

HAFTA 11

5.3. Sabit ayırma rasgeleliği:

Sabit ayırma rasgeleliği: En yaygın kullanılan bu tasarım, çalışma gelişmeleri gibi önceden belirlenen olasılıklarını değiştirmeden denemeye katılımcılara müdahalenin (tedavilerin) atanması şeklindedir. Dikkate alınacak olan iki tedavi türü olduğu varsayalım. Bir tedavi deneklere p olasılıkla ve diğer tedavi de deneklere $1-p$ olasılıkla atansın. Sıklıkla $p, 0.5$ seçilir (Eşit ayırma). Ancak, bazı bireyler eşit olmayan bir ayırma oranını destekler.

Eşit olmayan ayırma: Çalışma için n bireyin olduğu ve 1. tedaviye $np = n_1$, 2. tedaviye $n(1-p) = n_2$, $n_1 + n_2 = n$ olacak şekilde atandığı varsayalım. Diyelim ki, örneğin

$\mu_1 = 1$. tedaviye cevap vermenin kitle ortalaması

$\mu_2 = 2$. tedaviye cevap vermenin kitle ortalaması

olmak üzere klinik denemenin amacı iki tedavi arasındaki ortalama cevap verme farkını tahmin etmektir, yani $\mu_1 - \mu_2$ 'nin tahmin edilmesidir.

Tahmin: $\mu_1 - \mu_2$ tedavi farkı için tahmin edici $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ ile verilir. Burada,

$\bar{X}_1 = 1$. tedavi verilen n_1 hasta içerisinde örnek ortalama cevap

$\bar{X}_2 = 2$. tedavi verilen n_2 hasta içerisinde örnek ortalama cevap

olarak tanımlanır. Her iki tedavi içinde cevap verme varyanslarının aynı olduğu varsayalım. Yani, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ olmak üzere açıkça

$$E(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = \mu_1 - \mu_2$$

ve

$$Var(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = \sigma^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$$

olacaktır. İki örneğin birbirinden bağımsız olarak seçildiği varsayılır ki rasgelelik bu varsayımı mantıksal, anlamlı hale getirir.

Soru: $n_1 + n_2 = n$ sınırlaması altında $\mu_1 - \mu_2$ için en etkin tahmin edici nasıl bulunabilir? Yani tedavi ayrıştırması $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ tahmin edicisinin varyansını nasıl minimum yapar?

Hesaplamalar: $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ tahmin edicisinin varyansı

$$Var(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = \sigma^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) = \sigma^2 \left(\frac{1}{np} + \frac{1}{n(1-p)} \right) = \frac{\sigma^2}{n} \left(\frac{1}{p(1-p)} \right)$$

olacaktır. Böylece $Var(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)$ 'nin minimum olması demek (0,1) üzerinde $p(1-p)$ 'nin maksimum olmasıdır. Basit hesaplama sonucu $p = 0.5$ alındığında varyans minimum olur.

Sonuç: En etkin tahmin ediciyi bulmak için eşit olasılıkla rasgeleliği kullanmak gerekir. Bununla birlikte, etkinlik kaybı, eşit olmayan ayırıştırma çok farklı olmadığında o kadar büyük olmayabilir. Örneğin, $p = 2/3$ olasılıkla 1. tedavi rasgele atandı ise $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ tahmin edicisinin varyansı

$$Var(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = \frac{\sigma^2}{n} \left(\frac{1}{\frac{2}{3}\frac{1}{3}} \right) = 4.5 \times \frac{\sigma^2}{n}$$

Buna karşılık $p = 1/2$ olasılıkla 1. tedavi rasgele atandı ise tahmin edicinin varyansı

$$Var(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = \frac{\sigma^2}{n} \left(\frac{1}{\frac{1}{2}\frac{1}{2}} \right) = 4 \times \frac{\sigma^2}{n}$$

bulunacaktır. Bu iki varyansın oranı $\frac{4.5}{4} = 1.25$ olup, eşit ayırıştırma, 2:1 (2'ye 1) ayırıştırmasında %12.5 daha etkindir, yani eşit ayırıştırma ile aynı istatistiksel hassaslığı elde etmek için eşit olmayan 2:1 ayırıştırma ile % 12.5 daha fazla hastanın tedavi edilmesi gereklidir.

