



T.C.  
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

META ANALİZİ YÖNTEMLERİ: ARAŞTIRMA SONUÇLARINDAKİ  
YANLILIK VE HATALARIN ÖNLENMESİ VE BİR UYGULAMA

AYCAN GÖKBUDAK

DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK

İSTANBUL

2018

## ONAY SAYFASI

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalında Aycan GÖKBUDAK tarafından hazırlanan “Meta Analizi Yöntemleri Araştırma Sonuçlarındaki Yanlılık ve Hataların Önlenmesi ve Bir Uygulama” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03.08.2018

*Me*

Jüri Üyesi;  
(Danışman) Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK Biruni Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi  
Bölümü

*M. Yusuf Çelik*

Jüri Üyesi; Prof. Dr. Fatma ÇELİK Biruni Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü

*Fatma Çelik*

Jüri Üyesi; Prof. Dr. Handan ANKARALI İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Bilişimi Bölümü

*Handan Ankarali*

Tez hakkında alınan jüri kararı, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

*L. Şenturan*

Doç. Dr. Leman ŞENTURAN  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## **I. BEYAN**

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Aycan GÖKBUDAK



## II. TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, bana çalışmamın her aşamasında her adımında deneyim ve bilgileri ile yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK'e destekleri için hep yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.



### III. İÇİNDEKİLER

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| I. BEYAN .....                                             | iii  |
| II. TEŞEKKÜR .....                                         | iv   |
| III. İÇİNDEKİLER.....                                      | v    |
| IV. TABLO LİSTESİ.....                                     | viii |
| V. ŞEKİL LİSTESİ .....                                     | ix   |
| 1. ÖZET.....                                               | 1    |
| 2. ABSTRACT .....                                          | 3    |
| 3. GİRİŞ .....                                             | 5    |
| 2. META ANALİZ .....                                       | 7    |
| 2.1. Meta Analizi Nedir?.....                              | 7    |
| 2.2. Meta Analizinin Tarihçesi.....                        | 8    |
| 2.3. Meta Analizini Tercih Etme Sebepleri.....             | 9    |
| 2.4. Meta Analizinin Amaçları.....                         | 9    |
| 2.5. Meta Analizi Yöntemleri .....                         | 10   |
| 2.5.1. Niteliksel meta analizi .....                       | 10   |
| 2.5.2. Niceliksel Meta Analizi .....                       | 11   |
| 2.6. Meta analizinin aşamaları .....                       | 12   |
| 2.7. Meta Analizinin Avantajları ve Dezavantajları .....   | 13   |
| 2.8. Meta Analizi Uygularken Dikkat Edilecek Konular ..... | 15   |
| 2.9. Meta Analizinde Kullanılan Kavramlar .....            | 16   |
| 2.9.1. Etki ölçütünün seçimi .....                         | 16   |
| 2.9.1.1. Rasgele kontrollü denemeler .....                 | 16   |
| 2.9.1.2. Kohort çalışmaları .....                          | 16   |
| 2.9.1.3. Vaka-kontrol çalışmaları .....                    | 16   |
| 2.9.2. Karşılaştırmalı olmayan ikili sonuçlar.....         | 17   |
| 2.9.2.1. Odds oranı (oranların oranı).....                 | 17   |
| 2.9.3. Karşılaştırmalı ikili sonuçlar .....                | 17   |
| 2.9.3.1. Odds oranı (oranların oranı).....                 | 17   |
| 2.9.3.2. Relatif risk (risk oranı / risk hızı) .....       | 18   |
| 2.9.3.3. Risk farkı .....                                  | 19   |
| 3. META ANALİZİNDE İSTATİSTİKSEL MODEL SEÇİMİ.....         | 20   |
| 3.1. Sabit Etki Modeli (fixed effect model) .....          | 20   |

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2. Rastgele Etki Modeli (random effect model).....                                                                            | 21        |
| <b>4. META-ANALİTİK YÖNTEMLER.....</b>                                                                                          | <b>23</b> |
| 4.1. Mantel-Haenszel Yöntemi .....                                                                                              | 23        |
| 4.2. Peto Yöntemi .....                                                                                                         | 23        |
| 4.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem .....                                                                                         | 25        |
| 4.4. İkili Veri Kümesine Dayanan Odds Oranının Özetlenmesi Dersimonian-Laird Yöntemi .....                                      | 26        |
| <b>5. META ANALİZİNDE YAPILAN FARKLI ÇALIŞMALARIN BULGULARININ BİRLEŞTİRİLMESİ İÇİN KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....</b> | <b>28</b> |
| 5.1. Olasılıkların Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler .....                                                                | 28        |
| 5.1.1. Tippet yöntemi (minimum p yöntemi) .....                                                                                 | 28        |
| 5.1.2. Wilkinson yöntemi .....                                                                                                  | 28        |
| 5.1.3. $p_i$ 'lerin ortalamasına dayanan yöntem .....                                                                           | 29        |
| 5.1.4. Stouffer yöntemi .....                                                                                                   | 29        |
| 5.1.5. Fisher yöntemi .....                                                                                                     | 29        |
| 5.1.6. Logit yöntemi .....                                                                                                      | 30        |
| 5.2. Etki Büyüklükleri ve Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesi .....                                                            | 30        |
| 5.2.1. Etki büyüklüğü kavramı .....                                                                                             | 30        |
| 5.3. Meta Analizinde Homojenlik Testleri.....                                                                                   | 31        |
| 5.4. Model ve Test İstatistikleri .....                                                                                         | 32        |
| 5.4.1. ANOVA F testi .....                                                                                                      | 32        |
| 5.4.2. Cochran testi .....                                                                                                      | 33        |
| 5.4.3. Welch testi .....                                                                                                        | 33        |
| 5.4.4. Brown Forsythe (BF) testi .....                                                                                          | 34        |
| 5.5.5. Mehrotra (düzeltilmiş brown-forsythe) testi.....                                                                         | 34        |
| 5.5.6. Yaklaşık ANOVA F testi.....                                                                                              | 35        |
| 5.5.7. Düzeltilmiş Welch Testi .....                                                                                            | 35        |
| 5.6. Meta Analizinde Karşılaşılan Sorunlar .....                                                                                | 36        |
| 5.6.1. Meta analizinde yanlılık .....                                                                                           | 36        |
| 5.6.1.1. Begg yöntemi .....                                                                                                     | 37        |
| 5.6.1.2. Egger yöntemi .....                                                                                                    | 38        |
| 5.6.1.3. Trim fill yöntemi .....                                                                                                | 38        |
| 5.7. Meta Analizinde Heterojenlik.....                                                                                          | 39        |
| 5.8. Duyarlılık Analizi .....                                                                                                   | 40        |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6. SİYAH ÇAY VE AKCİĞER KANSERİ İLİŞKİSİ .....</b>  | <b>41</b> |
| 6.1. Siyah Çay ve Akciğer Kanseri İlişkisi .....       | 41        |
| 6.1.1. Akciğer kanseri.....                            | 42        |
| 6.1.2. Siyah çay .....                                 | 42        |
| <b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                       | <b>48</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR .....</b>                              | <b>49</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>                                   | <b>55</b> |
| Ek 1. Comprehensive meta analysis Paket Programı ..... | 55        |
| Ek 2. PRISMA Rehberi .....                             | 57        |
| Ek 3. Akış Diyagramı .....                             | 59        |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                | <b>60</b> |



#### IV. TABLO LİSTESİ

| Tablo No | Şeklin İsmi                                                                                         | Sayfa No |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tablo 1: | Etki Ölçeğine ve Model Varsayımına Göre Meta-Analizinde Kullanılabilen Yöntemler .....              | 22       |
| Tablo 2: | Meta Analizinde Kullanılacak Veriler .....                                                          | 43       |
| Tablo 3: | Sabit Etkili Modelin ve Rastgele Etkili Modelin Alt Sınırlarının ve Üst Sınırlarının Sonuçları..... | 44       |
| Tablo 4: | Z Testi Sonuçları.....                                                                              | 44       |
| Tablo 5: | Heterojenlik Testi Sonuçları .....                                                                  | 44       |
| Tablo 6: | Uygulamanın Heterojenlik Testi Sonuçları .....                                                      | 46       |
| Tablo 7: | Uygulamanın Yanlılık Testi Sonuçları .....                                                          | 47       |



## V. ŞEKİL LİSTESİ

| Şekil No | Şeklin İsmi                                                                               | Sayfa No |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 1: | Siyah ayın akciğer kanserine etkisine ilişkin 10 çalışmanın Meta Analizi sonuçları ..... | 45       |
| Şekil 2: | Siyah ayın akciğer kanserine etkisine ilişkin 10 çalışmanın risk oranı sonuçları.....    | 45       |
| Şekil 3: | Siyah ayın akciğer kanserine etkisine ilişkin 9 çalışmanın etki büyüklüğü sonuçları..... | 46       |

## 1. ÖZET

Meta analizi, bir konuyla ilgili yapılmış olan tüm çalışmaların birleştirilmesi yöntemidir. Literatürlerde meta analizi yöntemi araştırıldığında en iyi kanıt sağlayan istatistiki değerlendirme olduğu görülür. Meta analizi son yıllarda yayınlanan araştırma sonuçlarını birleştirdiği için diğer birleştirici kanıt sağlayan yöntemlerden güçlü ve duyarlı sonuçlar elde eder. Bu durum araştırmacının konuyla ilgili daha gerçekçi ve daha genellenebilir sonuç elde etmesini sağlar. Bu nedenledir ki meta analizi yapmadan önce derlenmek istenen konuya ilişkin detaylı ve eksiksiz bir literatür taramasının yapılması gerekmektedir.

Meta analizi yöntemi uygularken, araştırmacıya gerekli olan aynı konu üzerinde çalışılmış araştırmalarda ortak parametrelerin olmasıdır. Literatür taraması yaparken bu konuya dikkat edilmesi meta analizinin daha doğru tahminlere ulaşmasını sağlar.

Bu çalışmada biyoistatistiği kapsama alanı içinde ki araştırmalardan yola çıkılarak meta analizinin heterojenlik ve yanlılık durumunda nasıl kullanılması gerektiği konusu vurgulanmıştır. Bu önemli ayrıntı istatistik alanında iyi bilinmesine rağmen, sağlıkta yeterli düzeyde irdelenmemiştir.

Çalışmamıza örnek oluşturan araştırmada son 10 yıl içerisinde siyah çayın akciğer kanserine olan etkisi üzerine yayınlanan on ayrı çalışma sonuçları incelenerek dizayn edilmiştir. Yayınlanmış araştırmalarda ortak olarak Relatif Risk (RR) oranları dikkate alınarak Comprehensive Meta Analysis V<sub>3.0</sub> paket programında analiz edilmiştir. Meta analizi yöntemiyle incelenmiş araştırmaların ortak sonuçlarının birleştirilmesi ve sonucunda bu sonuçların bir takım genellenebilir ve yansız sonuçlarına ulaştırmıştır. Yapılan test sonucunda çalışmaya alınan araştırmaların heterojen olduğu belirlenmiştir. Bu durumdaki çalışmalara uygulanan model “Rastgele Etki Modeli”dir. Yaptığımız çalışmada “Funnel Plot” grafiği asimetric bulunmuştur. Bu nedenden dolayı, asimetric çıkan “Funnel Plot” yayın yanlılığının olduğunu göstermiştir. “Funnel Plot” un asimetricliğini değerlendirmek üzere istatistiksel tahminlerden Begg Yöntemi uygulanmış olup, işlem sonucunda yanlılığın olmadığı görülmüştür. Çalışmada heterojenlik ve yanlılık gibi sonuçlar için gerekli bilgiler verilmiştir. Meta analizi ile elde edilen ortak sonuç; siyah çay

tüketiminin akciğer kanseri üzerindeki etkilerinin olumlu olduğu yönündedir (RR= 0.836; p=0.024).

**Anahtar Kelimeler:** Meta Analizi, Comprehensive Meta Analysis (CMA), Çay Tüketimi ve Akciğer Kanseri



## 2. ABSTRACT

Meta-analysis is a method of combining all the studies have been done in the same subject. In the literature, it has been seen that the meta-analysis method is the best statistical evaluation that provides best evidence. Because Meta Analysis combines the results of research published in recent years, it yields stronger and more sensitive results than other methods which are providing evidence. This allows the investigator to obtain a more realistic and more generalized result for the subject. For this reason, before conducting a meta-analysis, it is necessary to perform a detailed and thorough literature search of the subject to be compiled.

When applying the method of meta-analysis, there are common parameters in the researches that are studied on the same subject that is necessary for the researcher. Paying attention to this issue when searching for literature allows meta-analysis to reach more accurate estimates.

In current study, it is emphasized how the meta-analysis should be used in the case of heterogeneity and biases by going from the researches within the scope of biostatistics. Although this important detail is well known in the field of statistics, it has not been adequately examined in health sciences.

In current study, ten different studies on the effect of black tea on lung cancer have been designed and examined for the last 10 years by using Meta Analysis. Comprehensive Meta Analysis V3.0 package program was used. Relative Risk (RR) ratios in published research have been taken into account.

By combining the common results of the investigations have been combined by the method of meta-analysis and as the result these outcomes have brought some general and unbiased results. It has been determined that the studies are heterogeneous by the result of the test. In this case, the model applied to the studies has to be "Random Effect Model. "Funnel Plot" graphic was found asymmetric in the study. For this reason, the asymmetrical "Funnel Plot" showed that it has publication bias. To evaluate the asymmetry of the "Funnel Plot", the "Begg Method" was applied. According to the result of the Begg Test, the results have not publication bias. In the current study, the result of this test has been taken into consideration. In the study, for the subjects such as heterogeneity and bias were presented.

The common result of Meta Analysis in current study is; the effect of black tea consumption on lung cancer has been found significantly positive ( $RR = 0.836$ ;  $p = 0.024$ ).

**Key words:** Meta Analysis, Comprehensive Meta Analysis (CMA), Tea Consumption and Lung Cancer



### 3. GİRİŞ

Meta analizinin son yıllarda en iyi kanıt sağlayan yöntem olduğu düşüncesi nedeniyle değişik konulardaki çelişkileri ortadan kaldırmak amacıyla sıklıkla kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Kanıta dayalı tıp düşüncesinin oluşması, duruma uygun yöntemlerin gelişmesine neden olmuştur. Doğal olarak çalışmalarında yanlışlık ve hata istemeyen sağlık alanı araştırmacıları en iyi kanıt sağlayan yöntemleri tercih etmektedir. Meta analizi sağlık alanında kanıt oluşturmada en önemli rolü yerine getiren bir yöntemdir. Diğer tüm araştırma yöntemleriyle karşılaştırıldığında kanıt oluşturma açısından en iyi kanıt sağlayan çalışmalar piramidinin en üstündedir.

Meta analizi uzun yıllar araştırmacıların aynı konuda yapmış oldukları araştırmaları birleştirdiğinden; araştırmalardaki çelişkileri ortadan kaldıran, güçlü bir sonuç elde eden ve nihayi geçerli bir sonuç oluşturmaya açısından çok güçlü bir yöntemdir.

Her ne kadar araştırmaları sistematik olarak birleştiriyor olsa da birleştirdiği istatistikler araştırmacıların verilerini yansıttığından araştırmacıların tüm verileri analiz edilmiş olur. Bu nedenle orijinal bir görüş sağlar ve ortaya koyduğu yayın da orijinal bir yayın olmuş olur.

Meta analizi birbirinden farklı istatistiksel kombinasyonların kullanılabilmesine olanak sağladığı için farklı parametreleri seçme imkanı sunmaktadır. Bazı araştırmalarda ortalama ve standart sapma değerlerini birleştirme imkanı sunarken, bazı araştırmalarda da odd ratio, Relative Risk (RR) ve çapraz tablo sonuçlarını birleştirme imkanı sunar. Bütün istatistiksel yöntemlerde olduğu gibi meta analizi de belirli varsayımlar setine dayanır. Meta analizinde birleştirilen araştırmaların etkinliği ve güvenilirliği hakkında geçerli sonuçlar çıkartmak ve iyi karar vermeyi kolaylaştırmak için araştırmacı bu varsayımları yerine getirmelidir.

Son yıllarda yapılan araştırmalardaki en büyük sorun ve yanlışlıkların başında varsayımların yerine getirilmemiş olması gelmektedir. Bu nedenle Meta Analizinde doğru sonuç elde etmek için varsayımların yerine getirilmesi gerekmektedir.

*Meta analizinin en önemli varsayımları:*

1. Kanıta dayalı tablonun yeterliliği,

2. Birleştirilen çalışmaların benzerliğinin sağlanmış olması,
3. Seçilen çalışmalarda yanlılığın olmaması.

Seçilen araştırmalarda makalenin içsel olarak yansızlığının olup olmadığına dikkat edilmesi, yansız olduğuna kanıt getirdikten sonra seçilmesi önemli bir konudur. Dışsal bir varsayım olarak kanıtın yeterliliği ilgili çalışmaların kalitesine ve bunların tam olarak yayınlanmış olup olmadığına bağlıdır.

