T.C

BİRUNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

BİYOİSTATİSTİK YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

KLİNİK ÇALIŞMALARDA META ANALİZİ VE META REGRESYON: BİR UYGULAMA

Harun BULUT

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK

Ocak, 2021

T.C

BİRUNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

BİYOİSTATİSTİK YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

KLİNİK ÇALIŞMALARDA META ANALİZİ VE META REGRESYON: BİR UYGULAMA

Harun BULUT

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK

Ocak, 2021

T.C.

BİRUNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEKLİSANS TEZ ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı : BİYOİSTATİSTİK

Program : BİYOİSTATİSTİK

Öğrencinin;

Adı ve Soyadı : **HARUN BULUT**

Öğrenci No : **170803001**

Danışman : **PROF. DR. MEMET YUSUF ÇELİK**

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalında Harun BULUT tarafından hazırlanan "Klinik Çalışmalarda Meta Analizi ve Meta Regresyon: Bir Uygulama" adlı tez çalışması jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22 /01 /2021

Jüri Üyesinin Unvanı, Adı, Soyadı	Çalıştığı Kurum	İmza
PROF. DR. MEMET YUSUF ÇELİK	BİRUNİ ÜNİVERSİTESİ	
PROF. DR. FATMA ÇELİK	BİRUNİ ÜNİVERSİTESİ	
PROF. DR. AHMET DİRİCAN	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ	

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Leman ŞENTURAN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

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.

Harun BULUT

TEŞEKKÜRLER

Çalışmam sürecinde tez danışmalığımı üstlenerek çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında bana yol gösteren, her türlü bilimsel, manevi desteğini ve sonsuz anlayışını esirgemeyen, değerli tez danışmanım Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK hocam olmak bölüm üzere, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Fatma ÇELİK hocama, teşekkürlerimi borç bilirim. Bununla birlikte tez yazım sürecinde her zaman yanımda olan değerli meslektaşlarım Öğr. Gör. Emre AYDIN ve Öğr. Gör. İbrahim Halil BAĞIŞ'a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteği veren annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ii
BEYAN iii
TEŞEKKÜRLER iv
İÇİNDEKİLER v
SİMGE/SEMBOL VE KISALTMA LİSTESİ vii
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ viii
TABLOLAR LİSTESİ ix
TÜRKÇE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER x
İNGİLİZCE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Meta Analizi 3
2.1.1 Meta Analizinin Tarihçesi 3
2.1.2 Meta Analizi Tanımı? 4
2.1.3 Meta Analizi Neden Yapılmalıdır? 4
2.1.4 Meta Analizinin Amaçları 6
2.1.5. Meta Analizinin Avantajları ve Dezavantajları 6
2.1.6 Meta Analizinin Aşamaları 8
2.1.7 Meta Analizinde Kullanılan Kavramlar 9
2.2 Meta Analzinde İstatistiksel Model Seçimi 22
2.2.1 Sabit Etki Modeli 22
2.2.2 Rastgele Etki Modeli 23
2.3 Meta Analizinde Kullanılan Yöntemler ve Etki Ölçütleri 24
2.3.1 Mantel-Haenszel Yöntemi 25
2.3.2 Peto Yöntemi 26
2.3.3 Genel Varyansa Dayalı Yöntemi 27
2.3.4 DerSimonian - Laird Yöntemi 28
2.4 Meta Analizinde Yapılan Çalışmaların Birleştirilmesi İçin Kullanılan Farklı Yöntemler 29
2.4.1 Olasılık (p) Değerlerinin Birleştirilmesi 30
2.4.2 Sürekli Olmayan İkili (Binary) Değişkenlerinin Birleştirilmesi 33
2.4.3 Sürekli Olmayan Değişkenlerin Birleştirilmesi 33
2.4.4 Korelasyon Katsayılarının Birleştirilmesi 34
2.5 Meta Analizinde Heterojenlik 34

2.5.1 Heterojenlik Testi (Cochran'ın Q İstatistiği) 35
2.5.2 Heterojenlik Ölçütleri 36
2.5.3 Grafik Gösterimleri 41
2.5.4 Meta Analizindeki Heterojenliğin Nedenleri 46
2.5.5 Meta Analizindeki Heterojenliğin Açıklanması 47
2.5.6 Meta Analizinde Karşılaşılan Sorunlar 48
2.5.7. Duyarlılık Analizi 50
2.6 Meta Regresyon 50
2.6.1 Meta Regresyon Analizi Formülleri 54
2.6.2. Meta Regresyon Yönteminde Yapılan Örnek Çalışmalar 54
2.7 Çölyak ve Kanser 57
3. GEREÇ VE YÖNTEM 60
4. BULGULAR 64
5. TARTIŞMA SONUÇ VE ÖNERİLER 69
5.1 Tartışma 69
5.2 Sonuç ve Öneriler 72
6. KAYNAKLAR 73
7. EKLER 84
Ek 1: PRISMA Rehberi 84
Ek 2: Etik Kurul Onayı 86
8. ÖZGEÇMİŞ 87
9. İNTİHAL RAPORU 88

SİMGE/SEMBOL VE KISALTMA LİSTESİ

$\bar{x}$	Ortalama
S^2, σ^2	Varyans
μ	Kitle Ortalaması
SH	Standart Hata
SS	Standart Sapma
r	Korelasyon Katsayısı
Z	Fisher Z istatistiği
G.A	Güven Aralığı
ES	Etki Büyüklüğü
RR	Relatif Risk Oranı
OR	Odds Oranı
OOR	Özet Odds Oranı
RD	Risk Farkı
Q	Heterojenlik Testi
I^2	Heterojenlik Risk Test İstatistiği
θ	Sabit Etki Büyüklüğü
ε	Hata Terimi
Δ	Glass'ın Delta İstatistiği
Exp	Eksponsiyel

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil No	Şekil İsmi	Sayfa No
Şekil 2.1.	Meta Analizi Yapılırken İzlenmesi Gereken Adımları	9
Şekil 2.2.	Gerçek ve Gözlenen Etkiler Sembolleri	10
Şekil 2.3.	Çalışmalara Ait Korelasyonların Fisher z'ye Dönüştürülmesi	19
Şekil 2.4.	Forest Grafik	42
Şekil 2.5.	Galbraith Radial Grafik	43
Şekil 2.6.	L'abbe Grafik	43
Şekil 2.7.	Funnel (huni) Grafik	44
Şekil 2.8.	Normal Quantile Grafik	45
Şekil 2.9.	Standardize Edilmiş Artık Histogramı	46
Şekil 4.1.	Sistematik Arama ve Tarama Sürecini Detaylandıran PRISMA Diyagramı (PRISMA 2009) (Ek 1.)	65
Şekil 4.2.	Çölyak ve Kanser İlişkisi Arasındaki Değerlendirilen Bulguların Meta Analiz Sonuçları	67

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Tablo İsmi** **Sayfa No**

Tablo 2.1. Cohen Etki Büyüklüğü Sınıflandırması 10

Tablo 2.2. Meta Analizinde Veri Türleri ve Etki Büyüklükleri 11

Tablo 2.3. Etki Büyüklükleri Hesap Tablosu 16

Tablo 2.4. Etki Modelleri , Yöntemler ve Etki Ölçütleri 25

Tablo 2.5. 2x2 lik Tablonun Verileri 25

Tablo 2.6. Meta Analizde Çalışmalardaki Değerlere Göre Geliştirilen Birleştirme Yöntemleri 30

