

Randomizasyon Teknikleri

Sinan İyisoy

Neden Randomizasyon?

- Randomizasyon yanlılığı kaldırmak için kullanılır. Hastanın hangi tedaviyi alacağı kimse tarafından bilinmemeli ve belirlenmiş olmamalıdır.
- Randomizasyon hasta gruplarının bilinen ve bilinmeyen risk faktörleri açısından eşit olmasına yardım eder.

Yanlılıklar

- Randomizasyon iki tür yanlılığın ortadan kalkmasına katkı sağlar.
- Selection bias: Sıradaki tedavinin ne olduğunun belli olduğu yanlılık.
- Accidental bias: Randomizasyon sonucunda risk faktörleri ve prognostik faktörlere göre eşit/denk grupların elde edilmemesi. Özellikle örneklem büyüklüğü az olduğunda bazı randomizasyon teknikleri bu yanlılığa karşı yeterince koruma sağlamaz.

Sabit Yerleşimli Randomizasyon

- Sabit yerleşimli randomizasyon tekniklerinde tedaviler hastalara belirli ve genellikle sabit olasılıklarla atanır ve bu olasılıklar deneme süresince değişmez.
- Genelde tedavi gruplarına yerleşim için olasılıklar eğer bu konuda geçerli sebepler yoksa eşit olarak alınır. Peto tedavi ve kontrol gruplarına yerleşim için 2:1 oranını tavsiye eder. Yine de biz eşit oran olarak düşüneceğiz.

Basit Randomizasyon

- Hastanın hangi gruba gireceğini zar atarak belirlemektir. Yazı gelirse A tedavisini, tura gelirse B tedavisini alır.
- İki gruplu bir denemede 0-1 arasında rastgele sayı üretilir. Bir kesim noktası belirlenir (e.g. $c=0.5$) Rastgele sayı 0.5'ten küçükse A tedavisi, büyükse B tedavisini alır.
- İkiden çok tedavi varsa benzer olarak birden çok kesim noktası belirlenir. 3 grup için $c_1=0.3$, ve $c_2=0.6$ gibi.

Basit Randomizasyon

- Eşit grup büyüklüğü istenmiyorsa kesim noktaları eşit aralıklı olmadan seçilir.
- En büyük dezavantajı özellikle küçük örneklem büyüklükleri için gruptaki denek sayılarının beklenen sayıda olmayabileceğidir.
- Bu yüzden büyük katılımlı denemelerde bile kullanılmazlar.
- Ayrıca gelen hastayı ABABA.. şeklinde gruplara atayan bir yöntem doğru bir randomizasyon yöntemi değildir.

Blok Randomizasyon

- Basit randomizasyonda gruplarda beklenen sayıda denek olmaması sorununu ortadan kaldırmak için kullanılır. Blok bitiminde gruplarda eşit sayıda denek olmasını garanti eder.
- İki gruplu bir denemede gruplara eşit sayıda denek alınması isteniyorsa çift sayılı bloklar oluşturulur. Bu bloklar her denemeye eşit sayıda kişi seçilecek şekilde ayarlanmıştır.

Blok Randomizasyon

- Bloklardaki grup sırası rastgeledir.
- 4 kişilik bloklar ve iki grup için AABB, ABAB, BAAB, BABA, BBAA ve ABBA şeklinde bloklar olabilir. Bu bloklar rastgele sıralanarak ya da her seferinde aralarından rastgele biri seçilerek istenildiği kadar tekrar edilir.
- 4 kişilik blok bitiminde A ve B gruplarında eşit sayıda kişi olacaktır.

Blok Randomizasyon

- Buradaki bir sorun uygulayıcının blok sayısını bilmesi durumunda, bloğa giren kişilerin kaçının A kaçının B olduğunu biliyorsa, geriye kalan kişilere hangi grup geleceğini çıkartabilir. Bunu engellemek için bloktaki kişi sayısı da değiştirilebilir. Örneğin
ABBA, AABABB, BBAA gibi.

Blok Randomizasyon

- Blok randomizasyonun bir dezavantajı ise istatistiksel analiz yöntemlerinin bir çoğunun basit randomizasyon önşartı olmasıdır.
- Dolayısıyla doğru analiz yönteminin kullanılması gücün artmasına sebep olur.

Tabakalı Randomizasyon

- Bazı prognostik faktörlere göre başlangıçta denemeye alınacak denekler tabakalara bölünmek istenebilir. Örneğin yaşa, cinsiyete, sigara içme durumuna göre tabakalar yapılmak istenebilir. Bu durumda randomizasyon için önce tabakalar oluşturulur. Daha sonra her tabaka içinde basit ya da blok randomizasyon uygulanır.

Tabakalı Randomizasyon

- Tabaka sayısı çok olduğunda tabakalara girecek kişi sayısı azalacağından ve analiz kötü etkileneceğinden, mümkün olduğunca az sayıda tabaka yapılması daha uygundur.
- Çok merkezli uygulamalarda merkeze göre tabakalama yapılabilir. Bu durumda bir merkezin denemeden çıkması çalışmayı kötü etkilemez.