Çalışmalarda ki verilerin rasgeleliğine, hangi yöntemlerin kullanıldığına (güçlülüğe) bakılması gerekir. Cohran testi ile çalışmaların kalitesine bakıldığı yaygın olarak bilinmektedir. Nitekim bazı çalışmalar yanlılık riski taşıyorsa duyarlılık analizi yapılması gerekir. Bu çalışmada meta analizi yöntemi gözden geçirilirken yanlış kullanımı, gücü, yanlılığı gerçekleştirecek koşulların neler olduğunu belirlenmektedir. Bu nedenle araştırmacının daha güçlü sonuçlar elde etmesi açısından

Popülasyon etki büyüklüğüne ilişkin daha güçlü ve kesin tahmin yapma olanağı sağlaması ve bireysel çalışmalardaki tutarsızlıkların giderilmesine olanak tanınması bu yöntemi daha da önemli hale getirmiştir.

Meta analizinin tercih edilmesindeki en büyük etkenlerden birisi de daha hızlı, kolay ve başka bir yönteme ihtiyaç duyulmadan uygulanabilmesidir.

Yapılan bu çalışmada amacımız meta analizin de yapılan hataların nasıl önlenebileceği ve bazı durumların göz ardı edilmesi halinde yapılacak olan genel tahminlerin yanlı olabileceği durum hakkında bilgi vermektir.

Çalışmamızın ilk kısmında meta analizinin tanımı, tarihçesi ve kullanımına yönelik genel bilgiler verildi. Sonrasında meta analizinin uygulanma aşamaları geçip, model seçimi ve kullanılan diğer yöntemler, heterojenlik, yanlılık ve duyarlılık analizleri ele alınmıştır.

İkinci kısım da ise uygulama konusu ele alınmıştır. Siyah çay ile akciğer kanseri arasındaki ilişki meta analizinde incelenmiştir.

Son kısım da ise yaptığımız uygulama sonucu bulgularımızın yorumlarının yapılmış olup, programda meta analizinin uygulama aşamaları ve çıkan sonuçları gösterilmiştir.

## 2. META ANALİZ

### 2.1. Meta Analizi Nedir?

Meta analizi, belirli bir konu üzerinde farklı zaman ve farklı merkezlerde yapılmış olan, birbirinden bağımsız, birden fazla çalışmanın sonuçlarını birleştirmek, daha güvenilir ve daha doğru sonuçlar elde etmek amacıyla araştırma bulgularında istatistiksel analiz yapma yöntemidir (Akgöz vd, 2004; Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Meta analizi genel olarak farklı şekilde yapılmış çalışmalara ait etki büyüklüklerinin (korelasyon katsayıları veya p değerleri gibi) niceliklerin sonuç istatistiklerinin karakteristik bir analizi olarak da tanımlanabilmektedir (Hedges ve Olkin, 1985; Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Meta analizinde, araştırılan konu hakkındaki istatistiksel anlamlılığı artırmak ve sonuçlar arasında herhangi bir tutarsızlık varsa bunu ortaya çıkarmak nedeni ile araştırmak, etki büyüklüğünün ölçümünü ve parametre tahminlerini güven aralıkları ile birlikte belirlemek istenilen bir durumdur (Akçıl,1995; Çağatay,1994; Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Meta analizine dahil edilen çalışmalara ait sonuç istatistiklerinin bulunduğu tabloların yardımıyla kaç çalışmanın bu analize dahil edildiğini, kaç p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını görebiliriz (Hedges ve Olkin, 1985; Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Sonuç olarak istatistik değerlerinin elde edildiği çalışmalarda, örneklem hacmi ve etki büyüklüğü, aynı oranı ölçen farklı ölçüm aletlerinin hassasiyeti, sistemli sapmaya, deney tasarımı veya örnekleme planı, kişiden kaynaklanan deneysel etkiler, raporlanmamış anlamlı olmayan sonuçların gidişatına göre farklılık gösterebilmektedir (Akçıl,1995; Egger vd., 1997; Jenicek, 1989; Yach, 1990; Blettner vd., 1999; Normand, 1999; Çağatay,1994; Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Meta analizinde araştırmanın yapıldığı kaynakları sadece yayınlanmış literatürü değil, aynı zamanda yayınlanmamış literatürü ve tamamlanmamış araştırma raporlarını da içeriyor olması gerekmektedir (Normand, 1999; Çarkungöz ve Ediz, 2009).



## 2.2. Meta Analizinin Tarihçesi

Meta analizinin ilk ortaya çıkışı 1904'lü yıllarda Sosyal Bilimlerde olduğu görülmektedir (Akçıl ve Karaağaoğlu, 2000). İlk olarak Karl Pearson 1904 yılında tifo ateşi için aşılamanın etkileri ile ilgili bir çalışma olmuştur (Hedges, 1992; Çarkungöz ve Ediz, 2009). Pearson, yaptığı çalışmasında aşılanan ve aşılanmayan bireylerin örnekleme için enfeksiyon hızını gösteren 2x2 lik tablolardan oluşan beş veri kümesinden yararlanmış, aşılama ve enfeksiyon arasında ilişkinin ölçüsü olarak her bir tablodan elde edilen korelasyonları hesaplamıştır ve daha sonra ilişkinin değerini özetlemek için korelasyonların ortalamasını hesaplamış, çıkan değeri tedavinin etki büyüklüğünün göstergesi olarak kullanmıştır (Çarkungöz ve Ediz, 2009). Bulduğu bu değeri çiçek aşısı için tipik etki büyüklüğü ile karşılaştırmış ve tifo ateşi için aşılamanın etkili olmadığını sonucuna varmıştır (Hedges, 1992; Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Meta analizi, 1930'lu yıllardan itibaren üzerinde ciddi olarak çalışılan bir yöntem olmaya başlamıştır (Akçıl ve Karaağaoğlu, 2000). 1931'de L.H.C. Tippet, 1933'de Pearson birbirinden bağımsız şekilde yapılan çalışmaların tümünde verilen p değerini kullanmayı önermiştir (Balcı ve Baydemir, 2015). 1932'de R.A. Fisher, farklı yapılmış denemelerden elde edilen tüm olasılık sonuçlarını (p değerlerini) birleştiren bir yöntem geliştirmiştir (Çarkungöz ve Ediz, 2009). 1937'den 1950'ye kadar William tarafından yapılan makalelerde, sonuçların birleştirilmesi için değişik yöntemler hakkında tartışılmıştır (Olkin, 1996; Çarkungöz ve Ediz, 2009). Cochran tarafından 1954'te parametre değişkenlerini tahmin etmek için farklı yer, zaman ve bölgelerde, merkezlerde uygulanmış araştırmalar uygun bir biçimde bir araya getirilerek ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirmişlerdir (Elwood, 2003; Çarkungöz ve Ediz, 2009). 1970'lerde ilgi daha da büyümüş Davranış ve Sosyal Bilim Alanlarında ve özellikle Sağlık Alanında ilk uygulamaları görülmüştür (Akçıl ve Karaağaoğlu, 2000). Genel sonuçlar elde etmek amacıyla istatistiksel analizlerin sonuçlarının analizi olarak, G.V. Glass 1976'da bu tür araştırmalara ilk olarak "Meta-Analizi" adını vermiştir.

1980 yılında meta analizi yöntemi ilk kez epidemiyolojik ve klinik tıp alanında uygulamıştır (Akgöz vd, 2004). 1980'lerde Oxford'da Peto ve arkadaşlarının yoğun çalışmalarının sayesinde gelişmeye başlamıştır (Akgöz vd, 2004). 1981'de G.V. Glass, 1982 yılında J.E.Hunter, F.L.Schmidt ve G.B.Jackson

Meta Analizi yöntemlerini içeren kitaplarını yayınlamışlardır (Akçıl ve Karaağaoğlu, 2000). 1985'te Olkin ile 1994'te Petitti, meta analizinin istatistiksel yöntemlerini, 1987'de Greenland deneysel olamayan çalışmaların meta analizi için istatistiksel yöntemlerini detaylı bir şekilde tanımlamışlardır (Akgöz vd, 2004).

### **2.3. Meta Analizini Tercih Etme Sebepleri**

- Meta analizi ile araştırmacılar araştırdıkları konuyla ilgili en düşük varyanslı, güvenilir ve geçerli parametreleri tahmin etmektedir.
- Meta analizi farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında tutarsızlık varsa bunu ortadan kaldırmak konusunda yardımcı olmaktadır.
- Meta analizi örneklem büyüklüğünü arttırarak, parametre tahminlerinin kesinliğini ve gücünü dolayısıyla tahminlerdeki hata yapma olasılığını azaltmak için yapılır.
- Çalışmalar arasında heterojenlik varsa bunu engellemek için yapılır.
- Araştırmacıdan dolayı meydana gelmiş yanlılığın önüne geçebilmek için yapılır.
- Çalışmanın başında akla gelmeyen sorulara çözüm bulmak için yapılır.

### **2.4. Meta Analizinin Amaçları**

- Bireysel çalışmaların başında düşünülmeyen ancak etkisi olduğu varsayılan farklı alt gruplarda tedavinin etkinliğini ve değişimini gözlemlemek (Akçıl ve Karaağaoğlu, 2000).,
- Belirli bir konu üzerinde yapılmış, birbirinden farklı birden fazla çalışmanın sonuçları birbirine denk düşmediği zaman belirsizlikler hakkında karar vermek (Akgöz vd, 2004).,
- Sonuçları maliyet-yarar dengesini bozmadan tahmin etmek,
- Elde edilen bulgulardan yola çıkarak ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları meydana getirebilmek (Çarkungöz ve Ediz, 2009).,
- Örneklem büyüklüğünü arttırmak koşuluyla istatistiksel anlamlılığı arttırmak (Akgöz vd, 2004).,

- Çalışmalar arası heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak (Çarkungöz ve Ediz, 2009).,
- Küçük örneklerle yapılmış çalışmaları birleştirerek toplam örneklem hacmini artırarak parametre tahmininin netliğini ve gücünü artırmak (Çarkungöz ve Ediz, 2009).,
- Çalışmanın başında akla gelmeyen sorulara cevap bulmak (Akgöz vd, 2004).,
- Etki büyüklüğünü belirlemek ve tahminlerini geliştirmek (Akgöz vd, 2004).,
- İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak olan kararlara yardımcı olabilmek (Çarkungöz ve Ediz, 2009).

## **2.5. Meta Analizi Yöntemleri**

Epidemiyolojik ve/veya klinik tıpta herhangi bir soruna ilişkin meta analizi yapmaya karar verildikten sonra o konuyla ilgili literatür araştırması yapılır, red ve kabul kriterleri belirlenir sonrasında uzmanlar tarafından ortak bir karara varılarak veri toplanır. Bu adımlardan sonra ilgilenilen konuya yönelik niceliksel bir meta analizi yöntemine geçmeden önce ara adım olarak geçen çalışmaları niteliksel olarak incelemektir ve bu incelemeden sonra uygun görülen çalışmalara niceliksel meta analizi yöntemlerinden biri uygulanabilir. (Akgil, 1995; Normand, 1999; Hunter ve Schmidt, 1990; Egger ve Smith, 1998; Brown, 1991; Akçil ve Karaağaoğlu, 2000).

### **2.5.1. Niteliksel meta analizi**

Niteliksel meta analizinde, çalışmaların her birinin niteliksel olarak değerlendirilebilmesi için bazı önemli özellikleri taşıması gerekmektedir.

Bu özellikler,

- Araştırılan konu ile ilgili bulguların araştırma kriterlerine uygun şekilde bulunması,
- Analiz sonrasında meydana gelen sonuçlar arasında tutarsızlık olmaması,
- Niteliksel bir sınıflama sisteminin geliştirilmesi, çalışmanın iyi veya zayıf yönlerini ortaya çıkarabilecek kriterlerin belirlenmesiyle başlar. Bu

kriterler ise bir grup uzman tarafından üzerinde çalışmaları sonucunda ortaya çıkarılmaktadır (Petitti, 1994; Akçil ve Karaağaoğlu, 2000; Küçükönder ve Efe, 2014).

Nitelikli olmadığı düşünülen çalışmalar geçerli ve güvenilir olmayan sonuçlar ortaya çıkarabileceği için bu tür çalışmaların meta analizine dahil edilmesi de bizi doğru olmayan geçersiz sonuçlara götürecektir. Örneğin, bir kanser vaka-kontrol çalışmasında kanserli olduğu kesin olarak bilinmeyen/ onaylanmayan şüpheli hastaların çalışmaya dahil edilmesi de hastalık ile etken ilişkisinin yanlış tahminin yapılmasına neden olacaktır. Bu tür hatalı örneklem seçiminin yapıldığı çalışmaların sonuçlarının meta analizini doğrudan etkilediği görülmektedir (Jenicek, 1989; Yach, 1990; Akçil ve Karaağaoğlu, 2000).

### **2.5.2. Niceliksel Meta Analizi**

Farklı zamanlarda ve farklı koşullarda aynı konu üzerinde yapılmış olan araştırma sonuçlarını bir araya getirerek parametre tahmini yapılmaktadır. Bu aşamada hedeflenen; araştırmaların sunum biçimlerine ve bulgu tiplerine bağlı olarak farklı istatistiksel sonuçları birleştirme yöntemleri geliştirmektir (Akçil ve Karaağaoğlu, 2000).

Meta analizinde kullanılacak olan farklı istatistiksel yöntemleri sıralayacak olursak (Normand, 1999; Lau vb., 1997; Boissel vb., 1989; Hunter vb., 1990; Wolf, 1986; Moses ve Shapiro, 1993; Hasselblad ve Hedges, 1995; Petitti, 1994; Akçil ve Karaağaoğlu, 2000);

#### **1. Olasılık (p) değerlerinin birleştirilmesi (1932)**

- Fisher Testi
- Winer Testi
- Stouffer Testi

#### **2. Test istatistiklerinin birleştirilmesi (1932)**

- t ve Z istatistiklerinin birleştirilmesi yöntemi

A. İkili (Binary) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi (İki grupta gözlenen olasılıkların karşılaştırılmasına dayalı parametreler; Odds oranı, risk oranı, göreceli risk, oran farkı gibi)

➤ Mantel-Haenszel Yöntemi (1959)

➤ Peto Yöntemi

B. Sürekli değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi (deneysel çalışmaların etki genişliklerinin (effect sizes) birleştirilmesi)

➤ Glass & Hedges Yöntemi (1981)

➤ Hunter & Schmidt Yöntemi (1982)

➤ DerSimonian & Laird Yöntemi (1986)

3. Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi

➤ Pearson Yöntemi (1904)

➤ Hedges & Olkin Yöntemi (1981)

➤ Hunter & Schmidt Yöntemi (1982)

4. Tanı testi doğruluklarının birleştirilmesi

➤ Özet Nokta Kestirimi (Duyarlılık ve Seçicilik kestirimlerinin ayrı ayrı birleştirilmesi) (1993)

➤ Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi (Özet İKE) (1993)

➤ Düzeltilmiş Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi (1999)

➤ Etki İndekslerinin Birleştirilmesi (Etki İndekslerinin Meta Analizi) (1995).

## **2.6. Meta analizinin aşamaları**

- a) Araştırmada ilgilenilecek problemin ya da sorunun tanımlanması,
- b) Meta analizine alınacak olan klinik çalışmalar için kabul edilme şartlarının belirlenmesi ve analize uygun olup olmadıklarının test edilmesi,
- c) Kabul koşullarını sağlayan tüm çalışmaların birleştirilmesi,
- d) Çalışmalarda kullanılan yöntem ve sonuçlarının incelenmesi,
- e) Çalışmalardan elde edilen sonuçların genel bir düzen haline getirilmesi,
- f) İstatistiksel yöntemler uygulayarak özet/ genel sonuç elde edilmesi,
- g) Yapılan çalışmalar arasındaki varyasyonun değerlendirilmesi,

- h) Etki büyüklüğüne karar verilmesi (Balcı ve Baydemir, 2015),
- i) Çalışmanın uygun olup olmadığının test edilmesi
  - Duyarlılık analizi
  - Yayımlama yanlılığı
- j) Sonuçların tekrardan gözden geçirilmesi yorumlanması,
- k) Rapor haline getirilmesi ve yayımlanması (Çarkungöz ve Ediz, 2009).

#### 2.6.1. Meta Analizine Alınacak Çalışmaların Ekleme ve Çıkarma Kriterleri

1. Yayımlı dili (sadece İngilizce, sadece türkçe)
2. Araştırma türü/ deseni (sadece nicel çalışmalar)
3. Ayırt edici özellikler
4. Anahtar kelimeler
5. Kültürel kısıtlamalar (belirli bölgede yapılmış olması)
6. Yayımlı türü (sadece tezler veya sadece makaleler)

*Bu ekleme/çıkarma kriterlerini araştırmacı kendi alanına göre çoğaltabilir.*

#### 2.7. Meta Analizinin Avantajları ve Dezavantajları

- Araştırmacıların literatür taraması esnasında harcadıkları zaman ve enerji konusunda oldukça yarar sağlamaktadır (Balcı ve Baydemir, 2015).
- Meta analizi uygulanırken araştırmacıların ilgilenilen problemi ve problemin nasıl çözüldüğüne ilişkin kullanılacak modelleri daha iyi anlamalarına olanak tanır (Balcı ve Baydemir, 2015).
- Bireysel çalışmaları birleştiren bir yöntem olması, daha büyük örneklemle çalışma imkanı sağlamakta ve bu nedenle popülasyon etki büyüklüğüne ilişkin daha güçlü ve kesin tahminler yapmayı sağlamaktadır. Bunun sonucunda da, birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirilen çalışmalarda verilen sonuçlardaki tutarsızlıklar giderilerek araştırma için genel bir sonuç elde edilebilmektedir (Balcı ve Baydemir, 2015).