Açıklama: Bazı araştırmacılar yeni bir tedaviye daha fazla hasta atamayı desteklerler. Bunu yapmanın bazı mümkün nedenleri:

- az bilginin olduğu bir ilaçta daha iyi bir deney
- etkinlik kaybı az olan
- yeni tedavi iyi ise (umulan) daha çok hasta yararlanabilir
- belki daha düşük maliyetlidir.

Bazı mümkün dezavantajları:

- etik olarak ayarlamak zor olabilir (katılan klinik tedavi uzmanları için denge bozulabilir.)
- yeni tedavi zararlı olabilir.

5.3.1. Basit Rasgeleleştirme

Basit rasgeleleştirme: Her bir hasta birbirinden bağımsız A veya B tedavisine p veya $1-p$ olasılıkla atanır. Böylece n hasta bu düzenle rasgele tedavilere atanırsa, A tedavisine atanan hasta sayısı X binom dağılımına sahip bir rasgele değişkendir. Yani $X \sim Binom(n, p)$ olup, genellikle $p = 0.5$ seçilir. (Bu dengeyi yansıtır)

Not: Bu düzen para atım deneyi ile tedavilerin atanmasına karşılık gelir. Şüphesiz ki, rasgelelik bir bilgisayar yardımıyla $Uniform(0,1)$ den rasgele sayı üretmek de uygulanabilir. Özellikle, $Uniform(0,1)$ dağılımından bağımsız U_1, U_2, \dots, U_n serisi üretilebilir. i . kişi için tedavi ataması

$$\begin{cases} \text{Eğer } U_i \leq p \text{ ise A tedavisi} \\ \text{Eğer } U_i > p \text{ ise B tedavisi} \end{cases}$$

şeklindedir.

Basit rasgeleliğin avantajları:

- Kolayca uygulanabilir.
- Araştırmacı için bir sonraki tedavinin nasıl atanacağını tahmin etmek gerçekte mümkün değildir.
- İstatistiksel sonuç çıkarım prosedürlerinin çoğu (hipotez testleri ve tahminleri) basit rasgele varsayımı (iid) altında özelliklerinin incelendiği bilinir.

Basit rasgeleliğin dezavantajları:

- Farklı tedavilere atanan hastaların sayısı rasgeledir.
- Gerçekte şiddetli tedavi dengesizliği vardır.
 - Daha az etkinliğe yol açar
 - Ters (garip) görünür ve deneme sonuçlarında güvenilirlik kaybına yol açabilir.

Dengesizlik: Örneğin, $n = 20$ hastadan 12 tanesine A tedavisi ve 8 tanesine B tedavisi atama dengesizliğinde (veya daha kötü) $p = 0.5$ ile rasgele atansa bile %50 sinde meydana gelir. Bu problem büyük örneklerdeki şiddetinde olmasa da, örneğin $n = 100$ hastalı $p = 0.5$ olduğunda bir 60–40 ayırımının meydana gelmesi yüzde 5 kadardır.

5.3.2 Sırası değiştirilmiş blok rasgeleliği

Sırası değiştirilmiş blok rasgeleliği: Akılda tutulmalıdır ki, bir klinik denemede çalışma için uygun ve nitelikli olmalarına göre hastalar zaman içerisinde çalışmaya ardışık olarak girerler. Bu bazen “aşamalı giriş” olarak referans alınır. Denemeye hastalar alındığında önceden belirlenen sayıyı içeren bir blok ve tedavi atanmasının oranı tanımlanır. Her bir blok içerisinde tedavilerin sırası rasgele sıralanır.