Tablo 4.1. Meta Regresyon Analizinde Kullanılan Veriler 66

Tablo 4.2. Sabit Etkili Modelin ve Rastgele Etkili Modelin Alt Sınırlarının ve Üst Sınırlarının Sonuçları 66

Tablo 4.3. Z Testi Sonuçları 66

Tablo 4.4. Heterojenlik Testi Sonuçları 67

Tablo 4.5. Çölyak ve Kanser İlişkisi Arasındaki Değerlendirilen Bulguların Meta Regresyon Sonuçları 68

TÜRKÇE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER

Bulut, H. (2021). Klinik Çalışmalarda Meta Analizi ve Meta Regresyon: Bir Uygulama. Yükseklisans Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Bu çalışmanın amacı araştırıcılara meta analizi ve meta regresyon yöntemini tanıtarak, uygulanabilir bir çözüm haline getirmektir. Çalışma çölyak hastalığı ve kanser üzerinde yapılmış olan farklı yıllar ve ülkelerde dokuz çalışma üzerinde bir uygulama yapılarak gösterilmiştir. Regresyon veya çoklu regresyon yöntemlerini bir veya daha fazla ortak değişken (bağımsız değişken) ve bir bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Mevcut çalışmada, değişik sonuçlarla bildirilen çölyak hastalığının kanserle olan ilişkisine ait mevcut kanıtların gücünü değerlendirmek için meta analiz ve sonrası meta regresyon yapıldı. Çalışma sonuçlarındaki değişkenlik veya heterojenliğin incelenmesi de kritik bir sonucu incelemek açısından önem arz eder. çölyak hastalığı ile kanser arasındaki mevcut çalışmalar, meta analizi birleştirildi. İkinci adımda meta regresyon analizi uygulandı. Bu sonuç, çölyak hastalarında genel malignite insidansının biraz arttığı söylenebilir. Ayrıca Meta regresyon yönteminde etki büyüklüğü ile regresyon varlığı test edilmiştir. Test sonucunda ilişki olduğu belirlenememiştir. İlgili sonuca göre; çölyak hastalığı ve kanser arasındaki ilişki için yapılan çalışmada alınan verilerin heterojenite derecesinin orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Meta-analizi yaparken kapsama alınan çalışma sayısı az veya çalışmaların güven aralıkları (%95GA) çok geniş ise heterojenite açısından yanlış negatif bir sonuç elde edilebileceği dikkate alınmalıdır. Çalışma dizaynlarında (design) çalışmalar arası veya hasta popülasyonlarında heterojenite, meta-analizlerdeki yapılan en yaygın kusurlardan biridir. Ayrıca, çalışmada bilinen klasik regresyon yöntemleri kullanarak moderatör (bağımlı ve bağımsız bir değişken arasındaki ilişkinin gücünü etkileyen üçüncü bir değişken) değişkenlerin çalışma etki büyüklüğü (effect size) üzerindeki etkisini incelemek için meta-analizde kullanılan meta-regresyon yönteminin kritik yönleri tanıtılmıştır. Ayrıca, verilerin bir uygulaması yapılmıştır. Meta-regresyonda çalışmaların ve açıklayıcı değişkenlerin sayısının az olması durumu da, heterojenliğin potansiyel nedenleri olarak ifade edileceği bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: Meta analizi, Meta regresyon, Çölyak hastalığı, Kanser

İNGİLİZCE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER

Bulut, H. (2021). Meta Analysis and Meta Regression in Clinical Studies: An Application. Master Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, Istanbul.

With this study, the presentation of meta-analysis and meta-regression methods as useful solutions to the researchers is aimed. It has been conducted as a practice of nine studies which are on celiac disease and cancer cases that are observed in different years and countries. The regression and multiple regression methods are used in order to evaluate the relationship between one or more covariates (independent variables) and one dependent variable. In this study, a meta-analysis and post-meta-regression were conducted to evaluate the strength of the differently reported existing evidence for the association of celiac disease with cancer. Examining the variability or heterogeneity in the results of studies is essential for evaluation of the conclusion. Firstly, the present studies on celiac disease and cancer were combined with meta-analysis, and then meta-regression method was performed. As a result, it is marked that the incidence of malignancy is slightly increased in patients with celiac diseases. The existence of regression was also tested with effect size in the meta-regression method. However, no relation has been found as a result of the test. According to the related results; the heterogeneity level of the obtained data in the study on the relationship between celiac disease and cancer was found to be moderate. During the process of meta-analysis, if the number of included studies are inadequate or the confidence intervals of the studies are too wide (%95), it should be taken into consideration that a false negative result can be obtained in terms of heterogeneity. One of the most common mistakes in meta-analysis is the heterogeneity in patient population or in study designs. By using usual and classic regression methods, the important perspectives of the meta-regression method used in meta-analysis to examine the effect of the moderator variables (a third variable that affects the strength of the relationship between dependent and independent variables) on the study effect size were presented in the study. In addition, a practice of the data has been conducted. It should be noted that the low number of studies and explanatory variables in meta-regression can be stated as potential causes of heterogeneity.

Keywords: Meta-analysis, Meta-regression, Celiac disease, Cancer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meta analizi uzun yıllar araştırıcıların aynı konuda yapmış oldukları araştırmaları birleştirdiğinden; araştırmalardaki çelişkileri ortadan kaldıran, güçlü bir sonuç elde eden ve nihai geçerli bir sonuç oluşturması açısından çok güçlü bir yöntemdir (Akgöz ve ark., 2004).

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 yanlılık ve hata istemeyen sağlık alanı araştırıcıları 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 (Akgöz ve ark., 2004; Bakioğlu & Özcan, 2016).

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 (Bakioğlu ve Özcan, 2016).

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 odds ratio, relatif risk 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 (Akgöz et al., 2004; Bakioğlu & Özcan, 2016; Çarkungöz & Bülent, 2009).

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.

Meta-analiz regresyonu veya meta-regresyon, çoklu çalışmaların sonuçları arasındaki istatistiksel heterojenliğin çalışmaların bir veya daha fazla özelliğiyle ne ölçüde ilişkili olabileceğini araştıran standart meta analizin bir uzantısıdır. Meta-analizi gibi, meta-regresyon da genellikle çalışma düzeyinde özet veriler üzerinde yürütülür, çünkü tüm çalışmalarda bireysel gözlemler mevcut değildir (Thompson and Higgins, 2002).

Meta regresyon, birbirinden farklı araştırmacıların farklı zaman ve yerde yapmış oldukları çalışmaların istatistiksel sonuçları için heterojenlik durumuna rastlandığı ve heterojenlik sorunu çözüldükten sonra geçerli, güvenilir, etkin ve varyansın minimum tahmininin yapılabilmesi için önemli bir şekilde tercih edilen meta analizi yöntemidir (Küçükönder ve Ercan, 2014).