Abramson (1994), belirli bir konuda yapılmış, birbirinden farklı, birden fazla araştırmanın bulgularını birleştirmenin avantajlarını şu şekilde belirtmiştir (Akgöz vd, 2004).

- Bireysel çalışmalar benzer bulgulara sahip ise, elde edilmiş sonuçların geçerliliği kuvvetlenecektir.
- Bireysel çalışmaların istatistiksel açıdan önemli sonuçlara ulaşması için çok küçük örnekleme sahip olabilir, bu durumda meta analizi yapılan çalışmaların bulgularını birleştirerek bunu en iyi şekilde çözebilir.
- Eğer bireysel çalışmalar farklı bulgulara sahip ise, bu farklılıklar için nedenleri araştırmak yeni hipotezlerin oluşmasına veya yeni bilgilere ulaştırabilir.
- Eğer bireysel çalışmalar benzer bulgulara sahip ise, onları birleştirmek için çalışılan diğer ilişkilerin gücünü veya bir dış etkenin etkisini daha iyi tahmin etmeye olanak sağlar.
- Farklı çalışmalarda uygulanmış çeşitli dış etkenlerin etkilerini karşılaştırmak mümkün olabilir.
- Farklı çalışmalarda uygulanmış bir dış etkenin çeşitli sebeplerden dolayı oluşan etkileri karşılaştırmak mümkün olabilir.
- Yukarda bahsedilen yararlarına rağmen bazı konularda meta analizine yönelik olumsuz eleştirilerde söz konusu olmuştur. Bunlardan en önemlileri (Balcı ve Baydemir, 2015).:
- Sentezlenen çalışmalar ölçüm teknikleri, katılımcı profili ve değişken tanımı açısından farklılık gösterebileceğinden, bu tür çalışmalardan elde edilen sonuçları birleştirerek genel bir sonuca varmanın anlamlı olmadığıdır.
- Yayınlanan çalışmalara bakıldığında çoğunlukla istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların elde edildiği görülmekte ve bu durum meta analizinde yanlış tahmin yapılmasına neden olmaktadır.
- Aynı çalışmadan çıkmış birçok yayın bulunması yanlışlığa neden olarak meta analizinin güvenilirliğini zedelemektedir.

- İyi tasarlanmış çalışmalarla zayıf tasarlanmış çalışmaların birleştirilmesi de meta analizine yönelik olumsuz eleştiriler arasında yer almaktadır.

## 2.8. Meta Analizi Uygularken Dikkat Edilecek Konular

Klinik çalışmalarda meta analizini gerçekleştirmek, organize etmek ve yürütmek kolay bir iş olmamakla birlikte sonuçların genellenebilir düzeyde olması nedeniyle dikkat çekmektedir. Meta analizinde yapılan birleştirmeler, bazı kararlar, kişisel yargı ve uzmanlık gerektirdiğinden bir kısım zorluklarla karşılaşılabilir.

Bunlardan bazıları şunlar olabilir;

- Grupların bazılarının küçük olması ve yanlış sonuçlar elde etmiş olmaları meta analizini negatif yönde etkilemektedir.
- Meta analizin de rastgele örneklemeden değil sırasıyla yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlarla yapılmalıdır.
- Meta analizinin beklediği sonuçlardan biri de hipotezi değerlendirmek için birden çok bağımsız kaynaktan elde edilen tüm kanıtları analize dahil etmekten geçer.
- Sayısı az olan kaynaklarla varolan tüm kanıtların belirlenmesi imkansızdır. Bu nedenle veri tabanlarının çoğunu taramak konuyla ilgili yayınları bulma zorunluluğu vardır.

Meta analizinde dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri de yayın yayınlılığıdır (Harrison, 2011; Dubben ve Beck-Bornholdt, 2005). Bu durum klinik çalışmalarda pozitif önemlilik etkilerinin bulunması ve bu durumların impact faktörü yüksek dergilerde yayınlanma eğiliminin yüksek olmasından kaynaklandığı için yayın yayınlılığı (publication bias) oluşmaktadır. Yayın yayınlılığı olan makalelerinde pozitif etki bulmalarından dolayı başkaları tarafından atıf edilme olasılığı yüksek olması yayınlılığı daha da artırmaktadır.



## **2.9. Meta Analizinde Kullanılan Kavramlar**

### **2.9.1. Etki ölçütünün seçimi**

İkili veri kümesine ilişkin en yaygın kullanılan üç ölçütten birincisi, iki olasılık değeri arasındaki farka dayanan “Risk Farkı”, ikincisi bu iki olasılığın oranından bulunan “Risk Oranı”, üçüncü ölçüt ise tedavi grubunun odds’unun kontrol grubunun odds’una oranlayarak bulunan “Odds Oranı”dır. Yorum yapmanın kolay olması nedeniyle en sık “Risk Farkı” kullanılmaktadır.

Vaka- kontrol çalışmalarında ise etki, çoğunlukla odds oranı ya da risk oranı ile tahmin edilir. Meta analizi çalışması yapan bir araştırmacının etki ölçütünün seçiminde çok fazla seçme şansı yoktur. Genellikle verilecek kararı çalışmalarda kullanılan ölçütler belirlemektedir (Petitti, 1994; Kurt ve Bülbül, 2009).

#### **2.9.1.1. Rasgele kontrollü denemeler**

Rasgele olarak seçilen ve yerleştirilen deneklere uygulanan çalışmaların karşılaştırılması amacıyla uygulanan bir çalışmadır. Bu tür çalışmalarda araştırmaya katılan kişiler kontrol veya tedavi grubuna rasgele yerleştirilirler ve çalışma sonuçlanana kadar kimse hangi gruba ait olduğunu bilmez (Kurt ve Bülbül, 2009).

#### **2.9.1.2. Kohort çalışmaları**

Risk faktörü taşıdığı düşünülen ve taşımadığını düşündüğümüz gruplarda hasta olan ve hasta olmayan şeklinde ya da başka bir ifadeyle hasta ve sağlıklı şeklinde bir sınıflama yapılırsa kohort çalışması elde edilmiş olur (Kurt, 2009). Örneğin, çay içen ile çay içmeyenlerden birer grup oluşturarak akciğer kanserine ilişkin sonuçlar elde etmek amacıyla belirli bir süre izlendikten sonra hangi grupta akciğer kanser vakası görüldüğüne bakıldığında kohort çalışması yapılmış olur.

#### **2.9.1.3. Vaka–kontrol çalışmaları**

Popülasyonda herhangi bir hastalığın ortaya çıkmasında çeşitli nedenlerin olup olmadığını belirlemek için hasta kişiler (vaka) ve bunlarla birlikte kontrol grubu (hasta olmayan) hikayelerini izleyerek ve bunları karşılaştırarak hastalığın ortaya çıkışı ve neden-sonuç ilişkilerini ortaya çıkaran araştırmalardır (Özdamar, 2013).

## 2.9.2. Karşılaştırmalı olmayan ikili sonuçlar

### 2.9.2.1. Odds oranı (oranların oranı)

Odds genellikle logaritma ölçeği üzerine uygulanır. Bunun sebebi ise, Odds Oranına göre güven sınırlarının simetrik olmasıdır. Böylece istatistik normal dağılış gösterir (Fleiss, 1994; Kurt ve Bülbül, 2009).

*Log* ölçeği basit olarak;

$$\text{Ln(odds)} = \frac{(\text{Etkene maruz kalan vakanın oddsu})}{(\text{Etkene maruz kalmayan kontrolün oddsu})}$$

ile verilir

*Ln(odds)* varyansı;

$$\text{Var}(\text{Ln(odds)}) = \frac{1}{(\text{Etkene maruz kalan vakanın})} + \frac{1}{(\text{Etkene maruz kalmayan kontrolün Oddsu})}$$

ile hesaplanabilir.

*Ln(odds)* için %95 güven aralığı;

$$\text{Ln(odds)} \pm 1.96 \times \sqrt{\text{Var}(\text{Ln(odds)})}$$

ile verilir.

*Ln(odds)* ölçeği güven aralığının üsteli alınarak, odds oranı için güven aralığı bulunur.

## 2.9.3. Karşılaştırmalı ikili sonuçlar

### 2.9.3.1. Odds oranı (oranların oranı)

Vaka-kontrol çalışmalarında kullanılmaktadır ve geriye dönük bir çalışmadır. Bu nedenle burada risk faktörünün ne olduğu bilinmemektedir. Sonuçtan nedene doğru bir yol izlenir. Sonucu belli olup, bu sonucun nedeni araştırılmaktadır. Bir vakanın etkene maruz kalma ihtimalinin, bir vakanın etkene maruz kalmama ihtimaline bölünmesiyle bulunur. Odds oranı, olma ihtimalinin, olmama ihtimaline oranı olarak tanımlanmaktadır (Akgül,2003; Kurt ve Bülbül, 2009).

Vakanın etkene maruz kalan oddsu;

$$\text{Odds} = \frac{\left( \frac{\text{Etkene Maruz Kalan Vakalar}}{\text{Bütün Vakalar}} \right)}{\left( \frac{\text{Etkene Maruz Kalmayan Vakalar}}{\text{Bütün Vakalar}} \right)}$$
$$= \frac{n_{11}}{n_{1+}} / \frac{n_{12}}{n_{1+}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

Benzer şekilde, kontrol grubu arasında etkene maruz kalma odds'u şöyle tahmin edilebilir;

$$\text{Odds} = \frac{\left( \frac{\text{Etkene Maruz Kalan Vakalar}}{\text{Bütün Vakalar}} \right)}{\left( \frac{\text{Etkene Maruz Kalmayan Vakalar}}{\text{Bütün Vakalar}} \right)}$$
$$= \frac{n_{21}}{n_{2+}} / \frac{n_{22}}{n_{2+}} = \frac{n_{21}}{n_{22}}$$

Vakanın etkene maruz kalma odds'unun, kontrollerin etkene maruz kalma odds'una bölünmesi odds oranı (Odds Ratio-OR) aşağıdaki gibi,

$$\text{OR} = \frac{\text{Etkene maruz kalan vakanın oddsu}}{\text{Etkene maruz kalan kontrolün oddsu}} = \frac{n_{11}}{n_{12}} / \frac{n_{21}}{n_{22}} = \frac{n_{11}.n_{22}}{n_{12}.n_{21}}$$

tahmin edilebilir.

$\ln(\text{OR})$ 'nin varyansı;

$$\text{Var } \ln(\text{OR}) = \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}$$

ile verilir.

Eğer tedavi kolundaki hücrelerden bir veya daha fazlası için  $n_{11}, n_{12}, n_{21}, n_{22} = 0$  ise, her bir hücre frekansına 0.5 eklenerek süreklilik düzeltmesi yapılır (Gart ve Zweifel, 1967; Kurt ve Bülbül, 2009).

$\ln(\text{OR})$  için %95 güven aralığı;

$$\ln(\text{OR}) \pm 1.96 \times \text{Var}(\ln(\text{OR}))$$

ile verilir.

$\ln(\text{OR})$  ölçeğinin güven sınırlarının üsteli alınarak  $\text{OR}$  için güven aralığı bulunur.

### 2.9.3.2. Relatif risk (risk oranı / risk hızı)

RR kohort çalışmalarda kullanılmaktadır. İleriye dönük bir çalışmadır. Nedenden sonuca doğru gidilir.  $\text{RR}$  tedavi grubunda vakanın ortaya çıkma

olasılığının ( $n_{11}/n_{1+}$ ), kontrol grubundaki vakanın ortaya çıkma olasılığına ( $n_{21}/n_{2+}$ ) bölünerek bulunmaktadır. İki farklı grubun risklerinin birbirine göreceli (nisbi) oranlarıdır (Kurt ve Bülbül, 2009).

$$RR = (n_{11}/n_{1+}) / (n_{21}/n_{2+})$$

$Ln(RR)$ 'nin varyansı;

$$Var \ln(RR) = \frac{1}{n_{11}} - \frac{1}{n_{1+}} + \frac{1}{n_{21}} - \frac{1}{n_{2+}}$$

ile verilir (Fleiss, 1993; Kurt ve Bülbül, 2009).

$Ln(RR)$  için %95 güven aralığı;

$$\ln(RR) \pm 1.96 \times \sqrt{Var(Ln(RR))}$$

$Ln(RR)$  ölçeği güven sınırlarının üsteli alınarak  $RR$  için güven aralığı bulunur.

### 2.9.3.3. Risk farkı

Risk Farkı (Risk Difference-RD) bir grubun riskinin diğer bir grubun riskinden çıkartılması sonucu elde edilmektedir. İki grupta ortaya çıkan vaka olasılıkları arasındaki farktır.

$$RD = [(n_{11}/n_{1+})] - [(n_{21}/n_{2+})]$$

$RD$  ölçüm varyansı;

$$Var(RD) = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}$$

ile verilir.

Burada  $p_1$  ve  $p_2$  tedavi ve kontrol grubunda gözlenmiş vaka oranlarıdır.  $p_1 = n_{11}/n_{1+}$  ve  $p_2 = n_{21}/n_{2+}$ ,  $n_{1+} = n_{11} + n_{12}$  ve  $n_{2+} = n_{21} + n_{22}$  ve  $RR = p_1/p_2$  dir.

Risk farkı pozitif veya negatif olabilir. Bu nedenle logaritma dönüşümü yapılmamaktadır.

$RD$  için %95 güven aralığı;

$$RD \pm 1.96 \times \sqrt{var RD}$$

ile verilir.

### 3. META ANALİZİNDE İSTATİSTİKSEL MODEL SEÇİMİ

Meta analizinde istatistiksel testlerin içerikleri ve yorumları farklılık göstermektedir.

Sonuçların birleştirilmesi için çalışmalardaki değişimin nedeni araştırılıp bulunur, hangi çalışmada hangi çözümün uygulanacağı belirlenir. Çalışmanın yapısına uygun olan modeller seçilir, bu modeller için uygulanabilecek istatistiksel yöntemler bir araya getirilir ve tekrardan meta analizi ile sonuçlar birleştirilmektedir (Yeniay ve Karasoy, 2013).

#### 3.1. Sabit Etki Modeli (fixed effect model)

Herhangi bir girişimin etkisi olduğu takdirde, bu etki, çalışmanın belirli özellikleri ile etkileşim göstermez ve çalışmadan çalışmaya sabit kalır.

Çalışma sonuçları arasındaki varyansın birbirleriyle etkileşim içinde olan verilerden kaynaklandığı varsayımına dayanmaktadır (Sutton vb., 2000; Çarkungöz ve Ediz, 2009). Varsayımın sağlanamadığı durumlarda ise verileri alt gruplara ayırarak tekrar meta analizi uygulanabilir ya da rastgele etki modeli kullanılabilir (Yeniay ve Karasoy, 2013).

Fazla sayıda faktör içeren çalışmadan ilgilenilen t tanesi isteğe bağlı olarak seçilirse model sabit etki modelidir. Daha dar güven aralıkları elde edilir. Etki büyüklüğü tahminlerini çalışmaları birleştirmede çalışmalar arası varyans bileşeni hesaba katılmadığı için heterojenliği kabul etmemektedir ve küçük çalışmalar büyük çalışmalar kadar duyarlı olmayabilir.

Çalışmalar arası bütün etki büyüklüklerindeki değişimin tek nedeni örnekleme hatasından kaynaklandığını veya etki büyüklüğünü tahmin ederken oluşan hatalardan kaynaklandığı düşünülür.

Sabit etki modeli için çalışmalar arası değişkenliği modellemede 2 yöntem mevcuttur.

- i. ANOVA'ya meta analitik yaklaşım
- ii. Regresyona meta analitik yaklaşım

### 3.2. Rastgele Etki Modeli (random effect model)

Gerçek etki büyüklüğünün çalışmalar arası farklılık gösterdiği tahmin edilmektedir. Özet etki büyüklüğü bir örneklemdeki etki büyüklüğünden tahmin edilen etki büyüklüğüdür. Rastgele etki büyüklüğünde ise amaç etkilerin dağılımından bir ortalama bir etki büyüklüğü değeri tahmin etmektir.

Rastgele etkili model, çalışmalar arası varyans ile birlikte çalışmaların kendi içerisindeki varyansı da çözümlemeye katar (Yeniay ve Karasoy, 2013). Çalışmalar arası değişim, tahmin edilen değişimden küçük ise sabit etkili model ile rastgele etkili modelin kullanımında çıkan sonuçlar arasında fark yoktur (Yeniay, 2013 ve Akçıl, 1995). Küçük çalışmanın vereceği tahmin belirsiz olsa da diğer yapılan çalışmalarda olmayan o çalışmaya özel bir değerdir ve dikkate alınmalıdır.

Sabit etki modelinde örnekleme ve tahmin hatası belirsizliğin kaynağı iken rastgele etki modelinde buna ek olarak popülasyondaki çeşitliliklerden de kaynaklı bir hata da söz konusu olduğunu varsaymaktadır (Yeniay, 2013 ve Sutton, 2000).

Rastgele etki modelinde, özet etki büyüklüğü için varyans, standart hata ve güven aralığı daha büyük ve geniştir.

