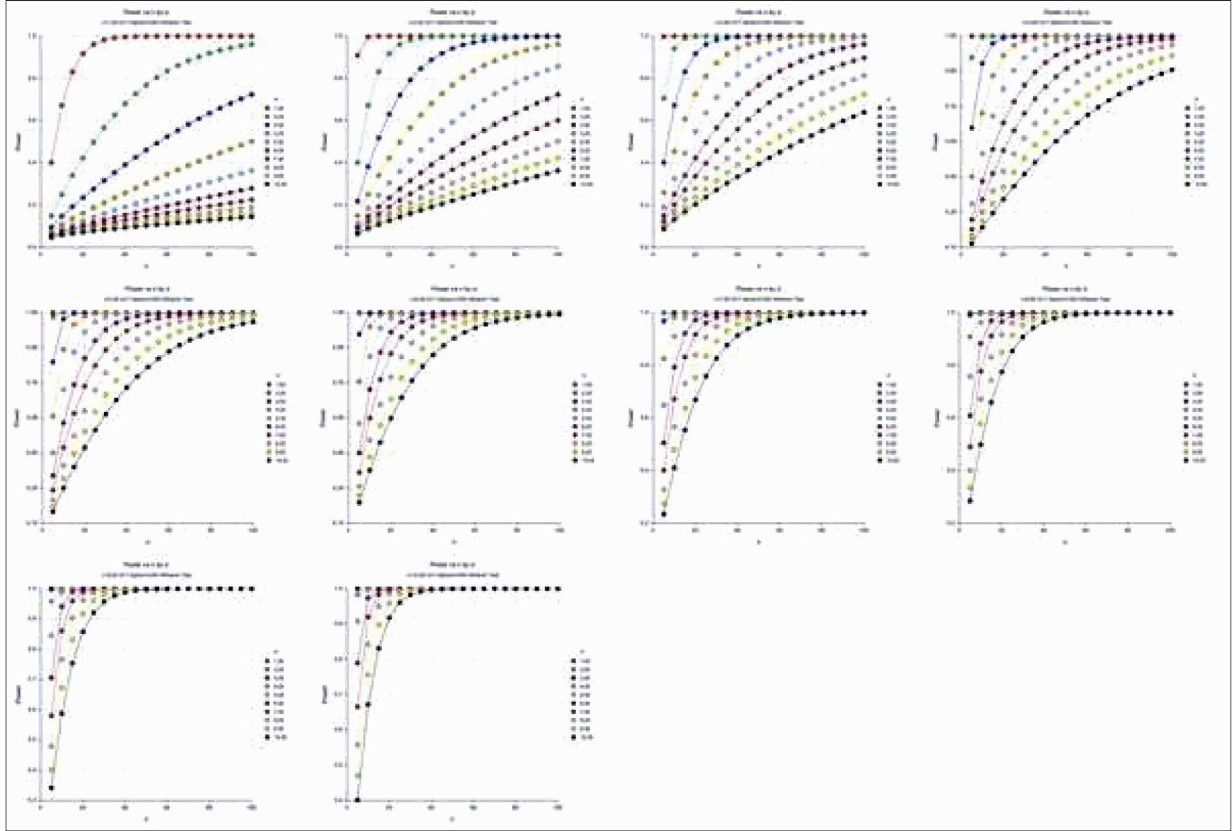
İkinci bölümde ise, klinik olarak anlamlı fark değiştiğinde benzetim çalışması yapılarak sapmalara göre ideal örneklem genişliğine ulaşmaya çalışılmıştır. Tip I hatanın 0,05 olarak dikte alındığı durumda; farklı grup sayılarında ve

TABLO 4: Grup sayısı 6 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	1	1
0,8052	6	55	330	0,05	0,1948	1	2
0,8009	6	122	732	0,05	0,1991	1	3
0,8014	6	217	1302	0,05	0,1986	1	4
0,8004	6	338	2028	0,05	0,1996	1	5
0,8007	6	487	2922	0,05	0,1993	1	6
0,8003	6	662	3972	0,05	0,1997	1	7
0,8001	6	864	5184	0,05	0,1999	1	8
0,8003	6	1094	6564	0,05	0,1997	1	9
0,8001	6	1350	8100	0,05	0,1999	1	10
0,8319	6	4	24	0,05	0,1681	2	1
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	2	2
0,8046	6	31	186	0,05	0,1954	2	3
0,8052	6	55	330	0,05	0,1948	2	4
0,8018	6	85	510	0,05	0,1982	2	5
0,8009	6	122	732	0,05	0,1991	2	6
0,801	6	166	996	0,05	0,199	2	7
0,8014	6	217	1302	0,05	0,1986	2	8
0,8007	6	274	1644	0,05	0,1993	2	9
0,8004	6	338	2028	0,05	0,1996	2	10
0,8077	6	2	12	0,05	0,1923	3	1
0,8405	6	7	42	0,05	0,1595	3	2
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	3	3
0,8113	6	25	150	0,05	0,1887	3	4
0,8026	6	38	228	0,05	0,1974	3	5
0,8052	6	55	330	0,05	0,1948	3	6
0,8014	6	74	444	0,05	0,1986	3	7
0,803	6	97	582	0,05	0,197	3	8
0,8009	6	122	732	0,05	0,1991	3	9
0,802	6	151	906	0,05	0,198	3	10
0,9692	6	2	12	0,05	0,0308	4	1
0,8319	6	4	24	0,05	0,1681	4	2
0,8064	6	8	48	0,05	0,1936	4	3
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	4	4
0,8112	6	22	132	0,05	0,1888	4	5
0,8046	6	31	186	0,05	0,1954	4	6
0,8037	6	42	252	0,05	0,1963	4	7
0,8052	6	55	330	0,05	0,1948	4	8
0,8023	6	69	414	0,05	0,1977	4	9
0,8018	6	85	510	0,05	0,1982	4	10
0,9979	6	2	12	0,05	0,0021	5	1
0,8717	6	3	18	0,05	0,1283	5	2
0,8567	6	6	36	0,05	0,1433	5	3
0,8039	6	9	54	0,05	0,1961	5	4
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	5	5
0,8058	6	20	120	0,05	0,1942	5	6
0,8041	6	27	162	0,05	0,1959	5	7
0,8022	6	35	210	0,05	0,1978	5	8
0,8003	6	44	264	0,05	0,1997	5	9
0,8052	6	55	330	0,05	0,1948	5	10
0,9999	6	2	12	0,05	0,0001	6	1