Meta analizi ve meta regresyonun tercih edilmesindeki en büyük etkenlerden birisi de daha hızlı, kolay ve başka bir yönteme ihtiyaç duyulmadan uygulanabilmesidir (Hartung et al., 2011).

Bu araştırmada, istatistiksel bir yöntem olan meta analizinden yararlanılarak meta regresyon yönteminin uygulaması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, çeşitli sağlık alanlarında yapılan aynı konudaki birden fazla çalışmanın sonuçlarının meta analizi yöntemi ile özetlenmesi ve bu çalışmaların sonuçları arasındaki ilişkiyi ortaya koyan meta regresyon analizinin uygulanması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada veri seti olarak, çölyak hastalığı ile kanseri arasındaki ilişki üzerine yayımlanmış makale taraması yapılmıştır. Çölyak hastalığı ve kanser ilişkisi için elde edilen literatür bilgilerinin verilerine ilk olarak meta analizinde yöntemi uygulanmıştır. Çıkan sonuçlar doğrultusunda meta regresyon analizi yapılarak, çölyak hastalığı ve kanser arasındaki ilişkiyi açıklayacak regresyon denklemi elde etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meta Analizi

2.1.1 Meta Analizinin Tarihçesi

Meta analizi ilk defa 1904 yılında Karl Pearson tarafından ölüm oranı ve tifo aşısı arasındaki korelasyon ilişkisini incelemek için beş farklı çalışmanın verilerini analiz etmek için uygulanmıştır (Balcı ve Baydemir, 2015). Pearson, korelasyon hesaplamasını aşı yapan ve aşı yapmayan bireylerin enfeksiyon hızını veren 2x2 şeklinde oluşan tablolardan yararlanarak, her bir tablodan elde ettiği sonuçların aşılama ve enfeksiyon arasındaki ilişkiyi hesaplamıştır. Daha sonra bu ilişkileri değerlendirmek için bulunan korelasyon değerlerinin ortalamasını hesaplayarak, bu değeri etki büyüklüğünün bir göstergesi olarak kullanmıştır (Çarkungöz ve Bülent, 2009; Hedges, 1992). Bulunan değeri çiçek aşısının tipik etki büyüklüğü ile karşılaştırmış ve tifo ateşinin aşılama üzerinde etkili olmadığını bulmuştur. Pearson tarafından bulunmuş olan meta analizi, günümüzde kullanılan meta analizinin bütün özelliklerini içermektedir (Çarkungöz ve Bülent, 2009; Dinçer, 2014; Hedges, 1992).

1930'lu yıllardan sonra ilgi duyulmaya başlayan meta analizi, daha sonra çok kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (Akçil ve Karaağaoğlu, 2001; Çarkungöz ve Bülent, 2009). L.H.C. Tippett 1931 yılından sonra çalışmalarda tek bir p değeri sonucuna ulaşabilmek için en düşük p değeri kullanılması gerektiğini belirtmiştir (Olkin, 1996). Fisher, 1932'de geliştirmiş olduğu yöntemde ise farklı çalışmalardan elde edilen olasılık sonuçlarının tamamını bir araya getirmiştir (Akçil ve Karaağaoğlu, 2001; Çarkungöz ve Bülent, 2009). William tarafından yapılan makalelerde, 1937 ve 1950 yılları arasında elde edilen sonuçların tek bir sonuç halinde birleştirilmesi için farklı yöntemler tartışılmıştır (Çarkungöz ve Bülent, 2009; Olkin, 1996). Takvimler 1954'ü gösterdiğinde Cochran, farklı yer, zaman ve birim gibi farklı parametre değişkenlerini belirleyerek, yapılmış olan çalışmaların en uygun biçimde birleştirilmesini sağlayan ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirmiştir (Elwood, 2017).

Meta analizi terimi ilk kez 1976 yılında Glass tarafından "genel sonuçlar elde etmek amacıyla istatistiksel analiz sonuçlarının analizi " olarak ifade edilmiştir (Çarkungöz ve Bülent, 2009; Hedges, 1992). Meta analizi bu tarihlerden sonra birçok alanda kabul edilen bir araştırma yöntemi olarak kullanılmaya başlamıştır (Durlak and Lipsey, 1991). Son olarak 1980-1991 tarihleri arasında 800'ün üzeri çalışmada meta analizi yöntemi kullanılmıştır (Berk, 2019).

Günümüzde ise meta analizi birçok alanda kullanılmakta olup, en yaygın olarak tıp, sağlık bilimleri, eğitim, biyomedikal bilimler, psikoloji gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Çarkungöz ve Bülent, 2009).

2.1.2 Meta Analizi Tanımı?

Meta analizi, kanıta dayalı sağlık hizmetlerinde temel bir rol oynar. Diğer çalışma tasarımlarıyla karşılaştırıldığında (randomize kontrollü çalışmalar veya kohort çalışmaları gibi), meta-analiz kanıta dayalı sağlık hizmetlerinde 'kanıt düzeyleri' piramidinin en üstünde yer alır (Celik, 2018).

Meta analizi genel olarak incelendiğinde, yapılan çalışma konusu hakkında analizlerin toplanması veya bu sonuçların birleştirilmesi anlamına gelmektedir (Akgöz ve ark., 2004). Daha detaylı olarak incelendiğinde meta analizi; çeşitli sağlık alanlarında yapılan birden fazla çalışmanın sonuçlarını özetleyip, araştırmacıların nicel sonuçlar elde etmesi ve doğru karar vermesi için belirli bir konu hakkında birbirinden bağımsız çalışmaların ortak bir sonuca bağlanarak elde edilen istatistiksel analizlerinin yapıldığı bir karar verme yöntemidir (Dinçer, 2014). Uluslararası literatürde ise meta analizi, daha önceden yapılmış olan çalışmalardaki verilerin analiziyle belli bir rakamsal sonuçları elde etmeye yarayan, elde edilen sonuçları homojenlik veya heterojenlik açısından bir takım istatistiksel yöntemler kullanan ve bu sonuçları birleştirerek ölçüm ve etki tahminleri yapan bir yöntem olarak belirtilmektedir (Dawson-Saunders and Trapp, 1994).

Meta analizi çalışması sonucunda çalışılan konu ile ilgili detaylı bilgiler elde edilebildiği gibi, yapılan çalışmanın tartışmalı tarafları da sonuca bağlanabilir. Bu durumda meta analizi çalışması yapan bir araştırmacı, bundan sonra gelebilecek araştırma sorularını kolaylıkla belirleyebilecektir (Dinçer, 2014).

Dawson vd. (1994)'ye göre meta analizi daha önceden yapılmış olan çalışmaların birlikte ele alındığı bir yöntemdir. Dawson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha önceki tarihlerde gerçekleştirilmiş çalışmaların tümünün ele alındığı yönteme meta analizi adı verildiğini belirtmiştir. Meta analizi yapılırken belirlenen konu hakkındaki bütün çalışmaları ele almak önemlidir. Bu sebepten dolayı meta analizi yapılan "çalışmaların çalışması" olarak tanımlanır (Dawson-Saunders and Trapp, 1994).