Rastgele etki modelinde, çalışmalar arasında değişkenlik tahmini elde etmek için iki yöntem mevcuttur.

- Momentler yöntemi
- Maksimum benzerlik yöntemi

Etki büyüklüğü dağılımı, etki büyüklüğü varyansını açıklayan değişkenlerle modellendikten sonra hala heterojenliği devam ediyorsa, **karışık etki modelini** (mixed effects model) kullanmak daha uygun olabilir. Karışık etki modeli, varyansı çalışma karakteristik varyanslarıyla sonuca ulaştırmaya çalışmakta ve yapılan örnekleme hatasının dışında rastgele değişkenliği varsaymaktadır (Çarkungöz ve Ediz, 2009).

**Tablo 1:** Etki Ölçeğine ve Model Varsayımına Göre Meta-Analizinde Kullanılabilen Yöntemler

| MODEL VARSAYIMI     | YÖNTEMLER             | ETKİ ÖLÇÜTLERİ                                                                |
|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>SABİT ETKİ</i>   | MANTEL-HAENSZEL       | <b>ORAN</b> (En çok ODDS ORANI; nadiren RİSK ORANI)                           |
| <i>SABİT ETKİ</i>   | PETO                  | <b>ORAN</b> (ODDS ORANI)                                                      |
| <b>SABİT ETKİ</b>   | GENEL VARYANSA DAYALI | <b>ORAN</b> (ODDS ORANI, RİSK ORANI) ; RİSK FARKI                             |
| <i>RASGELE ETKİ</i> | DERSIMONIAN-LAIRD     | <b>ORAN</b> (ODDS ORANI, RİSK ORANI);RİSKFARKI <b>ORTALAMA</b> (Sürekli Veri) |

## 4. META-ANALİTİK YÖNTEMLER

### 4.1. Mantel-Haenszel Yöntemi

İkili veri kümesi halinde verilen (Tablo1) çalışma sonuçlarını birleştirmekte en yaygın olarak kullanılmakta olan ve sabit etki modeline dayanan istatistiksel bir yöntemdir. Etki ölçütü “Oran” olarak verilirse kullanılabilir.

Tıpta herhangi bir tedavinin odds oranlarının birleştirilmesinde en eski ve en çok kullanılan Mantel-Haenszel (1959) yöntemi olmuştur (Demirel, 2005; Kurt, 2009; Hasselblad ve McCrory, 1995).

2X2 düzenindeki tablolardan odds oranının hesaplanmasında dikkat edilecek yer, tablodaki hücrelerden biri sıfır değerini kapsıyorsa tüm dört hücreye Cox tarafından önerilen  $\frac{1}{2}$  eklemesi yapmaktır (Demirel, 2005; Kurt, 2009).

Yani, özet odds oranı ve %95 güven aralığını aşağıdaki formüller ile tahmin edebiliriz;

$$OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^K OR_i \times W_i}{\sum_{i=1}^K W_i} \quad OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$$

$$W_i = \frac{1}{Var_i} \quad Var_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

Özet odds oranının %95 Güven Aralığı;

$$\%95 \text{ G.A} = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{Var OR_{mh}}}$$

$$Var OR_{mh} = \left( \sum_{i=1}^K \left( \frac{1}{(a_i)^{-1} + (b_i)^{-1} + (c_i)^{-1} + (d_i)^{-1}} \right) \right)^{-1}$$

### 4.2. Peto Yöntemi

Temeli Sabit etki modeline dayanan bir yöntemdir. Etki ölçütü oran olduğu zamanlarda alternatif birleştirme yöntemi olarakta bilinir ve kullanılır. Mantel-Haenszel yöntemine benzerdir ancak hesaplaması daha kolaydır. Genel olarak



randomize denemeler de meta-analizi uygulandığı zaman kullanılmaktadır (Demirel, 2005; Kurt, 2009).

Peto yöntemi ile özet odds oranı ve %95 güven aralığı aşağıdaki adımlarla hesaplanarak bulunur;

( $E_i$  ve  $O_i$  sırası ile i-inci yapılmış olan çalışmanın beklenen değerini ve gözlenen değerini ifade etmektedir.)

I. Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olayların beklenen değeri hesaplanarak bulunur;

$$E_i = \frac{(e_i \times g_i)}{n_i}$$

II. Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olguların gözlenen (Observed) değeri ile beklenen değeri arasındaki fark hesaplanarak bulunur;

$$Fark_i = O_i - E_i$$

III. Her bir çalışmanın gözlenen ile beklenen olgu sayısı farkının varyansı tahmin edilir:  $Var_i = \frac{(E_i \times f_i \times h_i)}{n_i (n_i - 1)}$

IV. Gözlenen ve beklenen sayıların fark değerlerinin toplamı hesaplanarak bulunur;

$$Toplam = \sum_{i=1}^K (O_i - E_i)$$

V. Varyans toplamı hesaplanarak bulunur;

$$Toplam Varyans = \sum_{i=1}^K Var_i$$

VI. Toplam fark değerinin toplam varyansa bölünmesiyle odds oranının doğal logaritması tahmin edilir.

$$\ln OR_p = \frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^K Var_i}$$

VII.  $\ln OR_p$ 'nin üstel değeri alınarak özet odds oranı tahmin edilir;

$$OR_p = e^{\ln OR_p}$$

VIII. Son olarak özet odds oranının %95 Güven aralığı tahmin edilir;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\text{OR}_p \pm 1.96 \sqrt{\sum_{i=1}^K \text{Var}_i}}$$

#### 4.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem

Peto ve Mantel-Haenzsel yöntemleri genellikle özet odds oranlarının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Risk ve Oran farkı ölçütlerinin birleştirilmesinde varyansa dayalı yöntemi kullanmak daha doğru olur (Demirel, 2005; Kurt, 2009).

Özet Risk farkının ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki adımlar izlenir;

I. Her bir çalışmanın risk farkı hesaplanarak bulunur;

$$\begin{aligned} \text{RD}_i &= P_{Ti} - P_{Ci} \\ P_{Ti} &= \frac{X_{Ti}}{N_{Ti}} \quad P_{Ci} = \frac{X_{Ci}}{N_{Ci}} \end{aligned}$$

II. Her çalışmaya verilecek ağırlıklar hesaplanarak özet risk oranı tahmin edilir;

$$\begin{aligned} W_i &= \frac{1}{\text{var}_i} \quad \text{var}_i = \frac{(g_i \times h_i)}{(e_i \times f_i \times n_i)} \quad \text{Özet RD}_s = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i \times \text{RD}_i)}{\sum_{i=1}^K W_i} \end{aligned}$$

III. Özet Risk farkı kestiriminin %95 Güven aralığı;

$$\%95 \text{ G.A.} = \text{Özet RD}_s \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s} \quad \text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

Özet Risk oranı ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde ise aşağıdaki adımlar izlenir;

I. Tedavi ve kontrol grubuna ilişkin risk oranlarının logaritması alındıktan sonra genel varyansa dayalı metod uygulanabilir. İlk olarak çalışmaların her birinin logaritmik risk oranları hesaplanarak bulunur;

$$\ln \text{RR}_i = \ln \left( \frac{P_{Ti}}{P_{Ci}} \right)$$

II.Daha sonra özet logaritmik risk oranı ve varyansı tahmin edilir;

$$\ln RR_s = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i \times \ln RR_i)}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

$$\text{Var}(\ln RR_i) = \frac{(1 - P_{Ti})}{n_{Ti} \times P_{Ti}} + \frac{(1 - P_{Ci})}{n_{Ci} \times P_{Ci}} \quad W_i = \frac{1}{\text{Var}(\ln RR_i)}$$

III.Özet logaritmik risk oranının %95 güven aralığı tahmini;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln RR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}} \quad \text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

#### 4.4. İkili Veri Kümesine Dayanan Odds Oranının Özetlenmesi DerSimonian-Laird Yöntemi

DerSimonian-Laird yöntemi rasgele etki modeli varsayımına dayandığı görülmektedir. Burada oran ölçütlerinden sadece odds oranının birleştirilmesinden bahsedilecektir. Özet odds oranı aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır (Demirel, 2005; Kurt, 2009).;

$$\ln OR_{DL} = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i^* \times \ln OR_i)}{\sum_{i=1}^K W_i^*}$$

Burada  $OR_{DL}$  odds oranının DerSimonian-Laird özet kestirimi,  $W_i^*$  i.çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörü ve  $OR_i$  ise i.çalışmanın odds oranıdır. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyansın içerildiği  $W_i^*$  ağırlık faktörü aşağıdaki gibi tahmin edilir;

$$W_i^* = \frac{1}{\left[ D + \left( \frac{1}{W_i} \right) \right]} \quad W_i = \frac{1}{\text{Var}_i}$$

Burada "i".çalışmanın varyansı ( $Var_i$ ), daha önceden sözü edilen Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak tahmin edilir. Rasgele etki modeli hem çalışma içi hem de çalışmalar arası varyansı içerdiği için aşağıdaki çalışmalar arası varyans olan D değeri hesaplanır;

$$D = \frac{\left[ Q - (K - 1) \right] \times \sum_{i=1}^K W_i}{\left[ \left( \sum_{i=1}^K W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^K W_i^2 \right]}$$

Eğer  $D > 0$  ise, Çalışmalar arası varyansın var olduğunu gösterir ve bu değer yukarıdaki ağırlık faktöründe ( $W_i^*$ ) yerine konularak tekrar hesaplamalar yapılır.

Eğer  $D \leq 0$  ise, Çalışmalar arası varyansın olmadığını bir başka deyişle çalışmaların homojen olduğunu gösterir ve sonuçlar sabit etki modeliyle aynıdır.

Burada K, toplam çalışma sayısıdır. Çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan Q değeri aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$Q = \sum_{i=1}^K W_i \left( \ln OR_i - \ln OR_{DL} \right)^2$$

D değerinin sıfırdan büyük bir değer çıkması, çalışmaların homojen olmadığını göstermenin bir yoludur ve sabit etki modelinde bu etkinin de ağırlıklandırmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Eğer D sıfır ya da negatif değer alıyorsa bulunan özet odds oranı sabit etki modeliyle aynı sonucu verecektir. Ancak %95 güven aralığı daha geniş olacaktır;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln OR_{DL} \pm 1.96 \sqrt{Var^*_s}} \quad Var^*_s = \sum_{i=1}^K W_i^*$$

## 5. META ANALİZİNDE YAPILAN FARKLI ÇALIŞMALARIN BULGULARININ BİRLEŞTİRİLMESİ İÇİN KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Aynı konu üzerinde farklı yer ve zamanlarda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek parametre tahmini yapmak için araştırmaların sunum biçimlerine, bulgu şekillerine ve istatistiksel model seçimine bağlı olarak farklı istatistiksel birleştirme yöntemleri geliştirilmiştir (Çarkungöz ve Ediz, 2010).

Meta analizi yönteminde farklı tekniklerle ve farklı yöntemlerle yapılmış olan parametre tahminleri, farklı sonuçlar vermektedir (Çarkungöz ve Ediz, 2010).

### 5.1. Olasılıkların Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Olasılıkların birleştirilmesi için tek düze (uniform) dağılım yöntemlerine ve olasılık dönüştürme yöntemlerine dayanan testler mevcuttur.

Bunları birinci tip ve ikinci tip olmak üzere iki türlü ele almak mümkündür.

Birinci tip testler, Tippet Yöntemi, Wilkinson Yöntemi ve  $p_i$ 'lerin ortalamasına dayanan yöntemdir. Benzer şekilde ikinci tip testler ise; Stouffer Yöntemi, Fisher Yöntemi ve Logit Yöntemdir (Çarkungöz ve Ediz, 2010).

#### 5.1.1. Tippet yöntemi (minimum p yöntemi)

Tippett'in minimum p testine göre,  $H_0$  hipotezi, k tane p değerinden herhangi biri  $\alpha^*=1-(1-\alpha)^{1/k}$  dan küçük olduğunda reddedilmektedir.

Başka bir ifade ile  $H_0$  hipotezi  $\min(P_1, \dots, P_k) = P_{[1]} < \alpha^* = 1 - (1-\alpha)^{1/k}$  olduğunda reddedilmektedir. Bu test için red bölgesi, k çalışmanın hepsinin red bölgelerinin birleşimi olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntem Wilkinson Yöntemi'nin özel bir durumudur (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

#### 5.1.2. Wilkinson yöntemi

Wilkinson tarafından geliştirilen bu yöntemde, yokluk hipotezinin reddedilmesi, r.en küçük olasılık değeri yani  $P_{[r]}$ 'nin küçük olması, sabit r için c gibi bir değerden küçük olması anlamına gelmektedir.  $H_0$  hipotezinin altında,  $P_{[r]}$ , r ve k-

$r+1$  parametreleri ile beta dağılmaktadır ve böylelikle izleyen denklemden yararlanarak bu test için c cutt-off değerini tanımlamak mümkündür (Çarkungöz, 2010).

$$\alpha \int_0^c \frac{u^{r-1} (1-u)^{k-r}}{B(r, k-r+1)} du$$

### 5.1.3. $p_i$ 'lerin ortalamasına dayanan yöntem

$p_i$  değerlerinin ortalamasına dayanan bu testte  $H_0$ , ortalama küçük olduğunda reddedilmektedir. Ortalamanın dağılımı  $k$ 'nın küçük değerleri için bu duruma pek rastlanmadığından bu test az kullanılmaktadır. Diğer taraftan,  $k$ 'nın büyük değeri için uygun normal dağılım kullanılarak merkezi limit teoremi,  $p_i$ 'nin ortalamasının dağılımına benzetilebilmektedir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

### 5.1.4. Stouffer yöntemi

Bu yöntem Stouffer ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.  $P$  değerine dayanan  $z$  değerlerini temel alan bu yöntem şeklinde tanımlanan dağılımın standart normal birikimli dağılım olduğu  $H_0$  hipotezi altında standart normal dağılmış bir değişkendir. Bu yüzden,  $P$  değerleri  $P_1, P_2, \dots, P_k$ ,  $z_1, z_2, \dots, z_k$  değerlerine dönüştürüldüğü zaman  $H_0$  altında standart normal değişkenler elde edilmektedir. Birleştirilmiş anlamlılık testleri aslında 0 ortalama ve  $k$  varyansla  $H_0$  altında normal dağılıma sahip  $z$  değerlerinin toplamına dayanmaktadır.

Test istatistiği,

$$Z = \sum_{i=1}^k \frac{Z(P_i)}{\sqrt{k}}$$

şeklindedir ve  $H_0$  altında standart normal dağılmış değişkendir. Standart normal tablodaki kritik değerler ile karşılaştırılabilmektedir. Küçük  $P$  değerleri, küçük  $Z$  değerlerine karşılık geldiğinden,  $Z < -z_\alpha$  veya  $|Z| > z_\alpha$  olduğu zaman  $H_0$  reddedilmektedir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

### 5.1.5. Fisher yöntemi

Sonuçları birleştirme yöntemlerinden biri olan Fisher yöntemi, sonuçların istatistiksel anlamlılıklarının bir özetini  $p$  değerlerini birleştirerek sağlamakta ve

kontrol grubu ile deney grubu arasında fark olup olmadığını değerlendirmektedir. İlk olarak Fisher tarafından 1932 yılında tanımlanmış test istatistiği,

$$\chi^2 = -2 \sum_{i=1}^k \log(p_i)$$

Bu şekilde verilmektedir. Bu değer 2K serbestlik dereceli  $\chi^2$  dağılımının kritik değeri ile karşılaştırılmaktadır (Çarkungöz, 2010).

### 5.1.6. Logit yöntemi

George bu yöntemi,

$$G = - \sum_{i=1}^k \ln \left[ \frac{p_i}{1-p_i} \right] \left[ \frac{k\Pi^2}{3(5k+4)} \right]^{-1/2}$$

İstatistiğini kullanarak açıklamıştır.  $\ln P/(1-P)$ :  $H_0$  hipotezi altında lojistik değişken gibi dağılmıştır ve ayrıca logitlerin toplamının dağılımı uygun şekilde normalleştirilmiş ve t dağılımına yaklaştırılmıştır. G'nin en sık kullanılan iki yaklaşımı vardır (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

G'nin dağılımının  $5k+4$  serbestlik dereceli t dağılımına benzetilip bu yaklaşıma dayanan teste göre G'nin,  $5k+4$  serbestlik dereceli t dağılımının kritik değeri ile karşılaştırılması yapılırken, diğer bir yaklaşımda ise  $H_0$  hipotezi altında  $\ln P_i/(1-P_i)$ ; 0 ortalama ve  $\Pi^2/3$  varyansla normal dağılıma yaklaştırmaktadır. Bu durumda

$$G^* = - \sum_{i=1}^k \ln \left( \frac{p_i}{1-p_i} \right) \left( \frac{3}{k\Pi^2} \right)^{1/2}$$

değeri normal dağılıma ait kritik değer ile karşılaştırılmaktadır.