TABLO 4: devamı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standart Sapma (σ)
0,8077	6	2	12	0,05	0,1923	6	2
0,8319	6	4	24	0,05	0,1681	6	3
0,8405	6	7	42	0,05	0,1595	6	4
0,8137	6	10	60	0,05	0,1863	6	5
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	6	6
0,8074	6	19	114	0,05	0,1926	6	7
0,8113	6	25	150	0,05	0,1887	6	8
0,8046	6	31	186	0,05	0,1954	6	9
0,8026	6	38	228	0,05	0,1974	6	10
1	6	2	12	0,05	0	7	1
0,9145	6	2	12	0,05	0,0855	7	2
0,824	6	3	18	0,05	0,176	7	3
0,8236	6	5	30	0,05	0,1764	7	4
0,8409	6	8	48	0,05	0,1591	7	5
0,8285	6	11	66	0,05	0,1715	7	6
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	7	7
0,8025	6	18	108	0,05	0,1975	7	8
0,8071	6	23	138	0,05	0,1929	7	9
0,8028	6	28	168	0,05	0,1972	7	10
1	6	2	12	0,05	0	8	1
0,9692	6	2	12	0,05	0,0308	8	2
0,9097	6	3	18	0,05	0,0903	8	3
0,8319	6	4	24	0,05	0,1681	8	4
0,829	6	6	36	0,05	0,171	8	5
0,8064	6	8	48	0,05	0,1936	8	6
0,8139	6	11	66	0,05	0,1861	8	7
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	8	8
0,8138	6	18	108	0,05	0,1862	8	9
0,8112	6	22	132	0,05	0,1888	8	10
1	6	2	12	0,05	0	9	1
0,9911	6	2	12	0,05	0,0089	9	2
0,8077	6	2	12	0,05	0,1923	9	3
0,9058	6	4	24	0,05	0,0942	9	4
0,8433	6	5	30	0,05	0,1567	9	5
0,8405	6	7	42	0,05	0,1595	9	6
0,8242	6	9	54	0,05	0,1758	9	7
0,8025	6	11	66	0,05	0,1975	9	8
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	9	9
0,8018	6	17	102	0,05	0,1982	9	10
1	6	2	12	0,05	0	10	1
0,9979	6	2	12	0,05	0,0021	10	2
0,8854	6	2	12	0,05	0,1146	10	3
0,8717	6	3	18	0,05	0,1283	10	4
0,8319	6	4	24	0,05	0,1681	10	5
0,8567	6	6	36	0,05	0,1433	10	6
0,8059	6	7	42	0,05	0,1941	10	7
0,8039	6	9	54	0,05	0,1961	10	8
0,8255	6	12	72	0,05	0,1745	10	9
0,8066	6	14	84	0,05	0,1934	10	10



ŞEKİL 6: Grup sayısı 7 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları.

her bir grup için farklı örneklem genişliklerinde, klinik olarak en küçük anlamlı farklar ve standart sapmalar değiştiğinde testin gücü incelenmiştir. Benzetim çalışmaları sonucunda, klinik olarak en küçük anlamlı farklar ve standart sapmalar değiştiğinde testin gücü farklı kombinasyonlarda oldukça farklılık göstermektedir. Klinik olarak en küçük anlamlı fark büyüdükçe güç değerleri standart sapmadan önemli ölçüde etkilenmeden artmaktadır. Minimum etkin dozu belirleme çalışmalarının başlangıcında, güç değerlerini tahmini olarak belirlemek ve hedeflenen güç değerine göre hesaplanan örneklem genişliği ile çalışmak araştırmanın güvenilirliği açısından oldukça önemlidir.

Her bir gruptaki denemeye alınan birim sayısı yanında etkilenen birim sayısı (r)'da önem taşımaktadır. Etkilenen birim sayısı Williams testi için örneklem genişliği hesaplanırken test prosedüründe bağımsız olarak düşünülmüş ve popülasyon parametrelerine en çok olabirlik kestirisi ile eklendiği belirtilmiştir.

Doz yanıt çalışmaları genellikle normal dağılım varsayımını sağlamadığı için, genel olarak çarpık dağılımlara uygun olduğu düşünülen $\lambda = 1$ parametrelili Poisson dağılımından veriler türetilmiştir. İleride lojistik, üstel vb. çarpık dağılımlardan türetilen verilerle Williams testi için örneklem genişliği benzetim çalışmaları yapılabilir.

Çalışmada testin gücünü minimum %80 değerinde tutabilmek için belirtilen senaryolardaki en geçerli kombinasyonlar belirlenmeye çalışılmıştır. Genel olarak klinik anlamlı fark küçük olduğunda standart sapmalardaki artış örneklem büyüklüğünde ciddi artışlar meydana getirmektedir. Bu durumda araştırmacıların deneme düzenlerini kurarken anlamlı farkı minimumda belirlemek istediklerinde varyasyonu en düşük düzeyde tutacak şekilde denemeyi planlamaları uygun olacaktır. Özellikle doz yanıt çalışmalarında kontrol grubuna göre anlamlı farkın belirlenmesinde varyasyonun en düşük düzeyde tutulacağı araştırmaların planlanması önemlidir.

TABLO 5. Grup sayısı 7 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları.