2.1.3 Meta Analizi Neden Yapılmalıdır?

'Kanıt düzeyleri' piramidinin en üstünde yer alır. Bu, elimizdeki farklı kanıt düzeylerini tartmamızı sağlayan bir piramittir. Piramitte yukarı çıktıkça, her bir kanıt

seviyesi, altındaki seviyeye göre daha az önyargıya maruz kalır. Bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, havuzlanmış analize katkıda bulunan herhangi bir bireysel çalışmadan, hastalık veya diğer sonuçlar için tedavinin etkisinin veya risk faktörünün daha kesin bir tahminini içerebilir. Bu nedenle, meta analizler sağlık hizmeti kanıtlarının zirvesi olarak görülebilir (Celik, 2018).

Kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzları, bakımın kalitesini, hasta erişimini, tedavi sonuçlarını, bakımın uygunluğunu, verimliliği ve etkililiği iyileştirmek ve fayda maliyet oranını iyileştirerek maliyet kontrolünü sağlamak için geliştirilen ifadeleri temsil eder (Brunarski, 2009).

Önemli tıbbi sorular, genellikle farklı yerlerdeki farklı araştırma ekipleri tarafından bir kereden fazla incelenir. Çoğu durumda, bir konuyla ilgili bu çok sayıda küçük çalışmanın sonuçları çeşitli ve çelişkilidir, bu da klinik karar vermeyi zorlaştırır. Klinik uygulamayı etkileyen kararlara varma ihtiyacı, "kanıta dayalı tıbba doğru ivmeyi artırdı (Celik, 2018; Sackett et al., 1996).

Meta analiz, farklı araştırmaların birçok yönüne katkıda bulunur, örneğin (Celik, 2018).

1. Meta-analiz, derleme çalışması gibi çalışmaların birleşimi olarak kullanılan bir yöntem değildir. Zaten bilinenleri özetlemek yerine yeni bilgiler üretir.

2. Meta-analiz orijinal bir makale olarak kabul edilir. Çünkü orijinal istatistiksel yöntemleri kapsar. Bu nedenle, Meta-analizin sonuçları da orijinaldir.

3. En iyi kanıt yöntemidir.

4. Yeni bilimsel araçlar geliştirir.

5. Büyük örneklem büyüklüğü kullanarak problemleri çözmek için kılavuzlar sağlar.

6. Ters olan çalışmaların sonuçlarını birleştirir ve bu zıt sonuçların son noktasını belirler.

7. Farklı çalışmaları birleştirerek istatistiksel gücü artırır.

8. Herhangi bir bireysel çalışmadan türetilen ölçümden mümkün olandan daha yüksek bir istatistiksel güç ve daha sağlam bir nokta tahmini sağlar.

9. Dahil edilen çalışma sonuçlarının yeni bir ağırlıklı ortalamasını üretir

10. Dahil edilen çalışmaların kalitesi ile sınırlıdır

11. Genel tedavi etkilerinin daha kesin ve yeni bir tahminini sağlamak için kullanılır.

2.1.4 Meta Analizinin Amaçları

Meta analizi yapılmasının amaçları literatürde aşağıdaki şekilde belirtilmektedir:

- Belirli bir konu üzerinde yapılmış birbirinden farklı çalışmaların sonuçlarını bir araya getirerek örneklemi daha geniş hale getirmek ve bu sayede problemle alakalı daha güçlü ve kesin parametre tahminleri yapabilmek (Balcı ve Baydemir, 2015).
- Örneklem büyüklüğünü arttırmak şartıyla istatistiksel sonuçların önemliliğini arttırmak (Akgöz ve ark., 2004).
- Bireysel olarak yapılan çalışmaların en başında düşünülmeyen ancak çalışmaya etkisi olduğu düşünülen farklı alt grupların tedavi etkinliğini ve çalışmadaki değişimi gözlemlemek (Akçil ve Karaağaoğlu, 2001).
- Yapılan çalışmanın sonuçlarından elle edilen tutarsızlıkların nedenlerinin belirlenip çözüme kavuşturulması,
- Yapılan çalışmanın sonuçlarının heterojenliğini incelemek ve heterojenliğe neden olan problemleri bulup çözüme kavuşturulması,
- Çalışmada herhangi bir şekilde yapılabilecek olan yanlılığın önüne geçebilmek (Balcı ve Baydemir, 2015).
- Elde edilen sonuçlar sayesinde ilerleyen zamanlarda incelenebilecek yeni araştırma konularının önünü açmak (Çarkungöz ve Bülent, 2009).
- İleride herhangi bir konu üzerinde alınacak kararlara ve bu konuyla alakalı araştırmalara yardımcı olmak (Çarkungöz ve Bülent, 2009).

2.1.5. Meta Analizinin Avantajları ve Dezavantajları

Meta analizinin avantajları ve dezavantajları şu şekilde sıralanabilir:

- Araştırmacılar belirli bir konu üzerinde literatür taraması yaptıkları sırada enerji ve zaman konusunda tasarruf sağlar.
- Araştırmacıların meta analizi uygulaması yaptığı sırada ilgilenilen konuya ait soruların veya bu soruların çözümüne ilişkin kullanılacak adımların daha net bir şekilde belirlenmesine yardımcı olur.
- Küçük kapsamlı çalışmaları bir araya getirerek tek bir sonuç haline getiren bir yöntem olması, daha fazla çalışma sayısına ulaşıp daha fazla örneklem büyüklüğüne ulaşmayı sağlar ve bu sayede çalışmanın etki büyüklüğüne ilişkin daha doğru ve kesin tahminler yapmayı sağlar.

- Birbirinden bağımsız olarak yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasındaki tutarsızlıklar giderilip, araştırma konusundaki tutarsızlık probleminin ortadan kaldırılması için genel bir çözüm bulmayı sağlar (Balcı ve Baydemir, 2015).

Abramson (2001)'a göre meta analizinin avantajları şu şekilde anlatılmıştır (Akgöz ve ark., 2004):

- Bireysel olarak yapılan çalışmalar benzer sonuçlara sahip ise, bu çalışmadan elde edilecek olan sonuçların geçerliliği kuvvetlenecektir.
- Bireysel olarak yapılan çalışmaların istatistik analiz sonuçlarından daha önemli sonuçlar elde edilebilmesi için çok küçük örnekleme ihtiyaç duyulabilir, böyle bir duruda meta analizi ile yapılan çalışmaların bulgularından elde edilen sonuçlar birleştirilerek en iyi şekilde çözüme kavuşturulabilir.
- Eğer bireysel olarak yapılan çalışmalarda farklı bulgulara ulaşılıyor ise bu farklılığı oluşturan sorunların nedenlerini araştırarak yeni hipotez oluşumuna veya yeni bilgilere ulaşmaya yardımcı olur.
- Eğer bireysel olarak yapılan çalışmalarda benzer bulgulara ulaşılıyor ise bulunan sonuçları birleştirmek için üzerinde çalışılan, diğer ilişkilerin gücünü veya çalışılan bir dış etkenin etkisini daha iyi anlamak için tahminler yapmaya yardımcı olur.
- Farklı alanlarda uygulanmış çalışmaların dış etkenlerinin etkilerini ve bu dış etkenlerin çeşitli sebeplerden dolayı ortaya çıkan etkilerini karşılaştırmakta yardımcı olabilir.