Kaynaklarda bütün bu yöntemlerden hangisinin seçilmesi gerektiğine ilişkin kesin bir yargı bulunmamaktadır. Her yöntem belli durumlar için kullanılma uygundur (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

## 5.2. Etki Büyüklükleri ve Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesi

### 5.2.1. Etki büyüklüğü kavramı

Değişkenler arası ilişkinin şiddetini ölçmek için ve genel olarak meta analizinde özet istatistik olarak kullanılan bir durumdur. Etki büyüklüğü, analizde her bir çalışmada ilgilenilen her bir değişkenin ilişkisi için hesaplanır. Etki büyüklükleri özet etki büyüklüğü istatistikleri kullanılarak birleştirilir. Daha sonra

istatistiksel analiz özet etki büyüklüklerinden yola çıkarak yürütülür. (Shelby ve Vaske, 2008; Çarkungöz, 2010).

Etki büyüklüğü dağılımının homojenliği, her bir çalışma için bağımsız etki büyüklüklerinin aynı örneklemden gelip gelmediğine göre bir gösterge olmuştur. Bu durumda belirlenmesinde ki-kare dağılımı ve Q test istatistiği birlikte kullanılmaktadır. Cochran tarafından geliştirilen bu istatistik

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\bar{\theta}_i - \bar{\theta})^2$$

İle ifade edilirken, formülde yer alan  $\bar{\theta}$  değeri,

$$\bar{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \bar{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

İle bulunmaktadır. Elde edilen Q test istatistiği, k-1 serbestlik derecesinden  $\chi^2_{k-1}$  değeri ile karşılaştırılmaktadır. Homojenlik için Q testi etki modelleri seçimini daha kolay hale getirmiştir (Normand, 1999; Çarkungöz, 2010).

Etki büyüklüklerinin homojen dağılımı, etki büyüklüklerinin kendi ortalamaları etrafındaki dağılımının beklenen örnekleme hatasına eşit veya küçük olduğunu göstermektedir (Çarkungöz, 2010).

Kullanılan başlıca ortak etki büyüklüğü ölçüleri; iki ortalamanın standartlaştırılmış farkı, iki oranın standartlaştırılmış farkı, iki korelasyonun farkı, odds oranı, risk oranı gibi ölçülerdir (Hartung vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

Meta analizi için gerekli olan karmaşık hesaplamalardan dolayı çoğu etki büyüklüğü daha az kullanılırken, Cohen'in d'si, Pearson'ın r'si ve odds oranları standart hata formüllerine uygun olması ve diğer istatistiksel analizlerde de kullanılabilir olmasından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir (Hunter vd., 1982; Çarkungöz, 2010).

### 5.3. Meta Analizinde Homojenlik Testleri

Ortak bir etki üzerinde bulunan sonucun anlamlı olabilmesi için veri toplamadan veya meta analizi uygulamadan önce bu deneylerden gelen etki büyüklüklerinin gerçekten homojen olması gerektiğine dikkat etmemiz gerekir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).



k tane çok değişkenli normal dağılımdan gelen bağımsız gözlemin  $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_k$  ortalama ve  $\delta_1^2, \delta_2^2, \dots, \delta_k^2$  varyanslı olduğunu varsayalım. Ortalamalara ilişkin homojenlik testine ait yokluk hipotezi  $H_0: \mu_1 = \dots = \mu_k$  ile gösterilsin (Çarkungöz, 2010).

Ortalamaların homojenliğini test etmek için kullanılan en eski yöntemlerden biri ANOVA'dır. Klasik ANOVA varsayımları altında, normallik, hata varyanslarının homojenliği, bağımsızlık yer almaktadır. Bu varsayımlardan biri bile sağlanmazsa, F testi (ANOVA) yapılamaz. Bu durum özellikle meta analizinde sıklıkla karşılaşılan homojen olmayan hata varyansları durumu için geçerlidir. Hata varyanslarının heterojenliğinin varlığında karşılaştırılan ve önerilen  $H_0$ 'ın bazı testleri kaynaklarda yer almaktadır ve genelde bu testlerin büyük örneklem için kullanılmasının uygun olduğu düşünölmektedir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

#### 5.4. Model ve Test İstatistikleri

$X_{ij}$ , i. Çalışmanın j. Konusu üzerindeki gözlem birimi olsun. Tek yönlü ANOVA modeli,  $X_{ij} = \mu_1 + e_{ij} = \mu + \tau_i + e_{ij}$  şeklinde ifade edilmektedir.  $\mu$ , bütün k örneklem için ortak ortalama,  $\tau_i, \sum_{i=1}^k \tau_i = 0$ , i. ana kütlenin etkisi ve  $e_{ij}$  bağımsız ve normal dağıldığı varsayılan hata terimidir ( $E(e_{ij})=0$ ,  $Var(e_{ij})=\delta_i^2, i = 1, 2, \dots, k$  ve  $j = 1, 2, \dots, n_i$ ).

$H_0: \mu_1 = \dots = \mu_k$  şeklinde ifade edilen hipoteze göre önerilen test istatistikleri şunlardır (Çarkungöz, 2010).

##### 5.4.1. ANOVA F testi

$S_{an}$  test istatistiği,

$$S_{an} = \frac{N-k}{k-1} \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X}_{..})^2}{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2}$$

şeklinde ifade edilmektedir.

Formöldeki diğer değerler,

$$N = \sum_{i=1}^k n_i$$

$$\bar{X}_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij} / n_i$$

$$\bar{X}_{..} = \sum_{i=1}^k n_i \bar{X}_i / N$$

$$S_i^2 = \sum_{j=1}^{n_i} (X_{ij} - \bar{X}_i) / (n_i - 1)$$

yardımı ile bulunmaktadır.

Bu test varyans homojenliğine dayanan örneklem ortalamalarının eşitliği için ve sıfır hipotezi altında  $k-1$  ve  $N-k$  serbestlik dereceleri ile F dağılımına sahip olmasının testi anlamındadır.

Eğer  $S_{an} > F_{k-1, N-k; \alpha}$  ise  $H_0$  reddedilir. ANOVA F testinin zayıf yönü, ana kütle içi hata varyansları içinde heterojenlik konusunda dirençli olmamasıdır (Çarkungöz, 2010).

#### 5.4.2. Cochran testi

Bu test, 1937'de Cochran tarafından önerilmiştir.

$$S_{ch} = \sum_{i=1}^k W_i (\bar{X}_i - \sum_{j=1}^j h_j \bar{X}_j)^2$$

Şeklinde ifade edilmektedir.

$$W_i = n_i / S_i^2$$

$$h_i = W_i / \sum_{i=1}^k W_i$$

$H_0$  altında, Cochran istatistiği yaklaşık olarak  $k-1$  serbestlik derecesi ile  $\chi^2$  dağılmıştır. Eğer  $S_{ch} > \chi_{k-1, \alpha}^2$  ise  $\alpha$  seviyesinde test  $H_0$ 'ı reddetmektedir.

Cochran testi, meta analizinde homojenliği test etmede kullanılan standart bir test olarak bilinmektedir (Çarkungöz, 2010).

#### 5.4.3. Welch testi

Welch testi,

$$S_{we} = \frac{\sum_{i=1}^k W_i (\bar{X}_i - \sum_{j=1}^k h_j \bar{X}_j)^2}{(k-1) + 2 \frac{k-2}{k+1 \sum_{i=1}^k \frac{1}{n_i-1} (1-h_i)^2}}$$

şeklinde verilmiştir.

$$W_i = n_i / S_i^2$$

$$h_i = W_i / \sum_{i=1}^k W_i$$

Bu test, popülasyonlar içinde varyans heterojenliği olduğunda iki veya ikiden çok ortalamanın eşitliği testinin devamıdır. Welch testi, Cochran testinin değiştirilmiş halidir.  $H_0$  altında,  $S_{we}$  istatistiği,  $k-1$  ve  $v_g$  serbestlik dereceli uygun F dağılımına sahip bir istatistiktir.

$$v_g = \frac{(k^2-1)/3}{\sum_{i=1}^k (1-h_i)^2 / (n_i-1)}$$

$H_0$ ,  $\alpha$  seviyesinde  $S_{we} > F_{k-1;v_g;\alpha}$  ise reddedilir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

#### 5.4.4. Brown Forsythe (BF) testi

Bu test aynı zamanda düzeltilmiş F testi olarak da bilinmektedir.

$$S_{bf} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X}_{..})^2}{\sum_{i=1}^k (1-n_i/N) S_i^2}$$

$H_0$  doğru olduğu zaman,  $S_{bf}$  yaklaşık olarak  $k-1$  ve  $v$  serbestlik dereceli F değişkeni gibi dağılmaktadır.

$$V = \frac{[\sum_{i=1}^k (1-\frac{n_i}{N}) S_i^2]^2}{\sum_{i=1}^k (1-n_i/N)^2 S_i^4 / (n_i-1)}$$

Eğer test  $S_{bf} > F_{k-1,v;\alpha}$  ise,  $\alpha$  seviyesinde  $H_0$ 'ı reddetmektedir. Bir simulasyon çalışması kullanılarak, Brown ve Forsythe istatistiklerinin varyans homojenliği altında kuvvetli olduğunu göstermişlerdir. Eğer popülasyon varyansı homojenliğe yakın ise, BF testi ANOVA F testine, Welch'in testinden daha yakındır (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

#### 5.5.5. Mehrotra (düzeltilmiş brown-forsythe) testi

Mehrotra tarafından BF testinin düzeltilmiş olarak önerilen test istatistiği,

$$S_{bf(m)} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X}_{..})^2}{\sum_{i=1}^k (1-n_i/N) S_i^2}$$

Şeklinde verilmiştir.

$H_0$ 'ın altında,  $S_{bf(m)}$ ,  $v_1$ ,  $v$  serbestlik dereceleri ile yaklaşık F dağılımına sahiptir.

$$v_1 = \frac{[\sum_{i=1}^k (1-n_i/N) S_i^2]^2}{\sum_{i=1}^k S_i^4 + (\sum_{i=1}^k n_i S_i^2 / N)^2 - 2 \sum_{i=1}^k n_i S_i^4 / N}$$

$v$  BF testinde ifade edildiği gibidir.  $H_0$ ,  $\alpha$  seviyesinde  $S_{bf(m)} > Fv_{1,v;\alpha}$  ise test reddedilmektedir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

#### 5.5.6. Yaklaşık ANOVA F testi

$$S_{aF} = \frac{N-k}{k-1} \frac{\sum_{i=1}^k n_i \overline{(X_i - \bar{X})^2}}{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2}$$

Şeklinde test istatistiği Asiribo ve Gurland tarafından ifade edilmiştir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

$H_0$ 'ın altında,  $S_{aF}$  istatistiği,  $v_1$  ve  $v_2$  serbestlik dereceleri ile yaklaşık F dağılımına sahiptir.  $v_1$ , Mehrotra testinde açıklandığı gibidir.

$$v_2 = \frac{[\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2]^2}{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^4}$$

Test  $H_0$ 'ı,  $\alpha$  seviyesinde eğer  $S_{aF} > \hat{c} \cdot F_{v_1, v_2; \alpha}$  ise reddedilmektedir.

$$\hat{c} = \frac{N-k}{N(k-1)} \frac{\sum_{i=1}^k (N - n_i) S_i^2}{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2}$$

$S_{aF}$  ve  $S_{bf(m)}$  için formüllerin payları aynıdır. Ayrıca,  $n_i = n$  için, dengeli verilerde, test istatistiği bu iki istatistiğin her ikisi için de hem pay hem de payda için eşittir (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

#### 5.5.7. Düzeltilmiş Welch Testi

Welch testi,

$$w_i = n_i / S_i^2$$

Ağırlıklarını kullanmaktadır.

$$E(w_i) = E\left(\frac{n_i}{S_i^2}\right) = c_i \frac{n_i}{\delta_i^2}$$

Buradaki

$$c_i = (n_i - 1) / (n_i - 3)$$

Formülü yardımıyla bulunmaktadır. Bu yüzden,  $n_i / \delta_i^2$ 'nin yansız tahmincisi  $n_i / (c_i S_i^2)$  dir.

$w_i^* = n_i / (c_i S_i^2)$  Hartung, Argac ve Makambi tarafından düzeltilmiş Welch testi adıyla önerilmiştir. Burada,

$$S_{aw} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* (\bar{X}_i - \sum_{j=1}^k h_j^* \bar{X}_j)^2}{[(k-1) + 2 \frac{k-2}{k+1} \sum_{i=1}^k \frac{1}{n_{i-1}} (1-h_i^*)]^2}$$

$$h_i^* = w_i^* / \sum_{j=1}^k w_j^*$$

$H_0$  altında, düzeltilmiş Welch istatistiği  $S_{aw}, k-1$  ve  $v_g^*$  serbestlik dereceleri ile yaklaşık F dağılımına sahiptir.

$$v_g^* = \frac{(k^2-1)/3}{\sum_{i=1}^k (1-h_i^*)^2 / (n_i-1)}$$

$S_{aw} > F_{k-1, v_g^*; \alpha}$  ise,  $\alpha$  düzeyinde test  $H_0$ 'ı reddetmektedir. Örneklem hacimleri büyük olduğu zaman,  $S_{aw}$  Welch testine yaklaşmaktadır. Küçük örneklem büyüklükleri ile bu istatistik  $\alpha$ 'ya ilişkin Welch testinin fazla abartıya kaçmasını engellemeye yardımcı olmaktadır.

Hartung, Argac ve Makambi tarafından yapılan kapsamlı simülasyon çalışmaları parametrik ve parametrik olmayan populasyonlar, homojen ve homojen olmayan varyanslar olduğu durumlarda hem büyüklük hem de güç için değiştirilmiş Brown-Forsythe testi ve yaklaşık F testinin homojen varyanslı normal populasyonlardan gelen değişikliklerden az etkilendiklerini ortaya çıkarmış bulunmaktadır (Hartung, vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

## 5.6. Meta Analizinde Karşılaşılan Sorunlar

### 5.6.1. Meta analizinde yanlılık

Farklı çalışmaların birleşiminden kaynaklanan potansiyel hata ve yanlılık meta analizi uygulamasında karşılaşılan sorunların en başında gelmektedir. Bu sorun çalışmaların birbirinden bağımsız bir araya getirilmesinden ve düşük kaliteli çalışmaların eklenmesinden kaynaklanmaktadır (Lipsey ve Wilson, 2001; 34; Çarkungöz, 2010).

Aynı konudan gelen birden fazla bulgunun da kullanılması meta analizinde yanlılığın kaynakları arasında gösterilebilmektedir (Çağatay, 1994; Çarkungöz, 2010).

Çalışmalardaki güç değişkenliği sebebiyle de, araştırmacıların bazıları meta analizlerinde güç skorlarını birleştirmektedirler. Güç skorları kullanıldığı zaman sonuçlar, bu skorlarla birlikte ve skorsuz olarak raporlanmalıdır.

Shapiro, bir takım araştırmacıların deneysel olmayan çalışmalardaki yanlılığın üstesinden gelebilmeleri için yapılan her çalışmaya kalite ağırlığı verdiklerini böylelikle yanlılığı ortadan kaldırmayı istediklerini belirtmiştir (Yach, 1990; Olkin, 1996; Çarkungöz, 2010).

Petitti ise, yanlılığın tamamen ortadan kalkmasının imkansızlığını belirtmiş ancak bu yöntemi, çalışmalar içinde çeşitlilik ve tutarsızlığı anlatmada çok iyi bir araç olarak önermiştir (Yach, 1990; Çarkungöz, 2010).

Meta analizinde, yayın yanlılığını ortaya çıkarmak için “funnel plot” ve ilişkili istatistiksel yöntemlerin yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (Normand, 1999; Mcelvenny vd., 2004; Çarkungöz, 2010).

Çalışmalarda ilk olarak duyarlılık ölçüsüne karşı etkinin tahmininin gösterildiği grafikte y ekseninde örneklem büyüklüğü veya başka bir ölçüsü, x ekseninde ise çalışma grubu için tahmin edilen etki büyüklüğü yer almaktadır. Küçük örneklem genişliğine sahip çalışmalar için sonuçlar arasında daha fazla rastgele değişkenlik meydana gelebileceğinden dolayı büyük çalışmalara göre bu tür çalışmalarda sonuçların dağılım grafiğinin daha yaygın çıktığı gözlenmektedir (Normand, 1999; Song, 2002; Elwood, 2003; Çarkungöz, 2010).

Büyük ve pozitif çalışmalar için yayınlanma olasılığı daha yüksek ise, küçük çalışmalar kaynaklarda yer almayacaktır. Bu sebepten dolayıda meydana gelen grafikte asimetrikliğe sebep olabilmektedir. Bu yüzden, asimetrik “funnel plot” yayın yanlılığının bulunduğunu göstermektedir. “Funnel plot”ın asimetrikliğini değerlendirmek için üç istatistiksel yaklaşım vardır ve bunlar göz önünde bulundurulmalıdır (Song, 2002; Çarkungöz, 2010).

#### **5.6.1.1. Begg yöntemi**

Testin geçerli tahminleri ve onların varyansları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ayarlanmıştır ve sıra korelasyon yöntemi kullanılmaktadır (Begg ve Mazumdar, 1994; Çarkungöz, 2010).

Spearman rho'sunun sıfırdan sapması funnel plot asimetrisinin tahminini sağlamaktadır. Pozitif değerler, küçük örneklem büyüklükleri ile olan çalışmaların test duyarlılığının eğiliminin büyük ölçüde doğru olduğunu göstermektedir (Begg ve Mazumdar, 1994; Çarkungöz, 2010).