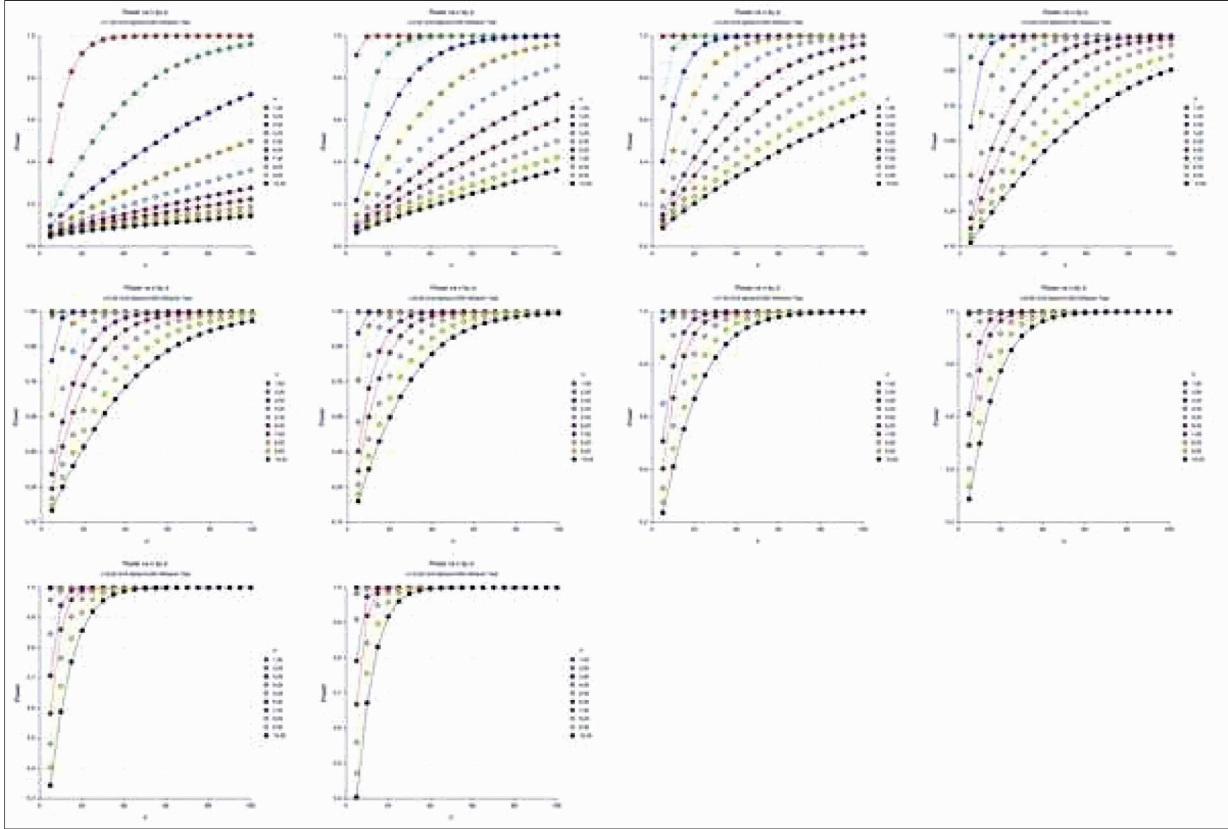
Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standart Sapma (σ)
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	1	1
0,8043	7	55	385	0,05	0,1957	1	2
0,8028	7	123	861	0,05	0,1972	1	3
0,8003	7	217	1519	0,05	0,1997	1	4
0,8004	7	339	2373	0,05	0,1996	1	5
0,8003	7	488	3416	0,05	0,1997	1	6
0,8003	7	664	4648	0,05	0,1997	1	7
0,8002	7	867	6069	0,05	0,1998	1	8
0,8001	7	1097	7679	0,05	0,1999	1	9
0,8	7	1354	9478	0,05	0,2	1	10
0,8348	7	4	28	0,05	0,1652	2	1
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	2	2
0,8039	7	31	217	0,05	0,1961	2	3
0,8043	7	55	385	0,05	0,1957	2	4
0,8008	7	85	595	0,05	0,1992	2	5
0,8028	7	123	861	0,05	0,1972	2	6
0,8021	7	167	1169	0,05	0,1979	2	7
0,8003	7	217	1519	0,05	0,1997	2	8
0,8009	7	275	1925	0,05	0,1991	2	9
0,8004	7	339	2373	0,05	0,1996	2	10
0,8222	7	2	14	0,05	0,1778	3	1
0,8413	7	7	49	0,05	0,1587	3	2
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	3	3
0,8106	7	25	175	0,05	0,1894	3	4
0,8018	7	38	266	0,05	0,1982	3	5
0,8043	7	55	385	0,05	0,1957	3	6
0,8004	7	74	518	0,05	0,1996	3	7
0,802	7	97	679	0,05	0,198	3	8
0,8028	7	123	861	0,05	0,1972	3	9
0,8009	7	151	1057	0,05	0,1991	3	10
0,9728	7	2	14	0,05	0,0272	4	1
0,8348	7	4	28	0,05	0,1652	4	2
0,807	7	8	56	0,05	0,193	4	3
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	4	4
0,8106	7	22	154	0,05	0,1894	4	5
0,8039	7	31	217	0,05	0,1961	4	6
0,8029	7	42	294	0,05	0,1971	4	7
0,8043	7	55	385	0,05	0,1957	4	8
0,8014	7	69	483	0,05	0,1986	4	9
0,8008	7	85	595	0,05	0,1992	4	10
0,9983	7	2	14	0,05	0,0017	5	1
0,876	7	3	21	0,05	0,124	5	2
0,8578	7	6	42	0,05	0,1422	5	3
0,8043	7	9	63	0,05	0,1957	5	4
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	5	5
0,8053	7	20	140	0,05	0,1947	5	6
0,8034	7	27	189	0,05	0,1966	5	7
0,8014	7	35	245	0,05	0,1986	5	8
0,8076	7	45	315	0,05	0,1924	5	9
0,8043	7	55	385	0,05	0,1957	5	10
1	7	2	14	0,05	0	6	1
0,8222	7	2	14	0,05	0,1778	6	2
0,8348	7	4	28	0,05	0,1652	6	3
0,8413	7	7	49	0,05	0,1587	6	4
0,8139	7	10	70	0,05	0,1861	6	5