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- Grup üyelik olasılıklarının deneme boyunca değiştiği teknikler uyumlu randomizasyon teknikleridir. Bu tekniklerde her yeni denek için grup üyelik olasılıkları yeniden hesaplanır.
- Torba (Urn) tasarımları bunlardan birisidir. Torbada eşit sayıda A ve B topları olsun. Çekilen top A ise torbaya bir B topu, B ise bir A topu atılır. Bu şekilde bir sonraki çekimle oluşacak grup sayıları eşitlenmeye çalışılır.

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- Minimizasyon
- Çok sayıda prognostik faktöre karşı başlangıçtaki dengesizliği kaldırmak için kullanılır. 3 kollu bir denemede 4 farklı tabakalama değişkeni ve bunların 3'er adet düzeylerinin (Low,Medium,High) olduğunu düşünelim.

Patient	Stratifier #1	Stratifier #2	Stratifier #3	Stratifier #4
001	Low	Low	Medium	Low
002	High	Medium	Medium	High
...				
200	Low	Low	Low	Medium

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- 201. denek S1 de low, S2 de medium, S3 ve S4 te high olsun.

	Low Stratifier #1	Medium Stratifier #2	High Stratifier #3	High Stratifier #4	Marginal Total
Trt A	27	45	19	12	103
Trt B	31	48	18	15	112
Trt C	30	43	21	15	109

- 201. denek için uygun atama yeri en küçük marjinal toplamın olduğu A tedavisidir. Eğer eşit sayıda en düşük iki tedavi olsaydı, rastgele birisi seçilecekti.

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- Kazananı Oyna
- Cevap uyumlu bir randomizasyondur. Bir önceki deneğin sonucu yeni deneğin hangi gruba atanacağında etkilidir.
- İlk denek rastgele bir gruba atanır. İlk denekte başarı varsa ikinci denek de aynı gruba, başarı yoksa diğer gruba atanır.

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- Başka bir yöntemde ise birinci hasta A tedavisini aldı ve başarılı ise, torbaya çekilen A topu ve bir yeni A eklenir. Eğer ilk hasta A tedavisinde başarısız olursa çekilen A topu yeni bir B topuyla birlikte torbaya atılır. Bu şekilde devam edilir. Bir tedavi diğerinden başarılı ise torbada o tedaviye ait daha çok top olur.

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- Bu tekniğin geliştirilme sebebi etik nedenlerdendir. Daha başarılı gözüken tedaviyi daha çok hasta almış olacaktır.
- İki dezavantajı: örneklem büyüklüğü hesaplaması zor, yeni hastanın denemeye alınması için önceki hastanın sonucunun bilinmesi gerekli.
- Pratik değildir. Her hastanın sonucunu beklemektense, belli sayıda hastanın sonucu alındıktan sonra yeni hasta alımı yapılacak şekilde değiştirilebilir.

Uyumlu Randomizasyon Teknikleri

- Sonuç değişkeni tek olmayabilir.
- Çalışmaya alınan hasta popülasyonu zaman içinde değişiyorsa bunun dikkate alınması gerekir.
- İstatiksel analizinde randomizasyon yönteminin getirdiği zorluklar vardır.

Tavsiyeler

- Yüzlerce kişinin katıldığı denemelerde blok randomizasyon kullanılmalıdır. Çok merkezli ise merkeze göre tabakalama yapılmalıdır. Başka faktörlere göre tabakalama genelde bu tür denemeler için gerekli değildir, çünkü randomizasyon bunu sağlar.
- Düşük sayılı denemelerde blok ve varsa merkeze göre tabakalama yapılmalıdır.

Tavsiyeler

- Sayı küçük olduğunda birkaç önemli faktöre göre tabakalama yapılabilir. Çok sayıda faktör varsa uyumlu randomizasyon teknikleri kullanılmalıdır.

Körleme

- Yanlılığı önlemenin yollarından bir tanesi de körlemedir.
- Değerlendirmedeki ve veri toplamadaki yanlılık bu yolla önlenabilir.
- Körleme olmayan bir denemede hem hasta hem de uygulayıcı hangi tedaviyi aldığını bilir. Bazı denemeler için körlemenin olmaması bir zorunluluktur.

Körleme

- Körleme olmayan bir denemedeki yanlılıklar: Hastalar hangi tedaviyi aldıklarını bilirlerse sonuçları yanlış rapor edebilirler. Plasebo kullandıklarını bilenler çalışmadan çıkmayı düşünebilirler.
- Uygulayıcılar verileri yanlı ve eksik olarak sunabilirler. Plasebo grubunda iyileşme olmadığı, tedavi grubunda iyileşme olmadığı halde olmuş gibi gösterebilirler.

Körleme

- Tek Kör
- Hastanın hangi tedaviyi aldığını bilmediği durumunda tek kör olur.
- Uygulayıcının verileri yanlış değerlendirmesi bir dezavantajdır.
- Uygulayıcı hastalara farklı, kontrollere farklı davranabilir. Onlardaki gelişimi farklı rapor edebilir.

Körleme

- Çift Kör
- Hem uygulayıcı hem de hasta hangi tedaviyi aldığını bilmiyorsa çift kör olur.
- IDMC verileri yanlı değerlendirebilir. Grupların hangisi olduğunu biliyorsa farklı analizler yapmak isteyebilir.

Körleme

- Üçlü Kör
- Hasta,uygulayıcı ve IDMC nin körlenmesidir.
- İlaçların birbirine her yönden benzemesi gereklidir.