Bu yöntem, çalışma grubunun standartlaştırılmış etkisi ve varyansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kendal'in  $\tau$ 'sunu kullanmaktadır. Test bu iki değer arasındaki korelasyona dayanmaktadır (Macaskill, 2001; Çarkungöz, 2010).

#### **5.6.1.2. Egger yöntemi**

Regresyon modeli, çalışma grubunun standartlaştırılmış tahminini bağımlı değişken gibi kullanarak oluşturulmuştur. Ağırlıklandırma yapmadan veya her bir çalışmanın ters varyansı ile ağırlıklandırma yaparak model oluşturulabilmektedir. Bu yöntem, bilinen basit doğrusal regresyonun varsayımlarını çok kullanmamaktadır (Macaskill, 2001; Çarkungöz, 2010).

Testte doğruluk tahminleri ile onların duyarlılıkları arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için izleyen denklem kullanılarak regresyon analizi uygulanmaktadır (Egger vd., 1997; Çarkungöz, 2010).

$$SND=a+b \times SE(d)^{-1}$$

Bu regresyon denkleminde SND d tanısı olarak tanımlanan standart normal sapmadır. SE(d) onun standart hatası, a sabit terim, b ise eğimdir (Çarkungöz, 2010).

a sabit değeri, küçük örneklem hacimli çalışmalarda pozitif değerler test hassasiyetinin yüksek derecelerine doğru bir eğimi göstererek “funnel plot”ın asimetrik tahminini sağlamaktadır (Çarkungöz, 2010).

#### **5.6.1.3. Trim fill yöntemi**

Sıraya dayalı veri artış tekniği kayıp çalışmaları tahmin etmek ve şüphelenilen kayıp çalışmaları atfederek test doğruluğunu bulmak için kullanılan bir yöntemdir (Çarkungöz, 2010; Duval ve Tweedie, 2000). Yayın yanlılığı üzerinde hem sabit hem de tesadüfi (rastgele) etki modelleri kullanılarak model seçiminin etkisini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Çarkungöz, 2010). Ayarlanmış tahminler, basit meta analizi üzerinde testin doğruluğunun tahminlerinin “funnel plot”

asimetrikliğinden dolayı yanlılaşıp yanlılaşmadığını göstermektedir (Çarkungöz, 2010; Duval ve Tweedie, 2000).

Yayın yanlılığı, sadece yayınlanan çalışmalara güvenmektir. Yanlılık, seçilen yayınlanmış sonuçların istatistiksel olarak önemli olmasından oluşmaktadır. Bu yayın yanlılığını gidermek için ise yapılması gereken en önemli adım araştırmacının yayınlanmış araştırmalardan bilgi sağlamasıdır.

Yayın yanlılığını ortadan kaldırmanın iki yolu vardır; *Örnekleme yöntemleri ve analitik yöntemler* (Hartung vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

Örnekleme yöntemleri, meta analizine seçilen çalışmalardaki izlediği tutumu olabildiğince göstermeye çalışarak aynı konudaki yayınlanmamış konuyla ilgili çalışmalardan sonuç elde etmek amacıyla yapılmaktadır. Peto tarafından önerilen bu yönteme yapılan eleştiri, bulunan bu çalışmaların bazılarının geçerliliğe bakılabiliyor olması ve bu çalışmaların bazılarının kalitelerinin onaylanmamasıdır (Hartung vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

İkinci olarak, file-drawer sorunudur.  $k$  önemli sonuç içeren çalışma olsun,  $k$  tane  $p$  değerinin birleşimi  $H_0$  hipotezini reddetmek için kullanılır. Buna karşılık  $k_0$  tane yayınlanmamış ve önemli sonuç içermeyen çalışmalar topluluğu bütün sonuç üzerinde farklılık oluşturacaktır. File-drawer yöntemi,  $k_0$  hakkında bilgi edinebilmek için kullanılan bir yöntemdir (Macaskill vd., 2001; Hartung vd., 2008; Çarkungöz, 2010).

Yanlılığa sebep olan diğer bir neden ise çalışmalardaki yazım dilidir. İngilizce yazılmış yayınların onaylanmasının daha kolay olması gibi meta analizi yapacak olan araştırmacılar da İngilizce yazılmış makaleleri, Almanca gibi diğer dillere göre daha çok tercih ediyorlardır. Bu da yanlılığın sebepleri arasında gösterilebilmektedir (Feinstein, 1996; Begg, 1996; Zlowodzki, 2007; Çarkungöz, 2010).

### **5.7. Meta Analizinde Heterojenlik**

Meta analizinde karşılaşılan sorunların bir diğeri heterojenliktir. Çalışma çeşitliliğinin fazlalığı basit özet istatistiklerin yorumunu sorunlu hale getirmektedir. Ayrıca birleştirilmiş veri analizi yapmak için kullanılacak veri az bilgi içerdiği için ve elde etmek kolay olmadığı için bu sorun ortaya çıkmaktadır (Walter ve Janad, 1999; Çarkungöz, 2010).



Heterojenliği araştırmak için en çok kullanılan yöntem tabakalama yöntemidir. alışmalar, alışma özelliklerine veya çalışma konularına göre gruplandırılmakta ve her bir kategorinin etkisinin zet tahmini sonucuna ulaşılmaktadır (Sutton vd., 2000; arkungz, 2010).

İstatistiksel heterojenliğin varlığında u çalışmaların ortaya çıkması için çalışılmaktadır ve bu çalışmalar daha fazla istatistiksel önemlilik sağlamak ve heterojenliği yok etmek amacıyla istatistiksel teste katılmamaktadır. Bazı analizlerde, u çalışmaların analize dahil edilmemesi sonucu homojenliğin (nemli sonuçlar elde edildiği) sağlandığı görülürken bazılarında, ortalama farkların o çalışmalar kullanıldıktan sonra da farklılık göstermediği görülmektedir (Sutton vd., 2000; Petitti, 2001; arkungz, 2010).

Meta analizinde istatistiksel heterojenliği açıklamak için öncelikle hipotez testi yapılmalı, testin önemli olup olmamasına göre sonuçlar raporlanmalıdır. Homojenliğin  $H_0$  hipotezini reddedecek p değeri bulunmalıdır. İlgilenilen soruya göre sabit veya tesadüfi (rastgele) etki modeline göre açıklama yapılmakta ya da iki modele göre de analiz yapıp, duyarlılık analizi için bu bilgi kullanılmalıdır. Eğer analiz hem sabit hem de tesadüfi (rastgele) etki modeli kullanılarak yapılmışsa modele dayalı olarak sonuçlar birbirinden değişik çıkmaktadır, sonuçlar bu modellere göre ayrı ayrı açıklanmalıdır. Eğer istatistiksel heterojenlik varsa, heterojenlik için tüm sonuçlar incelenmelidir (Petitti, 2001; arkungz, 2010).

Heterojenlik lm için kullanılan test zet etki ölçülerinin ve her çalışmanın etkilerinin arasında ağırlıklandırılmış farkların toplamı olup, Ki kare dağılımına uymaktadır ve genellikle Q diye gösterilmektedir (arkungz, 2010).

## **5.8. Duyarlılık Analizi**

Duyarlılık analizi, meta analizi yapılışı boyunca alınan kararların ve varsayımların sonuçlar üzerine önemli etkisi olup olmadığı hakkında bilgi almamıza yardımcı olur. Çıkarılan bir çalışmanın tekrar dahil edilmesi halinde sonuçlara olan etkisini, aykırı bir çalışmanın analizden çıkartılmasının sonuçlara etkisini ayrıca da sabit ve tesadüfi (rastgele) etki modelleriyle belirlenmiş sonuçlar arasındaki farkın önemli olup olmadığını belirlemede kullanılmaktadır (arkungz, 2010).

## 6. SİYAH ÇAY VE AKCİĞER KANSERİ İLİŞKİSİ

Siyah çayın akciğer kanseri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

### 6.1. Siyah Çay ve Akciğer Kanseri İlişkisi

Dünya çapında yaygın çay tüketimi, karsinogenezin kemoprevansı ve bununla ilgili fenomen olan mutajenezde kullanılma olasılığına dikkat çekti. Özellikle nüfus bazlı çalışmalar, çayın, kanserin koruyucu etkileri olduğu konusunda onay verildi (Vasisht vd., 2003; Hayat vd., 2015). İn vitro hücreler ve in vivo hayvan modelleri kullanılarak yapılan deneysel çalışmaların sonucunda da siyah çayın kolorektal kanser oluşumuna karşı korucu bir etkisi olduğu desteklenmektedir (Fisunoğlu ve Besler, 2008). Araştırmacılar, çay PP'lerin, faz-2 detoksifikasyon enzimlerini harekete geçiren güçlü anti-oksidanlar olduğunu iddia eder; bu anti-oksidanlar, hücre içinde bulunan DNA hasarını azaltarak ve kanserin tetiklenmesini azaltarak kanser riskini azaltmaktadır. Malignansi (Shim vd., 1995; Beltzet vd., 2006; Sharangi, 2009; Hayat vd., 2015). Siyah çayın ciddi şekilde antimutagenik ve antiklastojenik etkilere sahip olduğu görülmüştür. Çay ve çay polifenollerinin bakteriyi öldürücü ve bakterinin gelişmesini engelleyici özellikleride bulunmaktadır. BTE ve TF'lerin selenoprotein tiyore-doksin redüktaz 1 (TrxR1), yüksek hücrelerde oksidatif stres oluşturan anti-kanser ilaçlarına karşı hücrelerin direncinin artmasıyla ilişkili düzeyleri, Smart ve ark. tarafından gösterilmiştir. (2004; Hayat vd., 2015). BTE ve TF'lerin TrxR1 üzerindeki önleyici etkisi, kanser riskini azaltmada etkili olacağı anlamına gelir. TF'ler, siyah çaydan sudan ekstrakte edilebilen malzemelerin% 3-6'sını oluşturmak için siyah çayın TrxR1'i inhibe etmesinin ana bileşenleri olmakla birlikte, TF'ler TrxR1'de BTE'nin yaklaşık% 50'lik inhibisyon etkilerine katkıda bulunmaktadır (Gardner ve diğerleri, 2007; Hayat vd., 2015).

Çay tüketiminin, tütündeki kanserojenlerinden oluşan mutasyonu engellediği görülmüştür. Yapılan araştırmalara göre Japonya'daki erkeklerin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerden her gün ortalama daha fazla tütün kullanmalarına rağmen Japon erkeklerinde kanser olma riski daha az görülmüştür (Fisunoğlu ve Besler, 2008).

### **6.1.1. Akciğer kanseri**

Dünyada en sık görülen kanser türü olan akciğer kanseri öldürücü tümöral bir hastalıktır. Her yıl bir milyon farklı çeşit akciğer kanseri vakası ortaya çıktığı görülmektedir.

1994 yılında ABD’inde bu kanserlerden ölenler yaklaşık 153000 kişi, bunların 94.000’ü erkek, 59000’i kadın olup ve yıllık yeni olgu sayısı 175.000 kişi iken, 1999 yılında yeni olgu sayısı 171.600, ölen olgu sayısı ise 158.900 olarak bildirilmiştir. “2000 yılında Herkese Sağlık” stratejilerinin 1991 yılında yapılan değerlendirilmesinde, bu kanser çeşidinin Avrupa’da özellikle Doğu Avrupa’da ve erkeklerde kanser ölümlerinin birinci sırasında yer aldığı belirtilmiştir. Akciğer kanserinin dünyadaki artış hızı yılda %0.5 iken, özellikle kadınlarda her yıl %4.1 artış olduğu görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde önceki yıllarda kanserden ölümlerin %34’ünün akciğer kanserinden olduğu görülürken, günümüzde %28’inden sorumludur. Gelişmekte olan ülkelerde bu durum hem erkeklerde hem de kadınlarda tüm kanser ölümleri içinde akciğer kanseri önemli yerini korumaktadır.

Yapılan araştırmalar sonucunda, siyah çay ile altmış haftalık tedavi sonrası, akciğer kanseri prevalansını % 52'den % 27'ye düşürmüş, 0.72'den 0.33'e kadar tümör azalmıştır. Bu, siyah çaydaki kafeinin, gerçekte kendi inhibe edici aktivitesini açıklayabileceğini savunur.

### **6.1.2. Siyah çay**

Çay yapraklarının ezilmesi sonucunda meydana gelen polifenol oksidaz enziminin katalize ettiği reaksiyon sonucu siyah çay meydana gelmektedir. Üretiminde tarımsal zararlı bir etki yoktur ve çay üreticileri böcek ilacı kullanmazlar. Türk çayı doğal ve sağlıklıdır. Üretim süresince hiçbir katkı maddesi yok ve kimyasallar bulunmamaktadır ve üretimi koparma soldurma kıvrırma ve kurutma işlem sırasına göre yapılmaktadır.

Yapılan araştırmalara göre Dünyadaki en sağlıklı çay olarak bilinir. Bununla birlikte iklim nedeniyle çay, Türkiye doğal olarak meydana gelen kar ile yıkanıyor. İklimin bu nedenle zararlı olmayan böcekler, böcek ilacı veya kimyasal madde içermez. Buda Türk çayının doğallığını göstermektedir.

Çay, insan vücudunu etkileyebilecek 4000'den fazla kimyasal bileşim içeriyor.

Çaya siyah rengini ve buruk aromasını da veren teaflavinler ve thearubigins gibi polifenollerin çay temel bileşenlerinden biri olan kateşinler asıl olarak antioksidan etkilerden sorumludur.

Çalışmada yapılan uygulama farklı yıllarda, farklı ülkelerde yapılmış olan 9 araştırma ele alındı ve siyah çay tüketiminin akciğer kanseri üzerindeki etkileri incelendi.

Çalışmada uygulanan yöntemlerde Comprehensive Meta – Analysis programı kullanılmıştır. Bu programın demo sunumu internetten sağlanmıştır.

**Tablo 2:** Meta Analizinde Kullanılacak Veriler

| Yazarlar                   | Case-Control | Yayın tarihi | Çalışmanın yapıldığı yer |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------------------|
| 1) Tao ve ark.             | 47/94        | 2007         | China                    |
| 2) Wang ve ark.            | 363/363      | 2009         | India                    |
| 3) N. Tang ve ark.         | 4/6          | 2009         | China                    |
| 4) Chen ve ark.            | 573/573      | 2010         | China                    |
| 5) Ganesh ve ark.          | 408/1383     | 2011         | China                    |
| 6) Lin ve ark.             | 226/269      | 2012         | China                    |
| 7) Zhang ve ark.           | 426/60 973   | 2012         | China                    |
| 8) Muhammad Luqman ve ark. | 362/674      | 2014         | Pakistan                 |
| 9) Mia ve ark.             | 212/20 744   | 2015         | USA                      |
| 10) R. Pasquet ve ark.     | 162/219      | 2016         | Canada                   |

Bilgisayar üzerinden birden çok veri tabanları kullanılarak “siyah çay, akciğer kanseri, siyah çay ve akciğer kanseri ilişkisi, meta analizi, vaka-kontrol çalışma” anahtar kelimeleri ve bu kelimelerin “ve, veya” kombinasyonları ile literatürler tarandı (Tablo 3.). Başlıklarında çalışmayla ilgili olduğu düşünülen makalelerin özetleri okundu. Makale seçim kriterlerine uygun 10 çalışma ele alındı.

**Tablo 3:** Sabit Etkili Modelin ve Rastgele Etkili Modelin Alt Sınırlarının ve Üst Sınırlarının Sonuçları

| Effect size and 95% interval |                |                |             |             |
|------------------------------|----------------|----------------|-------------|-------------|
| Model                        | Number Studies | Point estimate | Lower limit | Upper limit |
| Fixed                        | 10             | 1,030          | 0,991       | 1,071       |
| Random                       | 10             | 0,836          | 0,715       | 0,977       |

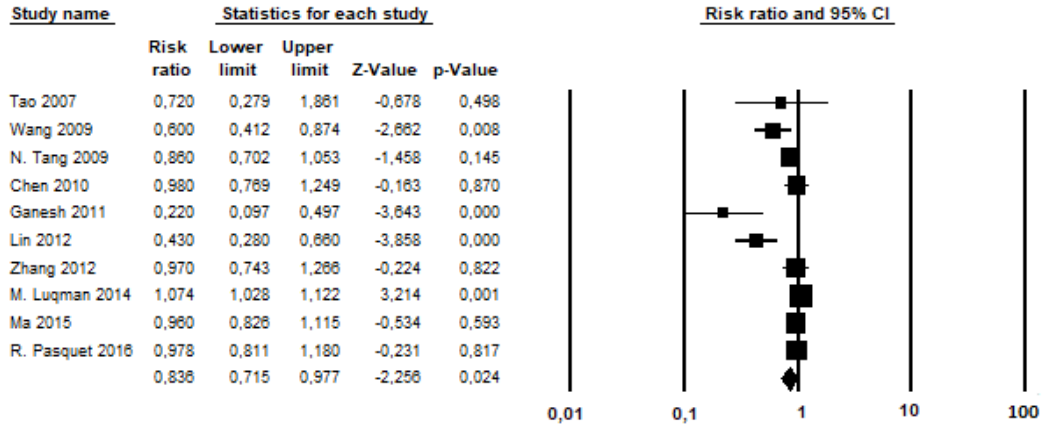
**Tablo 4:** Z Testi Sonuçları

| Test of null (2-Tail) |         |
|-----------------------|---------|
| Z-value               | P-value |
| 1,503                 | 0,133   |
| -2,256                | 0,024   |

**Tablo 5:** Heterojenlik Testi Sonuçları

| Heterogeneity |        |         |
|---------------|--------|---------|
| Q-value       | df (Q) | P-value |
| 46,314        | 9      | 0,001   |

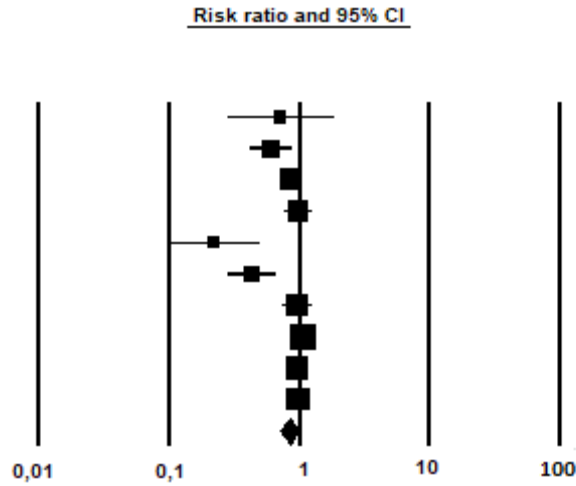
Tablo 5’de görüldüğü gibi meta analizine dahil edilen çalışmaların sonucuna göre rastgele etki modeli %95 güven aralığında alt sınır 0,715 ve üst sınır 0,977 ile etki büyüklüğü değeri 0,836 olarak bulunmuştur. Z testi değerine göre -2,256 (p=0,024) şeklinde bulunmuştur. Homojenlik testine göre Q-istatistik değerinin 46,314 olduğu görülmüştür.