TABLO 5. devamı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	6	6
0,8069	7	19	133	0,05	0,1931	6	7
0,8106	7	25	175	0,05	0,1894	6	8
0,8039	7	31	217	0,05	0,1961	6	9
0,8018	7	38	266	0,05	0,1982	6	10
1	7	2	14	0,05	0	7	1
0,9228	7	2	14	0,05	0,0772	7	2
0,8293	7	3	21	0,05	0,1707	7	3
0,8255	7	5	35	0,05	0,1745	7	4
0,8414	7	8	56	0,05	0,1586	7	5
0,8285	7	11	77	0,05	0,1715	7	6
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	7	7
0,802	7	18	126	0,05	0,198	7	8
0,8065	7	23	161	0,05	0,1935	7	9
0,8021	7	28	196	0,05	0,1979	7	10
1	7	2	14	0,05	0	8	1
0,9728	7	2	14	0,05	0,0272	8	2
0,913	7	3	21	0,05	0,087	8	3
0,8348	7	4	28	0,05	0,1652	8	4
0,8303	7	6	42	0,05	0,1697	8	5
0,807	7	8	56	0,05	0,193	8	6
0,814	7	11	77	0,05	0,186	8	7
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	8	8
0,8134	7	18	126	0,05	0,1866	8	9
0,8106	7	22	154	0,05	0,1894	8	10
1	7	2	14	0,05	0	9	1
0,9923	7	2	14	0,05	0,0077	9	2
0,8222	7	2	14	0,05	0,1778	9	3
0,8021	7	3	21	0,05	0,1979	9	4
0,8451	7	5	35	0,05	0,1549	9	5
0,8413	7	7	49	0,05	0,1587	9	6
0,8245	7	9	63	0,05	0,1755	9	7
0,8025	7	11	77	0,05	0,1975	9	8
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	9	9
0,8014	7	17	119	0,05	0,1986	9	10
1	7	2	14	0,05	0	10	1
0,9983	7	2	14	0,05	0,0017	10	2
0,8957	7	2	14	0,05	0,1043	10	3
0,876	7	3	21	0,05	0,124	10	4
0,8348	7	4	28	0,05	0,1652	10	5
0,8578	7	6	42	0,05	0,1422	10	6
0,8068	7	7	49	0,05	0,1932	10	7
0,8043	7	9	63	0,05	0,1957	10	8
0,8255	7	12	84	0,05	0,1745	10	9
0,8064	7	14	98	0,05	0,1936	10	10

Belirlenen senaryolardaki değişimler göz önüne alındığında genel olarak anlamlı farkın küçük kabul edilebileceği 1-3 aralığındaki durumlarda bile, standart sapmanın 1-2 aralığında olması testin gücünün istatistik olarak kabul edilebilir düzeyde kalmasını sağlamak-

tadır. Grup sayısındaki değişimlerin mutlak olarak örneklem genişliğine etkisi oldukça büyüktür. Araştırmacılar deneme düzenlerini kurmadan önce testin hedeflenen gücüne göre önerilen örneklem genişliklerinden yararlanabilirler.



ŞEKİL 7: Grup sayısı 8 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları..

Asimptotik güç analizleri sonucunda doz yanıt çalışmalarında grup sayısı, klinik olarak anlamlı en küçük anlamlı fark, standart sapma ve testin gücü göz önüne alındığında araştırmacılar

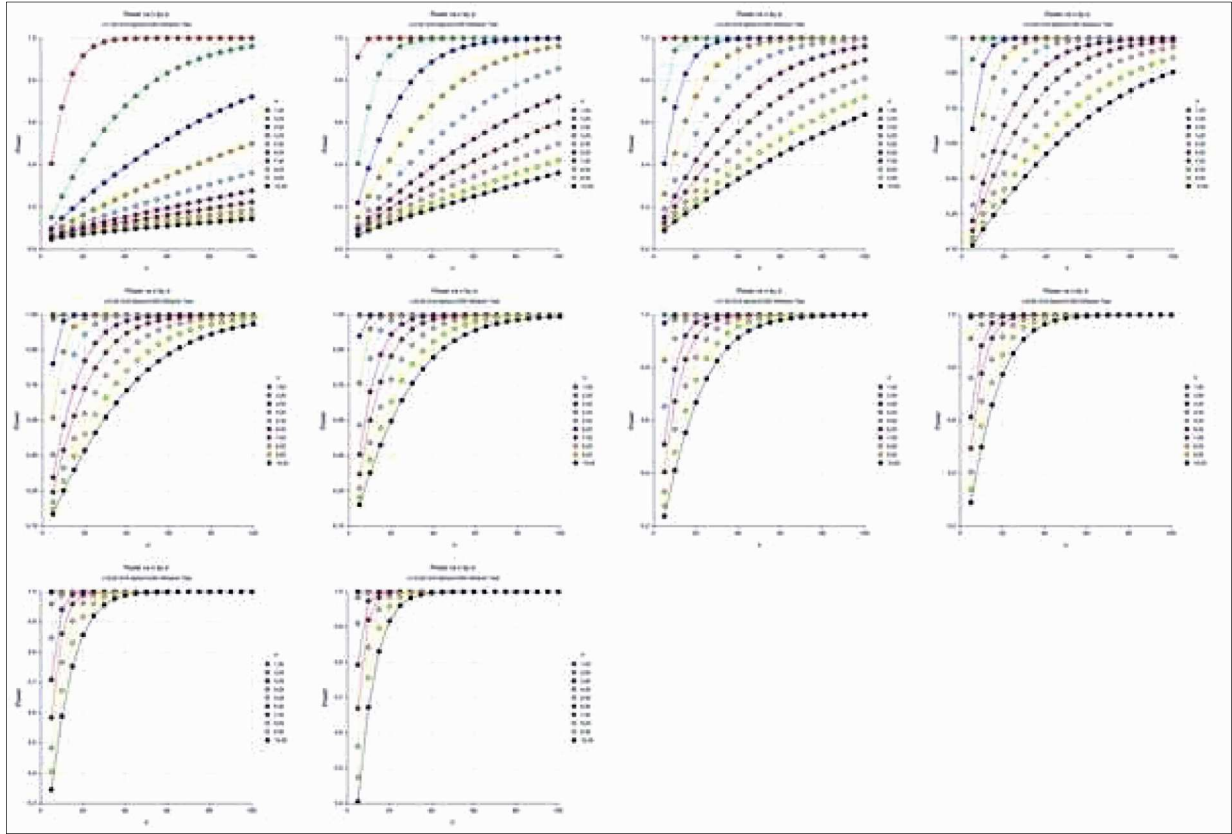
için Williams testini kullanırken gerekli örneklem genişliğinin farklı senaryolardaki durumu bu çalışma ile özetlenmiştir.