İllüstrasyon: Örneğin iki tedavi yöntemi ve art arda izleyen dört hastayı içeren bir blok seçildiği, yani A ve B tedavisinin ikişer kişiye atandığı varsayalım. Böyle bir blokta $\binom{4}{2} = 6$ permütasyonların 2A ve 2B tedavi atanacaktır. Bu permütasyonların her biri (yani AABB, ABAB, ABBA, BAAB, BABA ve BBAA) eşit olasılıkla meydana gelsin. Böylece bu düzen aşağıdaki gibi devam eder.

- Bu 6 permütasyondan biri rasgele seçilir. Denemeye giren ilk dört hasta seçilen permütasyon düzenine göre A ve B tedavisine atanır.
- Diğer permütasyon yukarıda verilen 6 permütasyon içerisinde rasgele seçilir ve sonraki 4 hasta uygun olarak A ve B tedavilerine atanır.
- Bu süreç çalışmaya tüm hastaların dâhil edilmesine kadar devam edilir.

Not: Bu deneme esasında herhangi bir noktada bu düzenin kullanılması A ve B tedavisini alan hastaların sayısı arasındaki farkın asla 2'yi geçmeyeceği açıktır. Bununla birlikte dört hastalı her bir gruptan sonra A ve B tedavilerinin sayısı eşittir.

Uygulama: Rasgele sayı üretici kullanılarak gerçekleştirilen rasgele permütasyon seçilir ve AABB serisi alınır. Her bir tedavi harflerine rasgele sayılar atanır ve bir harfe karşılık gelen rasgele sayının sırasına tedavi atanır. Örneğin, permütasyon aşağıdaki tablodaki gibi olabilir.

Atama	Rasgele #	Sıra
A	0.069	1
A	0.734	3
B	0.867	4
B	0.312	2

4 hastadan oluşan bu blok için atama ABAB olabilir. Her bir permütasyonun eşit olasılıkla aldığı varsayan metottur.

Potansiyel problem: Eğer blok çapı b önceden biliniyorsa, klinik çalışması gelecek tedavinin ne olacağını tahmin edebilir. Hastaları bilinen tedavi üzerinde daha iyi veya daha kötü prognoz (hastalığın sonucunu tahmin etme) konmasıyla yanlış sonuçlara sebep olunabilir. Bu problem rasgele bir düzene bağlı değişen blok çaplarıyla önlenir. Örneğin, $1/4$ olasılıkla blok çapları $b = 2, 4, 6$ veya 8 seçilmiş olsun. Bu tedavi kodunu kırmayı oldukça zor yapacaktır. Bir diğer zorluk blok rasgeleliğinin test istatistiği ve tahmin edicilerin dağılımsal özelliklerini etkilemesidir.

5.3.3 Tabakalı Rasgelelik

Tabakalı Rasgelelik: Kişilerin tedaviye cevapları prognostik faktörler denen farklı değişkenlere dayanır. Rasgelelik farklı tedavi müdahalelerin karşılaştırılmasında “ortalama” prognostik faktörleri dengelemesine karşın bazı dengesizlikler tesadüfen oluşabilir. Eğer daha iyi bir prognozu olan hastalar şans eseri bir tedavi grubunda sonuçlanırsa, bir soru gözlenen tedavi farklılıklarının yorumu olacaktır. Önerilen bir strateji prognostik faktörlerin farklı kombinasyonlarının önceden tanımlanmasıyla oluşturulan tabakalar içinde rasgele blokların kullanılmasıdır.

Örnekle açıklama: Yaş ve cinsiyetin prognostik faktörler olduğu varsayalım. Yani cevap verme yaş ve cinsiyete göre değişir. Yaş ve cinsiyetin farklı kombinasyonlarıyla tanımlanan kategorilere göre kitle tabakalara ayrıldığı tanımlansın. Örneğin,

M 40-49	M 50-59	M 60-69
F 40-49	F 50-59	F 60-69

göre tabakalara ayrılabilir.

Not: Tabakalı blok rasgelelik ile her bir tabaka içerisinde eşit blok çapı b kullanılarak hastalar rasgele dağıtılır. Yani iki tedavinin eşit tahsis edilmesi için her bir tedavi üzerine $b/2$ birimlik örnek atanır. Bu tasarımla çalışmanın herhangi bir noktasından herhangi bir tabaka içerisinde bir tedavide $b/2$ 'den daha büyük dengesizlik olamaz.