**Şekil 1: Siyah çayın akciğer kanserine etkisine ilişkin 10 çalışmanın Meta Analizi sonuçları**

Şekil 1. İncelendiğinde çalışmaların RR ni birleştiren meta analizi sonucu olarak RR katsayısı 0.836 olarak bulunmuştur (p:0.024). Bu değer %95 güven aralığı 0.715-0.977 sınırları içindedir.

Bilindiği üzere meta analizi bu konuda da son noktayı koymuş bulunmaktadır. Burada görüldüğü üzere en son söylenebilecek RR değeri 0.836 olması çayla ilgili şöyle bir yorum yapılmasını sağlamaktadır: RR katsayısı 1 değerinin altında olması çay içildikçe kanser olma riskinin azaldığını açıklamaktadır. Güven aralığı da aynı yorumu desteklemektedir.



**Şekil 2: Siyah çayın akciğer kanserine etkisine ilişkin 10 çalışmanın risk oranı sonuçları**

Çalışmaların risk oranlarına ilişkin sonuçlar şekil 1.'de gösterilmiştir. Yapılan 10 çalışma birleştirildiğinde %95 güven aralığı 1'i içermediğinden özet risk oranı önemlidir.

| Study name      | Statistics for each study |             |             |         |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|-------------|---------|---------|
|                 | Risk ratio                | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
| Tao 2007        | 0,720                     | 0,279       | 1,861       | -0,678  | 0,498   |
| Wang 2009       | 0,600                     | 0,412       | 0,874       | -2,662  | 0,008   |
| N. Tang 2009    | 0,860                     | 0,702       | 1,053       | -1,458  | 0,145   |
| Chen 2010       | 0,980                     | 0,769       | 1,249       | -0,163  | 0,870   |
| Ganesh 2011     | 0,220                     | 0,097       | 0,497       | -3,643  | 0,000   |
| Lin 2012        | 0,430                     | 0,280       | 0,660       | -3,858  | 0,000   |
| Zhang 2012      | 0,970                     | 0,743       | 1,266       | -0,224  | 0,822   |
| M. Luqman 2014  | 1,074                     | 1,028       | 1,122       | 3,214   | 0,001   |
| Ma 2015         | 0,960                     | 0,826       | 1,115       | -0,534  | 0,593   |
| R. Pasquet 2016 | 0,978                     | 0,811       | 1,180       | -0,231  | 0,817   |
|                 | 0,836                     | 0,715       | 0,977       | -2,256  | 0,024   |

**Şekil 3: Siyah çayın akciğer kanserine etkisine ilişkin 10 çalışmanın etki büyüklüğü sonuçları**

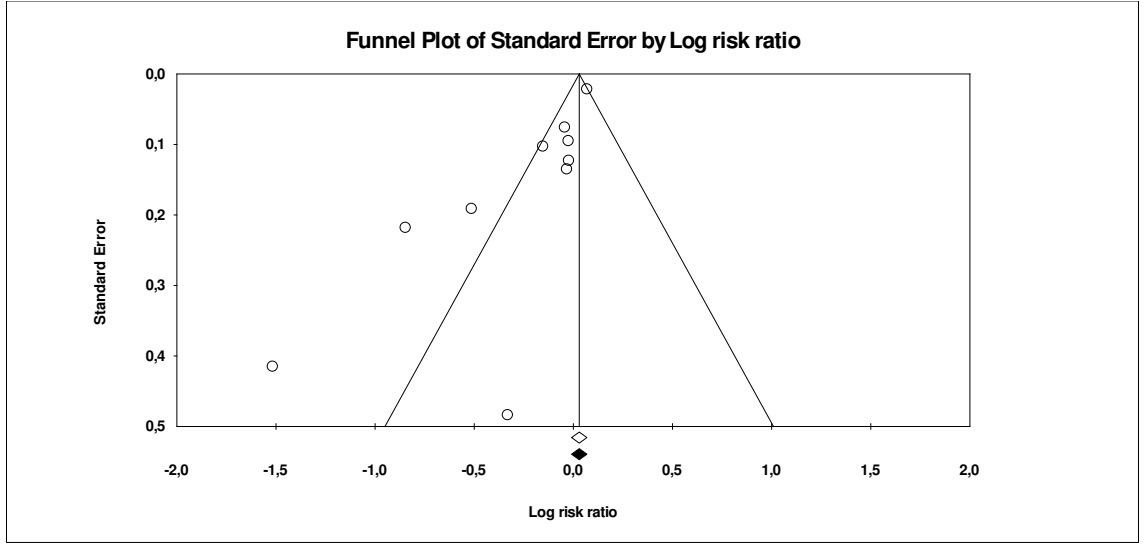
Şekilde görüldüğü üzere ortalama etki büyüklüğü değeri ES=0,836 şeklinde bulunmuştur. Siyah çay tüketimi artıkç akciğer kanseri olma riski azalmaktadır.

**Tablo 6: Uygulamanın Heterojenlik Testi Sonuçları**

| Heterogeneity |        |         |           |
|---------------|--------|---------|-----------|
| Q-value       | df (Q) | P-value | I-squared |
| 46,314        | 9      | 0,001   | 80,567    |

Heterojenlik testi sonuçlarına göre  $p < 0.05$  altında olması dağılımın homojen olmadığını gösterir. Dolayısıyla bu durumda tesadüfi (rastgele) etki modeli kullanılmalıdır.

**Tablo 7:** Uygulamanın Yanlılık Testi Sonuçları



Yapılan işlemler sonucunda oluşan grafiğin örneklemden ve araştırmaların yapıldığı bölgelerden kaynaklı olarak asimetrik olması, çalışmanın yanlı olduğunu göstermekte olup, bu asimetrikliği değerlendirmek üzere istatistiksel tahminler yapılmasının gerekli olduğu bilgisini vermektedir.

#### Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q) -19,00000

#### Kendall's tau without continuity correction

Tau -0,42222  
z-value for tau 1,69941  
P-value (1-tailed) 0,04462  
P-value (2-tailed) 0,08924

#### Kendall's tau with continuity correction

Tau -0,40000  
z-value for tau 1,60997  
P-value (1-tailed) 0,05370  
P-value (2-tailed) 0,10740

Yanlılığı belirlemenin bir başka yolu ise Begg ve Mazumdar sıra korelasyonları testidir. Kendall'ın tau b katsayısı hesaplanır.

*Yapılan uygulama sonuçlarına göre;*

(Tau b = -0,42;  $p > 0.05$ ) olduğundan dolayı yapılan işlem sonucunda çalışmalarda yanlılığın olmadığı görülmektedir.



## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada meta analizi yöntemi ele alınmış olup, siyah çay ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiye meta analizi yöntemiyle bakılmıştır.

Uygulamaya alınmış çalışmalar farklı yıllarda, farklı ülkelerde yapılmış 10 kohort araştırma olmuş olup, siyah çay tüketiminin akciğer kanseri üzerine etkilerini hasta ve kontrol gruplarına göre durumları meta analizi yöntemiyle anlatılmıştır.

Çalışmaların RR ni birleştiren meta analizi sonucu olarak RR katsayısı 0.836 olarak bulunmuştur (p:0.024). Bu değer  $\%95$  güven aralığı 0.715-0.977 sınırları içindedir. Burada görüldüğü üzere en son söylenebilecek RR değeri 0.836 olması çayla ilgili şöyle bir yorum yapılmasını sağlamaktadır: Çalışma, rastgele etki modeline dayanan DerSimonian-Laird yöntemine göre hesaplanmıştır ve  $\%95$  güven aralığının 1 değeri içermemesi bulunan özet *RR oran*'larının istatistiksel anlamda önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Ele aldığımız araştırmaların bir kaçında *RR* oranları yerine odds oranları verilmiştir. Yöntemden doğru sonuçlar alabilmek adına odds oranlarını "Odds Ratio to Risk Ratio Calculates a risk ratio from an odds ratio(<http://clincalc.com/stats/convertor.aspx>)" Programını kullanarak *RR*'ye çevirdik ve çalışmamızı o şekilde tamamladık.

Sonuç olarak, farklı yaklaşımlarla risk oranlarını birleştirmek mümkündür. Birbiriyle çelişen sonuçları ve yanlılığı ortadan kaldırmak adına daha önceden bu alanda yapılmış olan çalışmaları birleştirerek meta analizi yöntemi ile ortak bir karar sağlanabilir.

## 8. KAYNAKLAR

- Akçil, M., (1995), “Ortalamlar Arası Etki Genişliklerinin Meta-Analizi”, *Yüksek Lisans Tezi*, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Akgil, M., (1995), “Ortalamlar Arası Etki Genişliklerinin Meta-Analizi”, *Uzmanlık tezi*, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Akgöz, S., Ercan, İ., ve Kan, İ., (2004), “Meta-analizi”, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30 (2), 107-112.
- Akgül, A., (2003), “Tıbbi Araştırmalardaki İstatistiksel Analiz Teknikleri”, Ankara, 21-22.
- Balcı, S., ve Baydemir C., (2015), “Sağlık Bilimlerinde Meta Analizi,” *Journal of Health Sciences of Kocaeli Üniversitesi*, 1 (1), 9-11.
- Begg, CB., Mazumdar, M., (1994), “Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias, *Biometrics*, 50, 1088-1101.
- Begg, CB., (1996), “The Role of Meta-Analysis in Monitoring Clinical Trials”, *Statistics in Medicine*, 15, 1299-1306.
- Blettner, M., (1999), “Traditional Reviews, Meta-Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology”, *International Journal of Epidemiology*, 28, 1-9.
- Boissel, J.P., Blanchard, J., Panak, E., Peyrieux, J.C., Sacks, H., (1989), “Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. Summary of a panel discussion”, *Controlled Clinical Trials*, 10, 254-281.
- Brocwell, S.E., and Gordon, I.G., (2001), “A comparison of statistical methods for meta – analysis”, *Statistics in Medicine*, 20, 825 – 840.
- Brown, S., (1991), “Measurement of Quality of Primary Studies for MetaAnalysis”, *Nursing Research*, 40(6), 352-355.

Cochran, W.G., (1954), “The Combination of Estimates from Different Experiments”, *Biometrics*.10 (1), 101-129.

Colditz, G.A., Burdick, E. and Mosteller, F., (1995), “Heterogeneity in Meta – Analysis of Data from Epidemiologic Studies. A Commentary”, *American J. of Epidemiology*, 142, 371–382.

<http://clincalc.com/stats/convertor.aspx> (giriş tarihi 5.7.2018).

Çağatay, P., (1994), “Meta Analiz ve Sağlık Bilimlerine Uygulaması”, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Çarkungöz, E., ve Ediz, B., (2010), “Meta Analizinin Veteriner Hekimlikte Uygulanması” , *Yüksek Lisans Tezi*, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Çarkungöz, E., ve Ediz, B., (2010), “Meta Analizi”, *Uludağ Üniversitesi Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 28 (1), 33-37.

Çelik, Y., Çelik, F., (2014), “Turkish Tea: The Only Washed with Snow that Snow Falls on”, *IJBSCS*, 3(2), 1-15.

Deeks, J.J., (2002), “Issues in the selection of a summary statistic for meta – analysis of clinical trials with binary outcome”, *Statistics in Medicine*, 21, 1575 – 1600.

Demirel, D., (2005), “Klinik Çalışmalarda Meta Analizi Uygulamaları”, *Yüksek Lisans Tezi*, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Dubben, HH., Beck-Bornholdt, HP., (2005), “Systematic Review Of Publication Bias In Studies On Publication Bias”, *BMJ*, 331 (7514) ,433-4.

Duval, S., Tweedie, R., (2000), “Trim And Fill: A Simple “Funnel Plot” Based Method of Testing And Adjusting For Publication Bias in Meta Analysis”, *Biometrics*, 50, 455-463.

- Egger, M., Davey, S.G., Schneider, M., Minder, C., (1997), "Bias in Meta Analysis Detected by a Simple, Graphical Test", *British Medical Journal*, 315, 629-634.
- Egger, M. ve Smith, C.D. (1998), "Meta-Analysis Bias in Location and Selection of Studies", *BMJ*, 316, 61-66.
- Elwood M., (2003), "Clinical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials", 3rd Ed., New York: Oxford Medical Pub., 198-217.
- Erdoğan, S., (2011), "Meta Analizinde Heterojenliğin Saptanmasında Kullanılan Yöntemlerin Simülasyon Tekniği ile Karşılaştırılması", *Doktora Tezi*, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Feinstein, A.R., 1996, "Meta-Analysis and Meta-Analytic Monitoring of Clinical Trials", *Statistics in Medicine*, 15, 1237-1280.
- Fisher, R.A., (1932), "Inverse probability and the use of Likelihood", *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 28 (3), 257-261.
- Harrison, F., "Getting Started with meta-analysis". *Methods in Ecology and Evolution* 2010, 2(1):1 – 10. DOI: 10.1111/j.2041-210X.2010.00056.x  
<https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2041-210X.2010.00056.x> (Accessed July. 5. 2018).
- Hartung J., Knapp G., Sinha B.K., (2008), "Statistical Meta Analysis with Applications", *John Wiley & Sons, Inc. Publication*, 63-68.
- Hasselblad, V., (1994), "Meta-Analysis in Environmental Statistics," "Handbook of Statistics", Patil, G.P, Rao, C.R., North Holland, Amsterdam, London, New York, Tokyo: Elsevier.
- Hasselblad, V. ve Hedges, L.V., (1995), "Meta-Analysis of Screening and Diagnostic Tests", *Psychol-Bulletin*, 117(1), 167-178.
- Hasselblad, V. ve McCrory, D.C., (1995), "Meta-analytic tools for medical decision making, A practical guide, ", *Medical Decision Making*, 15, 81-96.

- Hedges, L.V., (1992), "Meta Analysis", *Journal of Educational Statistics*, 4, 279-96.
- Hunter, J., Schmidt F.L, Jackson G.B.,(1982), "Meta-Analysis: Cumulating research findings across studies", *Sage Publication*, 56-62.
- Hunter, J., ve Schmidt, F.L., (1991), "Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings", *Journal of the American Statistical Association*, 413, 242-244.
- Jenicek, M., (1989), "Meta-Analysis in Medicine: Where we are and where we want to go", *Journal of Clinical Epidemiology*, 42 (1), 35-44.
- Kurt, S., "Meta Analizi ve Klinik Çalışmalarda Kullanımı Üzerine Bir Uygulama", (2009), *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Küçükönder, H., Efe, E., (2014), "Meta Analizi ve Tarımsal Uygulamalar", *KSÜ J. Nat. Sci.*, 17 (1).
- L'abbe', K.A., Detsky, A.S., O'Rourke, K., (1987)," Meta-Analysis in Clinical Research", *Annals of Internal Medicine*, 107, 224-233.
- Lipsey M.W., Wilson D.B., (2001), "Practical Meta- Analysis, Thousand Oaks Sage Publication, California", *Applied Social Research Series*, 49, 91- 97.
- Macaskill, P., Walter, S.D., Irwig, L., (2001), "A Comparison of Methods to Detect Publication Bias in Meta Analysis", *Statistics in Medicine*, 20, 641-654.
- Hashibe, M., Galeone, C., Buys, S. S., Gren, L., Boffetta, P., Zhang, Z. F., La, Vecchia, C., (2015), "Coffe, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort", *BJC*, 113, 809-816.
- Moses, L.E. ve Shapiro, D., (1993), "Combining Independent Studies of A Diagnostic Test into A Summary ROC Curve : Data-Analytic Approaches and Some Additional Considerations", *Stat-Med.*, 12, 1293-1316.
- Mosteller, F., ve Coldit, G.A., (1996), "Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis)", *Annual Review of Public Health*, 17,1-23.