TABLO 6: Grup sayısı 8 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	1	1
0,8037	8	55	440	0,05	0,1963	1	2
0,8022	8	123	984	0,05	0,1978	1	3
0,8013	8	218	1744	0,05	0,1987	1	4
0,8008	8	340	2720	0,05	0,1992	1	5
0,8004	8	489	3912	0,05	0,1996	1	6
0,8001	8	665	5320	0,05	0,1999	1	7
0,8003	8	869	6952	0,05	0,1997	1	8
0,8001	8	1099	8792	0,05	0,1999	1	9
0,8001	8	1357	10856	0,05	0,1999	1	10
0,8371	8	4	32	0,05	0,1629	2	1
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	2	2
0,8035	8	31	248	0,05	0,1965	2	3
0,8037	8	55	440	0,05	0,1963	2	4
0,8002	8	85	680	0,05	0,1998	2	5
0,8022	8	123	984	0,05	0,1978	2	6
0,8015	8	167	1336	0,05	0,1985	2	7
0,8013	8	218	1744	0,05	0,1987	2	8
0,8002	8	275	2200	0,05	0,1998	2	9
0,8008	8	340	2720	0,05	0,1992	2	10
0,8326	8	2	16	0,05	0,1674	3	1
0,8421	8	7	56	0,05	0,1579	3	2
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	3	3
0,8103	8	25	200	0,05	0,1897	3	4
0,8013	8	38	304	0,05	0,1987	3	5
0,8037	8	55	440	0,05	0,1963	3	6
0,8047	8	75	600	0,05	0,1953	3	7
0,8014	8	97	776	0,05	0,1986	3	8
0,8022	8	123	984	0,05	0,1978	3	9
0,8003	8	151	1208	0,05	0,1997	3	10
0,9753	8	2	16	0,05	0,0247	4	1
0,8371	8	4	32	0,05	0,1629	4	2
0,8077	8	8	64	0,05	0,1923	4	3
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	4	4
0,8104	8	22	176	0,05	0,1896	4	5
0,8035	8	31	248	0,05	0,1965	4	6
0,8024	8	42	336	0,05	0,1976	4	7
0,8037	8	55	440	0,05	0,1963	4	8
0,8008	8	69	552	0,05	0,1992	4	9
0,8002	8	85	680	0,05	0,1998	4	10
0,9985	8	2	16	0,05	0,0015	5	1
0,8793	8	3	24	0,05	0,1207	5	2
0,8588	8	6	48	0,05	0,1412	5	3
0,8048	8	9	72	0,05	0,1952	5	4
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	5	5
0,8051	8	20	160	0,05	0,1949	5	6
0,8031	8	27	216	0,05	0,1969	5	7
0,8009	8	35	280	0,05	0,1991	5	8
0,8071	8	45	360	0,05	0,1929	5	9
0,8037	8	55	440	0,05	0,1963	5	10
1	8	2	16	0,05	0	6	1
0,8326	8	2	16	0,05	0,1674	6	2
0,8371	8	4	32	0,05	0,1629	6	3

TABLO 6: devamı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8421	8	7	56	0,05	0,1579	6	4
0,8143	8	10	80	0,05	0,1857	6	5
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	6	6
0,8067	8	19	152	0,05	0,1933	6	7
0,8103	8	25	200	0,05	0,1897	6	8
0,8035	8	31	248	0,05	0,1965	6	9
0,8013	8	38	304	0,05	0,1987	6	10
1	8	2	16	0,05	0	7	1
0,9285	8	2	16	0,05	0,0715	7	2
0,8334	8	3	24	0,05	0,1666	7	3
0,8271	8	5	40	0,05	0,1729	7	4
0,842	8	8	64	0,05	0,158	7	5
0,8288	8	11	88	0,05	0,1712	7	6
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	7	7
0,8019	8	18	144	0,05	0,1981	7	8
0,8062	8	23	184	0,05	0,1938	7	9
0,8017	8	28	224	0,05	0,1983	7	10
1	8	2	16	0,05	0	8	1
0,9753	8	2	16	0,05	0,0247	8	2
0,9156	8	3	24	0,05	0,0844	8	3
0,8371	8	4	32	0,05	0,1629	8	4
0,8314	8	6	48	0,05	0,1686	8	5
0,8077	8	8	64	0,05	0,1923	8	6
0,8142	8	11	88	0,05	0,1858	8	7
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	8	8
0,8133	8	18	144	0,05	0,1867	8	9
0,8104	8	22	176	0,05	0,1896	8	10
1	8	2	16	0,05	0	9	1
0,9931	8	2	16	0,05	0,0069	9	2
0,8326	8	2	16	0,05	0,1674	9	3
0,8066	8	3	24	0,05	0,1934	9	4
0,8465	8	5	40	0,05	0,1535	9	5
0,8421	8	7	56	0,05	0,1579	9	6
0,825	8	9	72	0,05	0,175	9	7
0,8028	8	11	88	0,05	0,1972	9	8
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	9	9
0,8013	8	17	136	0,05	0,1987	9	10
1	8	2	16	0,05	0	10	1
0,9985	8	2	16	0,05	0,0015	10	2
0,9028	8	2	16	0,05	0,0972	10	3
0,8793	8	3	24	0,05	0,1207	10	4
0,8371	8	4	32	0,05	0,1629	10	5
0,8588	8	6	48	0,05	0,1412	10	6
0,8077	8	7	56	0,05	0,1923	10	7
0,8048	8	9	72	0,05	0,1952	10	8
0,8256	8	12	96	0,05	0,1744	10	9
0,8064	8	14	112	0,05	0,1936	10	10