Meta analizinin yukarıda belirtilen avantajlarının dışında bazı konularda meta analizi ile ilgili olumsuz eleştiriler de yapılmıştır. Literatürde yer alan bu dikkat çekici ve önemli eleştiriler aşağıda belirtilmiştir:

- Yapılan çalışmadaki değişkenin tanımı, ölçüm teknikleri ve katılımcı profilleri farklılıklar gösterebileceğinden, çalışmalardan elde edilen sonuçların birleştirilmesi genel sonuca varılmasının önemli olmadığıdır.
- Belirli bir konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, büyük bir çoğunluğunun istatistiksel sonuçlar açısından önemli farklılıklarla

sonuçlandığı görülmekte ve bu durumda meta analizinin yanlı tahminler yapmasına neden olmaktadır.

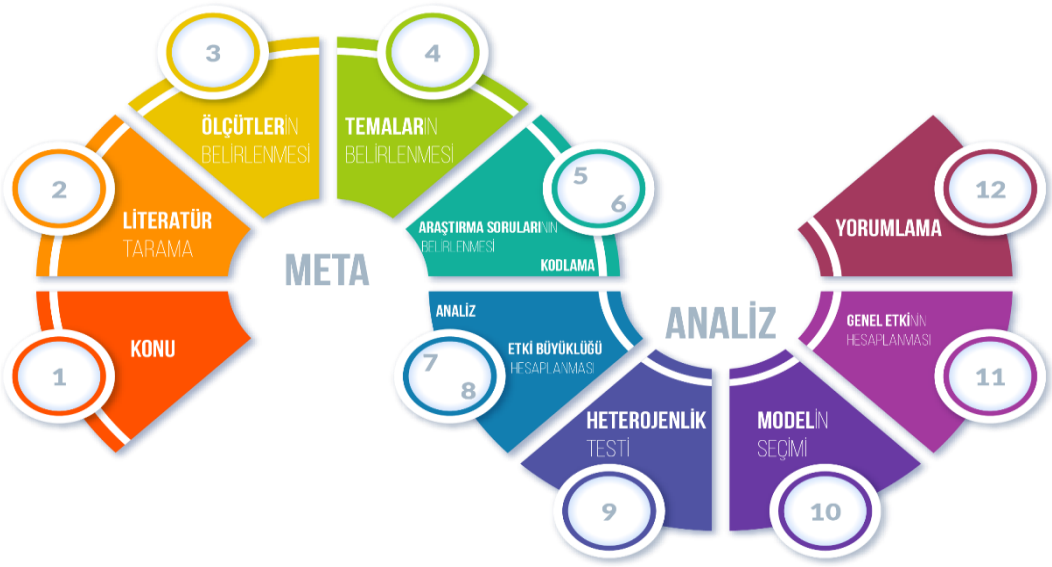
- Meta analizinin güvenilirliğinin zedelenmesinin sebebi, aynı konuda yapılmış çalışmalardan çıkmış birçok yayının yanlı olmasıdır.
- İyi bir şekilde tasarlanıp hazırlanmış çalışmalar ile yeteri kadar iyi bir şekilde tasarlanıp hazırlanmayan çalışmaların aynı çerçevede birleştirilip değerlendirilmesi meta analizi hakkında olumsuz eleştiriler almasını sebep olmaktadır.

2.1.6 Meta Analizinin Aşamaları

Meta analizi yapmak isteyen araştırmacıların yaptıkları en önemli hata, hemen bir konu belirleyerek çalışmanın analizine başlamalarıdır. Burada unutulmaması gereken nokta, en önemli konunun analiz süreci olmasıdır. Meta analizindeki en önemli aşamanın literatür bilgilerinin doğru araştırılması ve elde edilen verilerin eksiksiz bir şekilde kodlanması gerekmektedir. Bu sayede analizin daha doğru yapılması ve analiz sonuçlarının yorumlanmasında kolaylık sağlanacaktır (Dinçer, 2014).

Meta analizi yapılırken izlenmesi gereken adımlar (Akgöz ve ark., 2004; Çağatay, 1994; Dinçer, 2014):

- Çalışma konusu belirlenmeli,
- Literatür taraması yapılmalı,
- Çalışmaya ait problemler belirlenmeli,
- Yapılacak konuya ait bireysel çalışmalar meta analizine eklenmeli ve çalışmanın kriterleri belirlenmeli,
- Bireysel çalışmalar elde edilmeli,
- Meta analizine uygun elde edilen çalışmalar karakteristik özelliklerine göre belli bir sıraya konulmalı, her bir çalışma kodlanmalı ve sınıflandırılmalı,
- Elde edilen bireysel çalışmalarını bulguları birleştirilmeli,
- Birleştirilmiş olan bulgular karakteristik özelliklerine göre birbirleri arasında ilişki kurulmalı,
- Son olarak meta analizinin sonuçlarından elde edilen bulgular yorumlanmalıdır.



Şekil 2.1. Meta Analizi Yapılırken İzlenmesi Gereken Adımları (Berk, 2019).

2.1.7 Meta Analizinde Kullanılan Kavramlar

2.1.7.1 Etki Büyüklüğü

Etki büyüklüğü meta analizinin en önemli terimlerindendir. (Dinçer, 2014). Literatürde etki katsayısı olarak da geçmektedir. Cohen, meta analizinin temelini oluşturan etki büyüklüğünü, bir olayın toplumda görülme sıklığı olarak tanımlamıştır.

Kontrol grubu ve deney grubu arasındaki farklılığın indeksi olarak da adlandırılabilen etki büyüklüğünün sonuçları, sayısal ise ortalamalara; nominal ise oranlara; eğer bağlantıyı gösteriyorsa korelasyonlara dayanmaktadır (Bakioğlu ve Özcan, 2016; Berk, 2019; Cohen, 2013).

Yapılan çalışmalarda bağımlı değişken, bağımsız değişkeni olumlu ya da olumsuz olarak ne kadar etkilediğini gözlemlemek için kullanılmaktadır (Dinçer, 2014). Meta analizi ile alakalı bütün çalışmalarda etki büyüklüğü hesaplanır. Hesaplamalar yapıldıktan sonra konu alanındaki genel etki

nin durumu ve etkinin uygunluğunun belirlenmesi için etki katsayısı kullanılmaktadır (Berk, 2019; Borenstein et al., 2013).