- McElvenny, D., Armstrong, B.G., Järup, L., Higgins, J.P.T., (2004), “Meta Analysis in Occupational Epidemiology: A Review of Practice”, *Occupational Medicine*, 54, 336-344.
- Normand, S.L.T., (1999), “Tutorial in Bioistatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, *Combining and Reporting*, *Statistics in Medicine*”, 18, 321-359.
- Olkin, I., (1996), “Meta Analysis: Current Issues In Research Synthesis”, *Statistics in Medicine*, 15, 1253-1257.
- Özdamar, K., (2013), “SPSS ile Biyoistatistik”, 9, Eskişehir: Nisan Kitabevi, 91.
- Petitti, D.B., (1994), “Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine”, *Oxford University Press*.
- Petitti, D.B., (2001), “Approaches to heterogeneity in meta analysis”, *Statistics in Medicine*, 20, 3635-3633.
- Song, F., Khan, K.S., Dinnes, J., Sutton, A.J., (2002), “Assymmetric funnel plots and publication bias in meta analyses of diagnostic accuracy”, *International Journal of Epidemiology*, 31, 88-95.
- Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F., (2000), “Methods for Meta Analysis in Medical Research”, New York, John Wiley and Sons LTD., 37-54.
- Sutton A.J., Higgins J.P.T., (2008), “Recent Developments in Meta Analysis”, *Statistics in Medicine*, 27, 625-650.
- Shelby, L.B., Vaske, J.J., (2008), “Understanding Meta-Analysis: A Review of the Methodological Literature, *Leisure Sciences*, 30(2), 96-110.
- Stroup D.F, Berlin J.A., Morton S.C., (2000), “Meta Analysis of Observational Studies in Epidemiology”, *JAMA*, 283 (15), 2008-2012.

- Şeten, C., “Meta-Analiz: Çok Boyutlu Öğrenci Yaşam Tatmini Ölçeğinin (Mslss) Güvenilirlik Genelleştirmesine İlişkin Bir Uygulama”, (2012), *Yüksek Lisans*, Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Uman, L.S., De Troy, P., Debevere, J., (2011), “Systematic Reviews and Meta-Analyses”, *JCan Acad Child Adolesc Psychiatry*, 20 (1), 57–59.
- Yach, D., (1990)”, Meta-Analysis in Epidemiology”, *South African Medical Journal*, 78, 94-97.
- Yeniay, H., “Yaşam Verilerinin Meta Analizi”, (2013), *Yüksek Lisans Tezi*, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Zlowodzki, M, Poolman, R.W, Kerkhoffs, G.M, Tornetta, P, Bhandari, M., (2007), “How to interpret a meta- analysis and judge its value as a guide for clinical practice”, *Acta Orthopaedica*, 78 (5), 598-609.
- Walter, SD., Janad, AR., (1999), “Meta Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature, *Statistics in Medicine*, 18, 3409-3424.
- Weinburgh, M., 1995, “Gender differences in student attitudes toward science: A meta-analysis of the literature from 1970 to 1991”, *Journal of Research in Science Teaching*, 32 (4), 387-398.
- Wolf, F.M., (1986), “ Meta-Analysis: Quantitative Methods for Research Synthesis”, *Sage Publication*, 3, 7-59.

## 8. EKLER

### Ek 1. Comprehensive meta analysis Paket Programı

Comprehensive meta analysis - [C:\Users\eyaydin\Desktop\META UYGULAMA.cma]

File Edit Format View Insert Identify Tools Computational options Analyses Help

Run analyses →

|    | Study name      | Risk ratio | Lower Limit | Upper Limit | Confidence level | Risk ratio | Log risk ratio | Std Err | I | J | K | L | M | N | O |
|----|-----------------|------------|-------------|-------------|------------------|------------|----------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1  | Tao 2007        | 0.720      | 0.280       | 1.870       | 0.950            | 0.720      | -0.329         | 0.484   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2  | Wang 2009       | 0.600      | 0.410       | 0.870       | 0.950            | 0.600      | -0.511         | 0.192   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3  | N. Tang 2009    | 0.860      | 0.700       | 1.050       | 0.950            | 0.860      | -0.151         | 0.103   |   |   |   |   |   |   |   |
| 4  | Chen 2010       | 0.980      | 0.770       | 1.250       | 0.950            | 0.980      | -0.020         | 0.124   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5  | Ganesh 2011     | 0.220      | 0.100       | 0.510       | 0.950            | 0.220      | -1.514         | 0.416   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6  | Lin 2012        | 0.430      | 0.280       | 0.660       | 0.950            | 0.430      | -0.844         | 0.219   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7  | Zhang 2012      | 0.970      | 0.740       | 1.260       | 0.950            | 0.970      | -0.030         | 0.136   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8  | M. Luqman 2014  | 1.074      | 1.028       | 1.122       | 0.950            | 1.074      | 0.072          | 0.022   |   |   |   |   |   |   |   |
| 9  | Ma 2015         | 0.960      | 0.830       | 1.120       | 0.950            | 0.960      | -0.041         | 0.076   |   |   |   |   |   |   |   |
| 10 | R. Pasquet 2016 | 0.978      | 0.811       | 1.180       | 0.950            | 0.978      | -0.022         | 0.096   |   |   |   |   |   |   |   |
| 11 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 12 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 13 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 14 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 15 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 16 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 17 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 18 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 19 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 20 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 21 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 22 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 23 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 24 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 25 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 26 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 27 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 28 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 29 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 30 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 31 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 32 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 33 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |
| 34 |                 |            |             |             |                  |            |                |         |   |   |   |   |   |   |   |

Risk ratio

Comprehensive meta analysis - [Analysis]

File Edit Format View Computational options Analyses Help

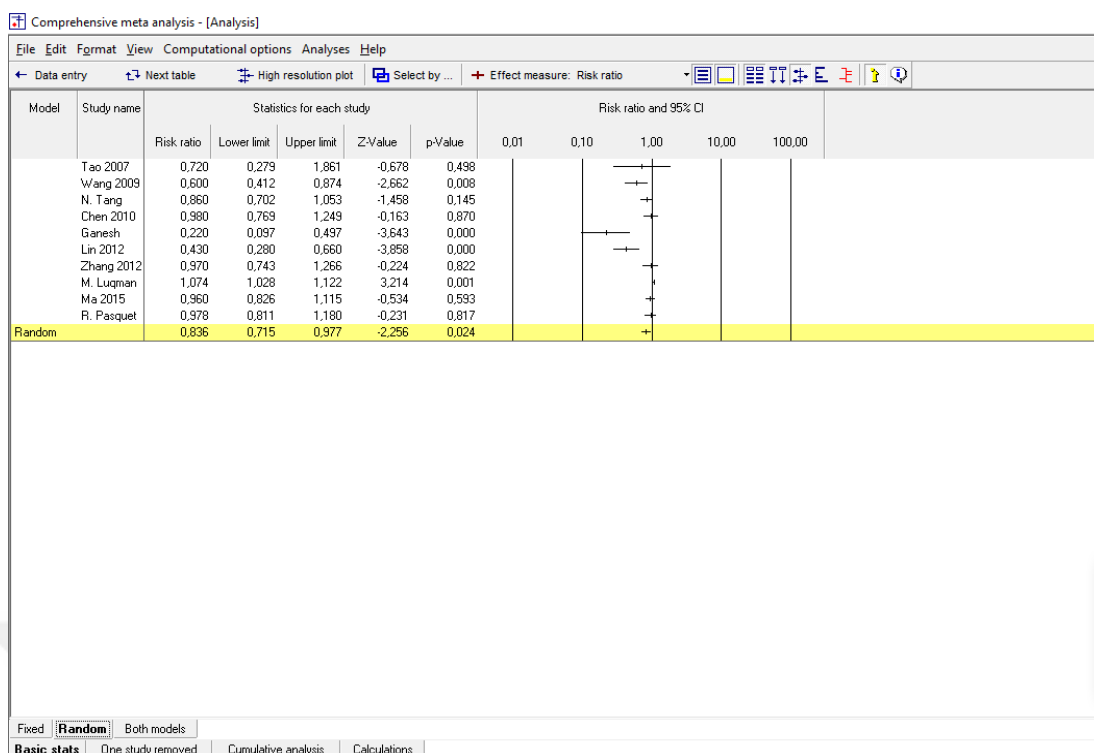
Data entry Next table High resolution plot Select by ... Effect measure: Risk ratio

| Model | Study name | Statistics for each study |             |             |         |         | Risk ratio and 95% CI |      |      |       |        |
|-------|------------|---------------------------|-------------|-------------|---------|---------|-----------------------|------|------|-------|--------|
|       |            | Risk ratio                | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value | 0.01                  | 0.10 | 1.00 | 10.00 | 100.00 |
|       | Tao 2007   | 0.720                     | 0.279       | 1.861       | -0.678  | 0.498   |                       |      |      |       |        |
|       | Wang 2009  | 0.600                     | 0.412       | 0.874       | -2.662  | 0.008   |                       |      |      |       |        |
|       | N. Tang    | 0.860                     | 0.702       | 1.053       | -1.458  | 0.145   |                       |      |      |       |        |
|       | Chen 2010  | 0.980                     | 0.769       | 1.249       | -0.163  | 0.870   |                       |      |      |       |        |
|       | Ganesh     | 0.220                     | 0.097       | 0.497       | -3.643  | 0.000   |                       |      |      |       |        |
|       | Lin 2012   | 0.430                     | 0.280       | 0.660       | -3.858  | 0.000   |                       |      |      |       |        |
|       | Zhang 2012 | 0.970                     | 0.743       | 1.266       | -0.224  | 0.822   |                       |      |      |       |        |
|       | M. Luqman  | 1.074                     | 1.028       | 1.122       | 3.214   | 0.001   |                       |      |      |       |        |
|       | Ma 2015    | 0.960                     | 0.826       | 1.115       | -0.534  | 0.593   |                       |      |      |       |        |
|       | R. Pasquet | 0.978                     | 0.811       | 1.180       | -0.231  | 0.817   |                       |      |      |       |        |
| Fixed |            | 1.030                     | 0.991       | 1.071       | 1.503   | 0.133   |                       |      |      |       |        |

Fixed Random Both models

Basic stats One study removed Cumulative analysis Calculations





## Ek 2. PRISMA Rehberi



### PRISMA 2009 Checklist

| Section/topic                      | #  | Checklist item                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Reported on page # |
|------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>TITLE</b>                       |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Title                              | 1  | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| <b>ABSTRACT</b>                    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Structured summary                 | 2  | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. |                    |
| <b>INTRODUCTION</b>                |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Rationale                          | 3  | Describe the rationale for the review in the context of what is already known.                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| Objectives                         | 4  | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).                                                                                                                                                  |                    |
| <b>METHODS</b>                     |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Protocol and registration          | 5  | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.                                                                                                                               |                    |
| Eligibility criteria               | 6  | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.                                                                                                      |                    |
| Information sources                | 7  | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.                                                                                                                                  |                    |
| Search                             | 8  | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.                                                                                                                                                                               |                    |
| Study selection                    | 9  | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).                                                                                                                                                   |                    |
| Data collection process            | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.                                                                                                                                  |                    |
| Data items                         | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.                                                                                                                                                                       |                    |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.                                                                                      |                    |
| Summary measures                   | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).                                                                                                                                                                                                                               |                    |
| Synthesis of results               | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.                                                                                                                                                   |                    |



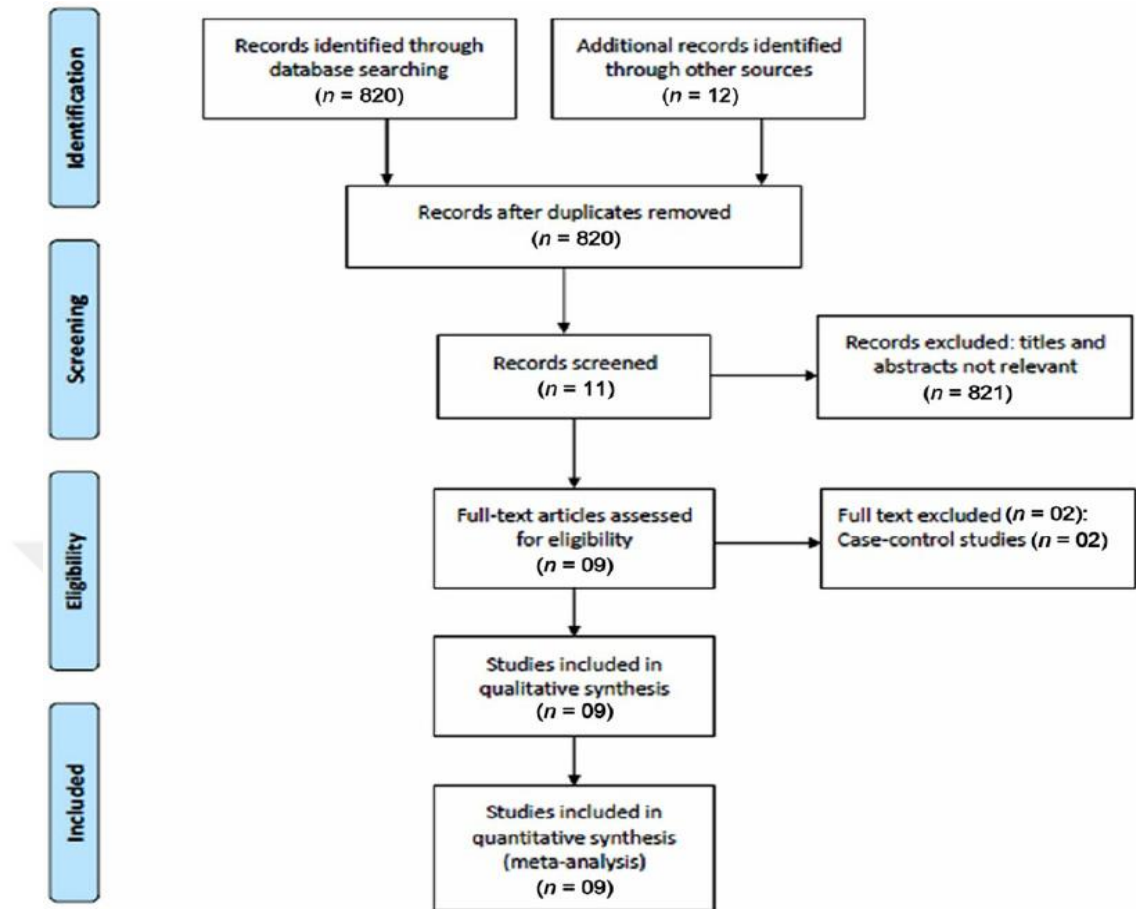
## PRISMA 2009 Checklist

| Section/topic                 | #  | Checklist item                                                                                                                                                                                           | Reported on page # |
|-------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Risk of bias across studies   | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).                                                             |                    |
| Additional analyses           | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.                                                         |                    |
| <b>RESULTS</b>                |    |                                                                                                                                                                                                          |                    |
| Study selection               | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.                                          |                    |
| Study characteristics         | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.                                                             |                    |
| Risk of bias within studies   | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).                                                                                                |                    |
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. |                    |
| Synthesis of results          | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.                                                                                                  |                    |
| Risk of bias across studies   | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).                                                                                                                          |                    |
| Additional analysis           | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).                                                                                    |                    |
| <b>DISCUSSION</b>             |    |                                                                                                                                                                                                          |                    |
| Summary of evidence           | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).                     |                    |
| Limitations                   | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).                                            |                    |
| Conclusions                   | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.                                                                                  |                    |
| <b>FUNDING</b>                |    |                                                                                                                                                                                                          |                    |
| Funding                       | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.                                                               |                    |

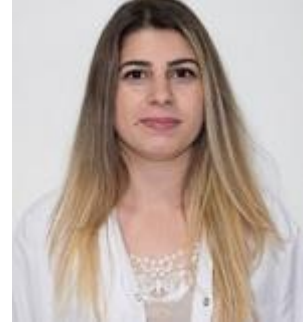
From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

### Ek 3. Akış Diyagramı



## 9. ÖZGEÇMİŞ



**1. Adı Soyadı** : Ayca GÖKBUDAK

**İletişim Bilgileri**  
**Adres** : Protokol Yolu No:45, 10. Yıl Cd., 34010 Zeytinburnu/İstanbul

**Telefon** : 0212 444 8 276

**Mail** : agokbudak@biruni.edu.tr

**2. Doğum Tarihi** : 10.11.1991

**3. Unvanı** : Öğretim Görevlisi

**4. Öğrenim Durumu** : Yüksek Lisans

| Derece        | Alan           | Üniversite          | Yıl  |
|---------------|----------------|---------------------|------|
| Lisans        | İstatistik     | Selçuk Üniversitesi | 2014 |
| Yüksek Lisans | Biyoistatistik | Biruni Üniversitesi | 2018 |

**5. Akademik Unvanlar:** Öğretim Görevlisi

**6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri**

**6.1. Yüksek Lisans Tezleri**

**6.2. Doktora Tezleri**

**7. Yayınlar**