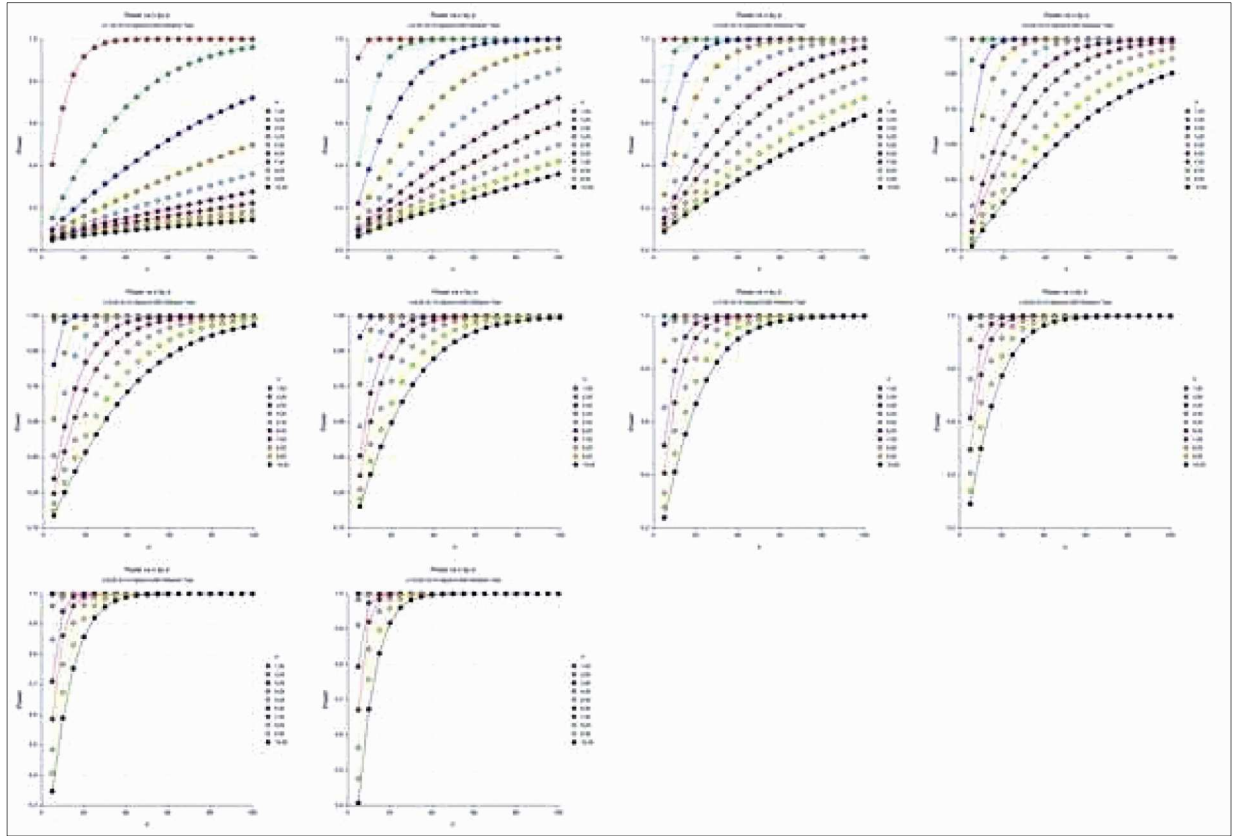
ŞEKİL 8: Grup sayısı 9 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları.

TABLO 7. Grup sayısı 9 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	1	1
0,8031	9	55	495	0,05	0,1969	1	2
0,8015	9	123	1107	0,05	0,1985	1	3
0,8006	9	218	1962	0,05	0,1994	1	4
0,8001	9	340	3060	0,05	0,1999	1	5
0,8004	9	490	4410	0,05	0,1996	1	6
0,8005	9	667	6003	0,05	0,1995	1	7
0,8	9	870	7830	0,05	0,2	1	8
0,8003	9	1102	9918	0,05	0,1997	1	9
0,8002	9	1360	12240	0,05	0,1998	1	10
0,8388	9	4	36	0,05	0,1612	2	1
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	2	2
0,803	9	31	279	0,05	0,197	2	3
0,8031	9	55	495	0,05	0,1969	2	4
0,8038	9	86	774	0,05	0,1962	2	5
0,8015	9	123	1107	0,05	0,1985	2	6
0,8008	9	167	1503	0,05	0,1992	2	7
0,8006	9	218	1962	0,05	0,1994	2	8
0,8008	9	276	2484	0,05	0,1992	2	9
0,8001	9	340	3060	0,05	0,1999	2	10
0,84	9	2	18	0,05	0,16	3	1
0,8425	9	7	63	0,05	0,1575	3	2
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	3	3
0,8099	9	25	225	0,05	0,1901	3	4
0,8008	9	38	342	0,05	0,1992	3	5
0,8031	9	55	495	0,05	0,1969	3	6
0,8041	9	75	675	0,05	0,1959	3	7
0,8007	9	97	873	0,05	0,1993	3	8
0,8015	9	123	1107	0,05	0,1985	3	9
0,802	9	152	1368	0,05	0,198	3	10
0,9769	9	2	18	0,05	0,0231	4	1
0,8388	9	4	36	0,05	0,1612	4	2
0,808	9	8	72	0,05	0,192	4	3
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	4	4
0,81	9	22	198	0,05	0,19	4	5
0,803	9	31	279	0,05	0,197	4	6
0,8018	9	42	378	0,05	0,1982	4	7
0,8031	9	55	495	0,05	0,1969	4	8
0,8002	9	69	621	0,05	0,1998	4	9
0,8038	9	86	774	0,05	0,1962	4	10
0,9986	9	2	18	0,05	0,0014	5	1
0,8817	9	3	27	0,05	0,1183	5	2
0,8595	9	6	54	0,05	0,1405	5	3
0,805	9	9	81	0,05	0,195	5	4
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	5	5
0,8048	9	20	180	0,05	0,1952	5	6
0,8026	9	27	243	0,05	0,1974	5	7
0,8004	9	35	315	0,05	0,1996	5	8
0,8065	9	45	405	0,05	0,1935	5	9
0,8031	9	55	495	0,05	0,1969	5	10
1	9	2	18	0,05	0	6	1
0,84	9	2	18	0,05	0,16	6	2