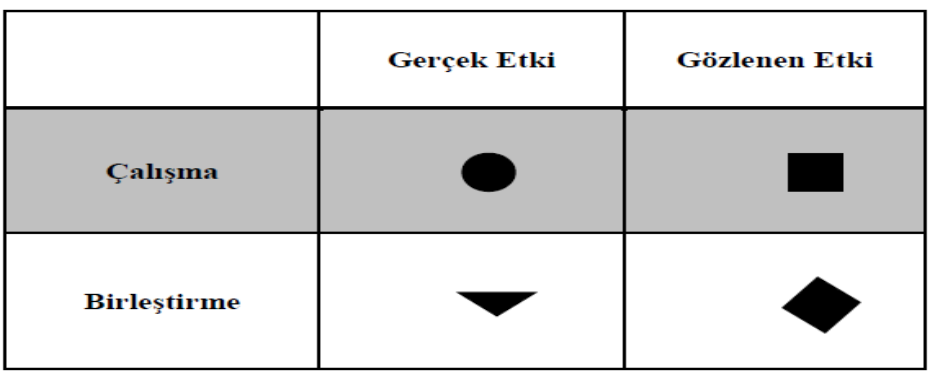
Etki büyüklüğü nicel araştırma sonuçları doğrultusunda araştırılan konu üzerinde hem büyüklük hesaplamak hem de yön belirlemek için kullanılır. Sadece bir araştırmanın sonucu birden farklı istatistiksel sonuçlara ait çıkabilir (Bakioğlu ve Özcan, 2016; Berk, 2019). Fakat meta analizine eklenecek çalışmalar beraber analize dahil edilecek ise bu çalışmadan çıkacak olan sonuçların etki büyüklüğü aynı olacak

şekilde kodlanmalıdır (Lipsey and Wilson, 2001). Aşağıdaki tabloda Cohen'in etki büyüklüğüne ait sınıflandırması verilmiştir. (Bakioğlu ve Özcan, 2016; Berk, 2019).

Tablo 2.1. Cohen Etki Büyüklüğü Sınıflandırması

Etki Büyüklüğü Çeşiti	**Etki Büyüklüğü Aralığı**	
Ortalamalara Göre	Küçük	0,20
	Orta	0,50
	Büyük	0,80
Oranlara Göre	Küçük	1,50
	Orta	2,50
	Büyük	4,30
Korelasyonlara Göre	Küçük	0,10
	Orta	0,25
	Büyük	0,40

Meta analizinin sonuçlarından elde edilen grafiklerde farklı işaretler kullanılmaktadır. Bireysel olarak yapılan çalışmalarda gerçek etki büyülüklerinin gösterimi daire, gözlenen etki için kare şekli kullanılmaktadır. Genel çalışmalarda ise gerçek etki için üçgen, gözlenen etki için elmas sembolleri kullanılmaktadır (Karahan, 2014).



Şekil 2.2. Gerçek ve Gözlenen Etkiler Sembolleri (Berk, 2019).

2.1.7.2 Veri Türlerine Göre Etki Büyüklükleri

Meta analizi için kullanılacak olan çalışmaların veri türleri ve etki büyüklükleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Hakverdi, 2017; Parmaksız, 2019):

Tablo 2.2. Meta Analizinde Veri Türleri ve Etki Büyüklükleri

<table>
<tr><td colspan="2">Ortalama Değerleri Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama</td><td>Oran Değerleri Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama</td><td>Korelasyon Değerleri Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ham (Standartlaştırılmamış) ortalamaların farkı (D)</td><td>Relatif Risk Oranı (RR)</td><td>Korelasyon(r)</td></tr>
<tr><td>Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar</td><td>Eşleştirilmiş gruplarla yada Ön-Son desenli çalışmalarda ortalamalar arası fark</td><td>Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar</td><td>Bir gruplu çalışmalar</td></tr>
<tr><td colspan="2">Standartlaştırılmış ortalamaların farkı (d ya da g)</td><td>Odds Oranı(OR)</td><td></td></tr>
<tr><td>Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar</td><td>Eşleştirilmiş Gruplarla ya da ön-son desenleri ile yapılan çalışmalar</td><td>Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Tepki Oranları(R)</td><td>Risk farkı(RD)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar</td><td>Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar</td><td></td></tr>
</table>

2.1.7.2.A Ortalama değerleri kullanarak etki büyüklüğü hesaplama

Ortalama ve standart sapmaların verildiği çalışmalarda etki büyüklüğü hesaplanırken çoğunlukla ham ortalamaların farkı, standartlaştırılmış ortalamaların farkı ve tepki oranları kullanılır (Hakverdi, 2017).

Ham (Standartlaştırılmamış) Ortalamaların Farkı

Standartlaştırılmamış ortalamaların farkı, çalışmaların hepsinde aynı ölçek ve aynı ölçme yöntemleri gerçekleştirildiğinde ve değişken sürekli olduğunda kullanılır. Grupların ortalamaları arasındaki farktan elde edilir. Vaka ve kontrol grubunun ortalamaları arasındaki farklılığın karşılaştırılması varsayımı altında, bu iki grubun ana kütle ortalamaları μ_1 ve μ_2 olarak kabul edilir. Grup ortalamaların farkı ise aşağıda verildiği gibi gösterilir:

$$\Delta = \mu_1 - \mu_2$$

-Bağımsız Gruplarla Yapılan Çalışmalarda Ortalamalar Arası Fark

İki bağımsız grubun örneklem ortalaması $\bar{X}_1$ ve $\bar{X}_2$ olarak kabul edildiğinde, ortalamalar arası fark aşağıdaki gibi hesaplanır (Borenstein et al., 2013).

$$D = \bar{X}1 - \bar{X}2$$

S_1 ve S_2 grupların standart sapmaları, n_1 ve n_2 örneklem sayılarını göstermek üzere D'nin varyansı iki grubun standart sapması eşit olduğunda;

$$Var_D = \frac{n_1 + n_2}{n_1 . n_2} S^2_{ortak}$$

S_{ortak} toplam varyansı gösterir ve aşağıdaki formülle elde edilir:

$$S_{ortak}=S^2_{ortak}=\sqrt{\frac{(n1-1)S_1^2+(n1-1)S_2^2}{n1+n2-2}}$$

İki grubun standart sapmaları eşit değilse ,

$$Var_D = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}$$

İki durum için de D'nin standart hatası

$$SH_D=\sqrt{V_D}$$

-Eşleştirilmiş Gruplar ya da Ön-Son Desenli Çalışmalarda Ortalamalar Arası Fark

Eşleştirilen çiftlerin her biri için farklı puanlar bulunmuşsa ortalamaların farkı, varyansı ve standart hatası aşağıdaki formüllerle elde edilir:

$$D = \bar{X}fark = \bar{X}1 - \bar{X}2$$

n, çiftlerin örneklem sayısı olmak üzere

$$Var_D = \frac{S_{fark}^2}{n}$$

$$SH_D = \sqrt{V_D}$$

$$S_{fark}^2 = S_1^2 + S_2^2 - 2 \times r \times S_1 \times S_2$$

R eşleştirilen gruplar arasındaki korelasyon katsayısıdır.