Tabakalı Rasgeleliğin Avantajları:

- Tedavi gruplarının benzer görünmesini sağlar. Bu bir çalışmanın sonuçlarına daha büyük güvenilirlik verebilir.
- Tabaka içerisindeki blok rasgelelik tedavi farklılığının daha hassas tahminlerini verebilir.

Tabakalı rasgeleliğe karşın basit rasgelelik:

Z birim fonksiyonu ile gösterilen iki tabaka olduğu varsayalım

$$Z = \begin{cases} 1, & \text{hasta 1. tabakada ise} \\ 0, & \text{hasta 0. tabakada ise} \end{cases}$$

Tablo 5.11. Tedaviye göre farklı tabakaya düşen gözlem sayısı

Tabaka	Tedavi A	Tedavi B	Toplam
0	n_{A_0}	n_{B_0}	n_0
1	n_{A_1}	n_{B_1}	n_1
Toplam	n_A	n_B	n

iki tedavi X birim rasgele değişkeni ile belirlenmiş olsun. Yani,

$$X = \begin{cases} 1, & \text{hasta A tedavisine atanmış ise} \\ 0, & \text{hasta B tedavisine atanmış ise} \end{cases}$$

Y de sürekli bir yanıt (response) değişkeni olsun. Yani,

$Y = HIV$ hastalığında yeni bir tedavi yönteminde 3 aylık tedaviden sonra virüstük RNA azalmasını (log)

gösterebilir. i . kişi için $\varepsilon_i \sim iid N(0, \sigma^2)$ olmak üzere

$$Y_i = \mu + \alpha Z_i + \beta X_i + \varepsilon_i$$

olarak alınsın. Bu deneme için n kişi olsun ve

$$n_A = \text{A tedavisine atanan hasta sayısı}$$

$$n_B = \text{B tedavisine atanan hasta sayısı}$$

yani, $n_A = \sum_{i=1}^n X_i$ ve $n_B = n - n_A$ dir.

$$\bar{Y}_A = \text{A tedavisine atanan hastaların tedaviye verdikleri ortalama cevap}$$

$$\bar{Y}_B = \text{B tedavisine atanan hastaların tedaviye verdikleri ortalama cevap}$$

yani,

$$\bar{Y}_A = \frac{1}{n_A} \sum_{\{X_i=1\}} Y_i$$

$$\bar{Y}_B = \frac{1}{n_B} \sum_{\{X_i=0\}} Y_i$$

dir. Modeldeki tedavi (faktör) etkisinin tahmini öncelikli ilgi alanıdır. Bunun için açıkça $\bar{Y}_A - \bar{Y}_B$ tahmin edicisi önerilir. Yukarıdaki modelden,

$$\bar{Y}_A = \mu + \alpha \left(\frac{n_{A_1}}{n_A} \right) + \beta + \bar{\varepsilon}_A$$

$$\bar{Y}_B = \mu + \alpha \left(\frac{n_{B_1}}{n_B} \right) + \bar{\varepsilon}_B$$

burada $\bar{\varepsilon}_A = \frac{1}{n_A} \sum_{\{X_i=1\}} \varepsilon_i$, ve $\bar{\varepsilon}_B = \frac{1}{n_B} \sum_{\{X_i=0\}} \varepsilon_i$ dir. Böylece

$$\bar{Y}_A - \bar{Y}_B = \beta + \alpha \left(\frac{n_{A_1}}{n_A} - \frac{n_{B_1}}{n_B} \right) + (\bar{\varepsilon}_A - \bar{\varepsilon}_B) \quad (5.6)$$

olacaktır. (Bu eşitliği doğrulayınız.)