TABLO 7. *devamı.*

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8388	9	4	36	0,05	0,1612	6	3
0,8425	9	7	63	0,05	0,1575	6	4
0,8144	9	10	90	0,05	0,1856	6	5
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	6	6
0,8064	9	19	171	0,05	0,1936	6	7
0,8099	9	25	225	0,05	0,1901	6	8
0,803	9	31	279	0,05	0,197	6	9
0,8008	9	38	342	0,05	0,1992	6	10
1	9	2	18	0,05	0	7	1
0,9324	9	2	18	0,05	0,0676	7	2
0,8363	9	3	27	0,05	0,1637	7	3
0,8282	9	5	45	0,05	0,1718	7	4
0,8423	9	8	72	0,05	0,1577	7	5
0,8288	9	11	99	0,05	0,1712	7	6
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	7	7
0,8016	9	18	162	0,05	0,1984	7	8
0,8058	9	23	207	0,05	0,1942	7	9
0,8012	9	28	252	0,05	0,1988	7	10
1	9	2	18	0,05	0	8	1
0,9769	9	2	18	0,05	0,0231	8	2
0,9174	9	3	27	0,05	0,0826	8	3
0,8388	9	4	36	0,05	0,1612	8	4
0,8321	9	6	54	0,05	0,1679	8	5
0,808	9	8	72	0,05	0,192	8	6
0,8142	9	11	99	0,05	0,1858	8	7
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	8	8
0,813	9	18	162	0,05	0,187	8	9
0,81	9	22	198	0,05	0,19	8	10
1	9	2	18	0,05	0	9	1
0,9937	9	2	18	0,05	0,0063	9	2
0,84	9	2	18	0,05	0,16	9	3
0,8099	9	3	27	0,05	0,1901	9	4
0,8476	9	5	45	0,05	0,1524	9	5
0,8425	9	7	63	0,05	0,1575	9	6
0,8252	9	9	81	0,05	0,1748	9	7
0,8028	9	11	99	0,05	0,1972	9	8
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	9	9
0,801	9	17	153	0,05	0,199	9	10
1	9	2	18	0,05	0	10	1
0,9986	9	2	18	0,05	0,0014	10	2
0,9078	9	2	18	0,05	0,0922	10	3
0,8817	9	3	27	0,05	0,1183	10	4
0,8388	9	4	36	0,05	0,1612	10	5
0,8595	9	6	54	0,05	0,1405	10	6
0,8082	9	7	63	0,05	0,1918	10	7
0,805	9	9	81	0,05	0,195	10	8
0,8256	9	12	108	0,05	0,1744	10	9
0,8062	9	14	126	0,05	0,1938	10	10



ŞEKİL 9: Grup sayısı 9 olduğunda Klinik olarak en küçük anlamlı fark 1-10 ve standart sapma 1-10 arasında olduğunda belirlenen testin güç oranları.

TABLO 8: Grup sayısı 10 olduğunda testin gücünün minimum %80 olması için gereken örneklem sayısı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	1	1
0,8029	10	55	550	0,05	0,1971	1	2
0,8012	10	123	1230	0,05	0,1988	1	3
0,8003	10	218	2180	0,05	0,1997	1	4
0,8008	10	341	3410	0,05	0,1992	1	5
0,8	10	490	4900	0,05	0,2	1	6
0,8001	10	667	6670	0,05	0,1999	1	7
0,8	10	871	8710	0,05	0,2	1	8
0,8003	10	1103	11030	0,05	0,1997	1	9
0,8001	10	1361	13610	0,05	0,1999	1	10
0,8402	10	4	40	0,05	0,1598	2	1
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	2	2
0,8028	10	31	310	0,05	0,1972	2	3
0,8029	10	55	550	0,05	0,1971	2	4
0,8035	10	86	860	0,05	0,1965	2	5
0,8012	10	123	1230	0,05	0,1988	2	6
0,8004	10	167	1670	0,05	0,1996	2	7
0,8003	10	218	2180	0,05	0,1997	2	8
0,8005	10	276	2760	0,05	0,1995	2	9
0,8008	10	341	3410	0,05	0,1992	2	10
0,8459	10	2	20	0,05	0,1541	3	1
0,843	10	7	70	0,05	0,157	3	2
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	3	3
0,8098	10	25	250	0,05	0,1902	3	4
0,8005	10	38	380	0,05	0,1995	3	5
0,8029	10	55	550	0,05	0,1971	3	6
0,8038	10	75	750	0,05	0,1962	3	7
0,8004	10	97	970	0,05	0,1996	3	8
0,8012	10	123	1230	0,05	0,1988	3	9
0,8016	10	152	1520	0,05	0,1984	3	10
0,9782	10	2	20	0,05	0,0218	4	1
0,8402	10	4	40	0,05	0,1598	4	2
0,8084	10	8	80	0,05	0,1916	4	3
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	4	4
0,8099	10	22	220	0,05	0,1901	4	5
0,8028	10	31	310	0,05	0,1972	4	6
0,8016	10	42	420	0,05	0,1984	4	7
0,8029	10	55	550	0,05	0,1971	4	8
0,8051	10	70	700	0,05	0,1949	4	9
0,8035	10	86	860	0,05	0,1965	4	10
0,9987	10	2	20	0,05	0,0013	5	1
0,8837	10	3	30	0,05	0,1163	5	2
0,8601	10	6	60	0,05	0,1399	5	3
0,8053	10	9	90	0,05	0,1947	5	4
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	5	5
0,8047	10	20	200	0,05	0,1953	5	6
0,8025	10	27	270	0,05	0,1975	5	7
0,8002	10	35	350	0,05	0,1998	5	8
0,8063	10	45	450	0,05	0,1937	5	9
0,8029	10	55	550	0,05	0,1971	5	10
1	10	2	20	0,05	0	6	1
0,8459	10	2	20	0,05	0,1541	6	2