$S_1 = S_2$ ise formüle sadeleştirme işlemi yapılarak;

$$S_{fark}^2 = 2 \times S_{ortak}^2 (1 - r)$$

Standartlaştırılmış Ortalamaların Farkı

-Cohen'in d istatistiği

İki grubun ortalamalarının farkının ortak standart sapmaya bölünmesi temeline dayanır. Cohen tarafından geliştirilen bu formüller aşağıdaki yöntemlerle hesaplanır (Hakverdi, 2017).

$$d = \frac{\bar{X}1 - \bar{X}2}{S_{ortak}^2}$$

Formülde $\bar{X}1$ vaka (deneme) grubunun, $\bar{X}2$ ise kontrol grubunun ortalamasını temsil eder. S_{ortak}^2, iki grubun ortak standart sapma değerine karşılık gelir (Hakverdi, 2017; Kaşaeli, 2014).

$$S_{ortak}^2 = \sqrt{\frac{(n1-1)S_1^2 + (n1-1)S_2^2}{n1+n2}}$$

Cohen'in d değeri,

$$d = \frac{X1 - X2}{\sqrt{\frac{(n1-1)S_1^2 + (n1-1)S_2^2}{n1+n2}}}$$

şeklindedir (Fern and Monroe, 1996; Hartung et al., 2011).

d değerinin varyansı;

$$Var_D = (\frac{n1+n2}{n1n2} + \frac{d^2}{2(n_1+n_2-2)})(\frac{n1+n2}{n_1+n_2-2})$$

%95 güven aralığında;

$$G.A = \frac{w_i d_i}{w_i} \pm 1{,}96\sqrt{\frac{1}{w_i}}$$

w_i aralığı temsil eder ve aşağıdaki formülden elde edilir (Borenstein et al., 2007; Hakverdi, 2017; Rosenberg, 2000).

$$wi = \frac{2n_1n_2(n_1+n_2)}{2(n_1+n_2)^2 + n_1n_2d}$$

-Glass'ın Delta İstatistiği

İki grubun standart sapması farklı, varyansların homojenliği sağlanmıyor ve ortak standart sapma değeri bulmak uygun değilse, bu durumda ortalamalar arasındaki farkın kontrol grubunun standart sapmasına bölünmesini esas alan Glass'ın deltası kullanılır (Ellis, 2010; Glass et al., 1981). Formülizasyon aşağıdaki gibidir (Hakverdi, 2017).

$$\Delta = \frac{\bar{X}1 - \bar{X}2}{S_2}$$

S_2, kontrol grubunun standart sapmasını temsil etmektedir. n_1 ve n_2 grupların örneklem sayıları olmak üzere Glass delta istatistiği varyansı,

$$Var\,\Delta = \frac{n_1+n_2}{n_1n_2} + \frac{\Delta^2}{2(n_2-1)}$$

%95 güven aralığı;

$$G.A = \frac{w_i d_i}{w_i} \pm 1{,}96\sqrt{\frac{1}{w_i}}$$

şeklinde bulunur (Borenstein et al., 2007; Hakverdi, 2017; Rosenberg, 2000).

-Hedges'in g İstatistiği

Grupların örneklem büyüklüğü benzer değilse, her bir grup için standart sapmanın ağırlığı örneklem büyüklüğü ile bulunur. Ortak ağırlıklandırılmış standart sapma hesaplamasında kullanılan Hedges'in g istatistiği (Ellis, 2010; Hedges, 1981). aşağıdaki gibi hesaplanır (Gliner et al., 2003; Rosenberg, 2000).

$$g=\frac{\bar{X}1-\bar{X}2}{S_{ortak}}$$

$$S_{ortak}=\frac{(n1-!)S_1^2+(n2-1)S_2^2}{n1+n2-2}$$

Formülde yerleştirildiğinde Hedges'in g istatistiği aşağıdaki gibidir;

$$g=\frac{\bar{X}1-\bar{X}2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2+(n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}}}$$

Hedges'in g istatistiğinin varyansı;

$$Var_g=\frac{n_1+n_2}{n_1n_2}+\frac{g^2}{2(n_1+n_2-2)}$$

olarak bulunur (Hakverdi, 2017; Rosenberg, 2000).

Hedges'in g istatisitiğinin anakütleye ilişkin tahmini ise aşağıda gösterildiği gibidir.

$$g=\frac{\mu_{1-}\mu_2}{\sigma}$$

2.1.7.2.B Oran değerleri kullanarak etki büyüklüğü hesaplama

İki grup için ilgilenilen olayın gerçekleşme ve gerçekleşmeme sayıları verildiğinde, hesaplanan etki büyüklüklerinin en yaygın olanları relatif risk, odds oranı ve risk farkıdır. Bu etki büyüklüklerinin hesaplanması için Tablo 2.3'deki tablo kullanılabilir (Hakverdi, 2017).

Tablo 2.3. Etki Büyüklükleri Hesap Tablosu

ETKEN	**Hastalık**		**Toplam**
	Var	Yok	
Var	$\boldsymbol{x}$	$\boldsymbol{y}$	$\boldsymbol{x+y}$
Yok	$\boldsymbol{z}$	$\boldsymbol{t}$	$\boldsymbol{z+y}$
Toplam	$\boldsymbol{x+t}$	$\boldsymbol{y+t}$	$\boldsymbol{N}$

-Tepki oranları

Hedges ve ark. tarafından etki büyüklüğü hesaplamak için önerilen bu yöntem, cevap oranı (response ratio) ya da ortalamaların oranı (ratio of means) yöntemi olarak isimlendirilir. Bu yöntemde etki büyüklüğü, vaka (deneme) grubu sonuç değişkeni ortalamasının, kontrol grubu sonuç değişkeni ortalamasına bölünmesiyle elde edilir. Her bir çalışma için tepki oranı ayrı ayrı bulunur ve bulunan sonuçların logaritması alınır. Formülleri ise aşağıdaki gibidir (Borenstein et al., 2007; Hakverdi, 2017; Rosenberg, 2000).

$$R=\frac{\bar{X}1}{\bar{X}2}$$

$$\ln(R)= \ln(\frac{\bar{X}1}{\bar{X}2})=\ln(\bar{X}1)-\ln(\bar{X}2)$$

Varyansı ise aşağıdaki formülle elde edilir:

$$Var[\ln(\frac{\bar{X}1}{\bar{X}2})]=Var[\ln(\bar{X}1)-\ln(\bar{X}2)]$$

Gruplar bağımsız ise varyans;

$$Var[ln(\frac{\bar{X}1}{\bar{X}2})] = Var[ln(\bar{X}1) + Var[ln(\bar{X}2)]$$

Tepki oranı metodunun %95 güven aralığı ise;

$$G.A. = e^{[lnR]\pm 1.96\times\sqrt{Var[lnR]}}$$

$$= e^{[\ln(\frac{\bar{X}1}{\bar{X}2})] \pm 1.96 \times \sqrt{\mathrm{Var}[(\ln(\frac{\bar{X}1}{\bar{X}2})]}}$$

Etki büyüklüğü değeri 0'a eşitse deneme ve kontrol grubu arasında ilgilenilen değişken açısından fark yoktur, negatif bir değere eşitse kontrol grubu deneme

grubuna göre daha etkili, pozitif değere eşit olduğunda ise deneme grubu kontrol grubundan daha etkili sonucuna varılır (Friedrich et al., 2008; Hakverdi, 2017; Rosenberg, 2000).