Eğer tabakalı rasgelelik kullanılırsa, yani eşit dağılım kullanarak tabaka içerisinde permütasyonlu blok rasgeleleştirilmesi yapıldıktan sonra

$$n_A \approx n_B \approx \frac{n}{2}$$

$$n_{A_0} \approx n_{B_0} \approx \frac{n_0}{2} \quad n_A + n_B = n$$

$$n_0 + n_1 = n$$

$$n_{A_1} \approx n_{B_1} \approx \frac{n_1}{2}$$

Bunlar sadece yaklaşımlardır, b blok çapı olmak üzere $b/2$ ile bu yaklaşımlar kapatılabilir. Ancak n büyük ve b küçük olduğunda, bu yaklaşımlar muhtemelen iyi olacaktır. Bu durumda tabakalı rasgeleleştirme

$$\bar{Y}_A - \bar{Y}_B \approx \beta + (\bar{\varepsilon}_A - \bar{\varepsilon}_B)$$

veya

$$E(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) \approx \beta$$

$$\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) \approx \frac{4}{n} \sigma^2$$

dir. (Bu eşitlikleri gösteriniz.)

Tersine, eşit dağılımlı basit rasgeleleştirme ile n_A ve n_B üzerine koşullu n_{A_1} ve n_{B_1} birbirinden bağımsız rasgele sayılardır. Özellikle,

$\theta = 1$. tabakadaki kişilerin kitledeki oranı

$$n_{A_1} | n_A \sim \text{Binom}(n_A, \theta)$$

$$n_{B_1} | n_B \sim \text{Binom}(n_B, \theta)$$

(5.6) daki eşitlikten

$$E(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) = \beta + \alpha \left\{ E\left(\frac{n_{A_1}}{n_A}\right) - E\left(\frac{n_{B_1}}{n_B}\right) \right\} + \underbrace{E(\bar{\varepsilon}_A - \bar{\varepsilon}_B)}_0$$

$$\text{olup, } E\left(\frac{n_{A_1}}{n_A}\right) = E\left\{ E\left(\frac{n_{A_1}}{n_A} | n_A\right) \right\} = E\left\{ \frac{1}{n_A} E(n_{A_1} | n_A) \right\} = E\left[\frac{1}{n_A} n_A \theta \right] = \theta \text{ dir.}$$

Benzer gösterimle, $E\left(\frac{n_{B_1}}{n_B}\right) = \theta$ olacaktır. Bundan dolayı

$$E(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) = \beta + \alpha(\theta - \theta) = \beta$$

olup $\bar{Y}_A - \bar{Y}_B$ tedavi farklılıkları β için yansız bir tahmin edici olacaktır. Şimdi, $\bar{Y}_A - \bar{Y}_B$ tahmin edicisinin varyansı

$$\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) = E\left[\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B | n_A, n_B) \right] + \text{Var}\left[\underbrace{E(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B | n_A, n_B)}_{\beta} \right]$$

$$\begin{aligned} \text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B | n_A, n_B) &= \text{Var}\left[\beta + \alpha \left(\frac{n_{A_1}}{n_A} - \frac{n_{B_1}}{n_B} \right) + (\bar{\varepsilon}_A - \bar{\varepsilon}_B) | n_A, n_B \right] \\ &= \alpha^2 \left[\text{Var}\left(\frac{n_{A_1}}{n_A} | n_A\right) + \text{Var}\left(\frac{n_{B_1}}{n_B} | n_B\right) \right] + \text{Var}(\bar{\varepsilon}_A | n_A) + \text{Var}(\bar{\varepsilon}_B | n_B) \\ &= \alpha^2 \left[\frac{n_A \theta (1 - \theta)}{n_A^2} + \frac{n_B \theta (1 - \theta)}{n_B^2} \right] + \frac{\sigma^2}{n_A} + \frac{\sigma^2}{n_B} \\ &= \alpha^2 \theta (1 - \theta) \left[\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right] + \sigma^2 \left[\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right] \\ &= \left\{ \alpha^2 \theta (1 - \theta) + \sigma^2 \right\} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right) \end{aligned}$$

Böylece eşit dağılımlı $n_A \sim \text{Binom}\left(n, \frac{1}{2}\right)$ olduğunda

$$\begin{aligned}
\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) &= E\left[\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B | n_A, n_B)\right] \\
&= \{\alpha^2\theta(1-\theta) + \sigma^2\} E\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right) \\
&= \{\alpha^2\theta(1-\theta) + \sigma^2\} E\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n - n_A}\right)
\end{aligned}$$