TABLO 8: devamı.

Power	Grup sayısı (G)	Bir gruptaki örneklem sayısı (n)	Toplam Örnek sayısı (N)	α Alfa	β Beta	Klinik olarak anlamlı en küçük fark (Δ)	Standard Sapma (σ)
0,8402	10	4	40	0,05	0,1598	6	3
0,843	10	7	70	0,05	0,157	6	4
0,8146	10	10	100	0,05	0,1854	6	5
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	6	6
0,8064	10	19	190	0,05	0,1936	6	7
0,8098	10	25	250	0,05	0,1902	6	8
0,8028	10	31	310	0,05	0,1972	6	9
0,8005	10	38	380	0,05	0,1995	6	10
1	10	2	20	0,05	0	7	1
0,9356	10	2	20	0,05	0,0644	7	2
0,8388	10	3	30	0,05	0,1612	7	3
0,8292	10	5	50	0,05	0,1708	7	4
0,8427	10	8	80	0,05	0,1573	7	5
0,829	10	11	110	0,05	0,171	7	6
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	7	7
0,8015	10	18	180	0,05	0,1985	7	8
0,8057	10	23	230	0,05	0,1943	7	9
0,8011	10	28	280	0,05	0,1989	7	10
1	10	2	20	0,05	0	8	1
0,9782	10	2	20	0,05	0,0218	8	2
0,9189	10	3	30	0,05	0,0811	8	3
0,8402	10	4	40	0,05	0,1598	8	4
0,8328	10	6	60	0,05	0,1672	8	5
0,8084	10	8	80	0,05	0,1916	8	6
0,8144	10	11	110	0,05	0,1856	8	7
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	8	8
0,8129	10	18	180	0,05	0,1871	8	9
0,8099	10	22	220	0,05	0,1901	8	10
1	10	2	20	0,05	0	9	1
0,9941	10	2	20	0,05	0,0059	9	2
0,8459	10	2	20	0,05	0,1541	9	3
0,8126	10	3	30	0,05	0,1874	9	4
0,8485	10	5	50	0,05	0,1515	9	5
0,843	10	7	70	0,05	0,157	9	6
0,8255	10	9	90	0,05	0,1745	9	7
0,803	10	11	110	0,05	0,197	9	8
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	9	9
0,801	10	17	170	0,05	0,199	9	10
1	10	2	20	0,05	0	10	1
0,9987	10	2	20	0,05	0,0013	10	2
0,9118	10	2	20	0,05	0,0882	10	3
0,8837	10	3	30	0,05	0,1163	10	4
0,8402	10	4	40	0,05	0,1598	10	5
0,8601	10	6	60	0,05	0,1399	10	6
0,8088	10	7	70	0,05	0,1912	10	7
0,8053	10	9	90	0,05	0,1947	10	8
0,8257	10	12	120	0,05	0,1743	10	9
0,8063	10	14	140	0,05	0,1937	10	10

KAYNAKLAR

1. Gunsolley JC, Elswick RK, Davenport JM. Equivalence and superiority testing in regeneration clinical trials. *J Periodontol* 1998; 69(5):521-7.
2. Montenegro R, Needleman I, Moles, D, Tonetti M. Quality of RCTs in periodontology-a systematic review. *J Dent Res* 2002; 81(12):866-70.
3. Hujuel PP, Baab DA, DeRouen T. The power of tests to detect differences between periodontal treatments in published studies. *J Clin Periodontol* 1992;19(10):779-84.
4. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care* 2002;6(4):335-41.
5. Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry. Part 4: Clinical trials 2. *Br Dent J* 2002;193(10):557-61.
6. Chow S, Liu JP. Design of Bioavailability Studies. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies-Revised and Expanded. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2000. p.34-36.
7. Williams DA. A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. *Biometrics* 1971;27(1):103-17.
8. Williams DA. The comparison of several dose levels with a zero-dose control. *Biometrics* 1972;28(2):519-31.
9. Shirley E. A non-parametric equivalent of williams test for contrasting increasing dose levels of a treatment. *Biometrics* 1977; 33(2):386-9.
10. Mack GA, Wolfe DA. K-sample rank tests for umbrella alternatives. *J Am Statl Assoc* 1981;76(373):175-81.
11. Ruberg SJ. Contrasts for identifying the minimum effective dose. *J Am Stat Assoc* 1989;84(407):816-22.
12. Tamhane AC, Hochberg Y, Dunnett CW. Multiple test procedures for dose finding. *Biometrics* 1996;52(1):21-37.
13. Chen YI, Wolfe DA. Nonparametric procedures for comparing umbrella pattern treatment effects with a control in a one-way layout. *Biometrics* 1993;49(2):455-65.
14. Chen YI. Nonparametric identification of the minimum effective dose. *Biometrics* 1999; 55(4):1236-40.
15. Hintze J. PASS 11. Williams Test for the Minimum Effective Dose. Kaysville, Utah, USA: NCSS, LLC; 2011:2-5, 595:1-7.