Daha önce $\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n - n_A} \geq \frac{4}{n}$ olduğu gösterilmişti. Bu sonuçla, basit rasgeleleştirme ile

$$\begin{aligned}
\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B) &= \{\alpha^2\theta(1-\theta) + \sigma^2\} E\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n - n_A}\right) \\
&\geq \frac{4}{n} \{\alpha^2\theta(1-\theta) + \sigma^2\} \\
&\geq \frac{4}{n} \sigma^2
\end{aligned}$$

$\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B)$ için tabakalı rasgele yöntemle elde edilir.

Sonuç: Hastaların farklı gruplarının bilgisiyle elde edilen etkinlik artar.

Not: Buradaki anahtar terim $\alpha^2\theta(1-\theta)$ dır. Eğer $\alpha = 0$ ise tabakalar arasında bir farklılık yoktur. α büyük ise (yani tabakalar arasında büyük farklılıklar vardır.) tabakalı rasgeleştirme basit rasgeleleştirmeye göre daha çok tercih edilir. Çünkü hassaslığın artmasını sağlar.

Görüş: Tabakalı tasarımın daha fazla etkinliğini kullanmak amacıyla, basit rasgeleleştirme kullanılır. Böylece $\text{Var}(\bar{Y}_A - \bar{Y}_B)$ değerinin farklı olacağı fark edilmelidir. Örneğin tabaka içerisinde permütasyonlu blok tasarımı kullanıldığı varsayalım. Bu durumda verinin analizinde (hatalı) t -testinin kullanılması yani basit rasgeleleştirme ile birlikte kullanıldığında

$$S_p^2 = \frac{\sum_{\{X_i=1\}} (Y_i - \bar{Y}_A)^2 + \sum_{\{X_i=0\}} (Y_i - \bar{Y}_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

olmak üzere

$$t = \frac{\bar{Y}_A - \bar{Y}_B}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}}$$

kullanılır. Burada $\alpha^2\theta(1-\theta) + \sigma^2$ 'nın tahmini S_p^2 olacaktır. Bununla birlikte $\bar{Y}_A - \bar{Y}_B$ 'nin varyansı $\frac{4\sigma^2}{n}$ olduğu gösterildi. Bu nedenle basit rasgeleleştirme altında test istatistiği

$$t = \frac{\bar{Y}_A - \bar{Y}_B}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}} \approx \frac{\bar{Y}_A - \bar{Y}_B}{\{\alpha^2\theta(1-\theta) + \sigma^2\}^{1/2} \sqrt{\frac{2}{n} + \frac{2}{n}}}$$

dir. Bu istatistiğin varyansı

$$\frac{4\sigma^2/n}{[\alpha^2\theta(1-\theta)+\sigma^2]^{\left(\frac{4}{n}\right)}} = \frac{\sigma^2}{\alpha^2\theta(1-\theta)+\sigma^2} \leq 1$$

dir. Bunun sonucu olarak, bir tabakalı tasarımın kullanılması ve $\alpha \neq 0$ durumunda t istatistiği bir t -dağılımına sahip olmayacaktır. Yani, burada tabaka etkisi olmasından dolayı bu sonuç çıkar. Gerçekte, varyans daha küçük olduğundan bunun tutucu bir analiz olmasına yol açar. Dođru analiz tedavi etkisinin varyansını doğru tahmin eden iki yönlü bir ANOVA'da tabaka etkisini dikkate alır.

Kıssadan hisse: Genel olarak tabakalı tasarımla bloklama yapıldı ise analizde tabaka etkisi de dikkate alınmalıdır.

Potansiyel bloklama dezavantajları:

Birçok tabakayla bloklamanın dengeli etkisine yanlışılla müdahale edilebilir. Örneğin, her biri iki düzeyli, 10 prognostik faktörlü 1024 tabaka varsa! Genellikle, klinik denemenin çapına göre az tabaka kullanılır.