-Relatif Risk Oranı (RR)

İleriye yönelik araştırmalarda kullanılan bir risk ölçüsüdür. Benzer özelliklere sahip sağlıklı bireyler; etkene maruz kalanlar ve kalmayanlar şeklinde ayrılarak, etkenin hastalığı ortaya çıkarmasına yetecek kadar uzun süre izlenir. İzlem süresi sonunda, etkenin tesirinde olan ve olmayan gruplardaki insidans hızları oranlanır (Alpar, 2013; Hakverdi, 2017). Relatif risk 1'e eşit ise iki grupta da olayın olma riski aynıdır. Relatif risk 1'den büyükse ilgilenilen olayın birinci grupta olma riski ikinci grupta olma riskinden fazla, 1'den küçük olduğunda ise ilgilenilen olayın olma riski ikinci grupta daha fazladır (Bakioğlu ve Özcan, 2016).

$$RR = \frac{(\frac{x}{x+y})}{(\frac{z}{z+y})}$$

Hesaplanan RR oranının logaritması alınır. Bu işlem ile oranın güven aralığı simetriye yaklaşır.

ln (RR) için %95 güven aralığı;

$$ln\ (RR) \pm\ 1.96 \times SH(ln(RR)$$

$$SH(ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{x} - \frac{1}{x+y} + \frac{1}{z} - \frac{1}{z+t}}$$

RR için %95 güven aralığı ise;

$$e^{[(\ln(\mathrm{RR}) \pm 1.96 \times \mathrm{SH}(\ln(\mathrm{RR})]}$$

-Odds Oranı (OR)

Odds oranı, vaka-kontrol çalışmalarında hasta ve sağlıklı olduğu bilinen bireylerin bilgileri geriye dönük olarak taranıp, etken olarak düşünülen faktörün bireylerin kaçında olduğunu belirlemede kullanılan bir risk ölçüsüdür. Herhangi bir olayın gerçekleşmesi olasılığının, gerçekleşmemesi olasılığına oranı odds olarak adlandırılır. Odds oranı ise iki grubun (vaka ve kontrol grubu) oddslarının oranlanmasıyla elde edilir (Hakverdi, 2017).

Odds oranı formülü ise;

$$OR = \frac{\frac{\frac{x}{x+y}}{\frac{y}{x+y}}}{\frac{\frac{z}{z+t}}{\frac{t}{z+t}}} = \frac{\frac{x}{y}}{\frac{z}{t}} = \frac{x \times t}{y \times z}$$

Simetrik güven aralığı odds oranının logaritması üzerinden elde edilir. OR için asimetrik %95 güven aralığı;

$$e^{(\ln(\mathrm{OR}) \pm 1.96 \times \mathrm{SH}(\ln(\mathrm{OR}))}$$

$$SH(ln(OR)) = \sqrt{\frac{1}{x} + \frac{1}{y} + \frac{1}{z} + \frac{1}{t}}$$

ile elde edilir (Borenstein et al., 2007; Küçükönder ve Ercan, 2014).

Odds oranı 1'e eşitse etkenin hastalık ile ilişkisi yoktur, odds oranı 1'den küçükse etken hastalık riskini azaltıyor, odds oran 1'den büyükse etken hastalık riskini arttırıyor sonucuna varılır (Erdoğan, 2011).

-Risk Farkı (Risk Difference (RD)

Risk farkı, iki grup için elde edilen risklerin farklarının alınmasıyla elde edilir. Vaka grubundaki riskten kontrol grubundaki risk çıkartılır (Alderson et al., 2002; Altman, 1998; Süt ve Şenocak, 2007).

$$RD = \left| \frac{x}{x+y} - \frac{z}{z+t} \right|$$

$$SH(RD) = \sqrt{\frac{(\frac{x}{x+y})(1-(\frac{x}{x+y}))}{(x+y)} + \frac{(\frac{z}{z+t})(1-(\frac{z}{z+t}))}{\frac{z}{z+t}}}$$

Risk farkı hesaplanırken logaritmik dönüşüme ihtiyaç duyulmaz. %95 güven aralığı ise aşağıdaki gibi elde edilir.

$$G.A = RD \pm 1.96 \times SH(RD)$$

Risk oranı ve olasılık oranı göreceli iken, risk farkı kesin ölçümdür. Oran indeksinin kullanımı ile temel risk çalışmadan çalışmaya farklılık gösterse de, çalışmalar arasında aynı etki büyüklüğünün gözleneceği varsayılmalıdır (Borenstesin et al., 2009; Karahan, 2014).

2.1.7.2.C Korelasyonları kullanarak etki büyüklüğünü hesaplama

Sonuçların korelasyon değeri olarak rapor edildiği çalışmalarda genellikle korelasyon katsayıları etki büyüklüğü yerine kullanılmaktadır. Bu katsayıların

hesaplanıp analize dahil edilmesinde yaygın olarak Hedges-Olkin veya Hunter-Schmidt yöntemleri kullanılır (Karahan, 2014).

İki değişken arasındaki ilişkiyi temel alan çalışmalar için korelasyon katsayısı hesaplanır ve bulunan sonuç etki büyüklüğünü temsil eder. Etki büyüklüğü aşağıdaki formülle elde edilir (Hakverdi, 2017).

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i \sum_{i=1}^{n} y_i}{n}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^{n} x_i)^2}{n}\right)\left(\sum_{i=1}^{n} y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^{n} y_i)^2}{n}\right)}}$$

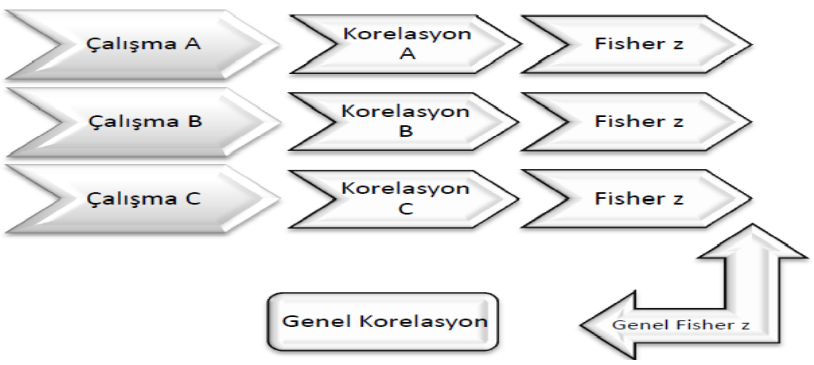
$$Vr = \frac{(1-r^2)^2}{n-1}$$

-Hedges-Olkin Yöntemi

Çalışmalarda yer alan iki değişken arasındaki korelasyonlar ele alınacaksa, korelasyon katsayısının kendisi etki büyüklüğü olarak kabul edilir.

Korelasyon katsayısı r'nin varyansı; $\text{Var}_r = \frac{(1-r^2)^2}{n-1}$ formülüyle hesaplanır.

Varyansın korelasyona oldukça bağımlı olması nedeniyle, meta analizinde korelasyonları Fisher z ölçeğine dönüştürerek işlem yapılmalıdır. Genel etki ve güven aralığı gibi sonuçlar tekrar korelasyona dönüştürülmelidir. Şekil 2.3 'de bu durum şematik olarak gösterilmiştir. Logaritmik dönüşümler, risk ve olasılık oranlarında olduğu gibi korelasyonlar için de geçerlidir (Hakverdi, 2017).



Şekil 2.3. Çalışmalara Ait Korelasyonların Fisher z'ye Dönüştürülmesi

Çalışmaya ait korelasyon (r) aşağıdaki formülle Fisher z'ye dönüştürülmektedir.
z'nin varyansı;

$$z = 0.5\ x\ ln(\frac{1+r}{1-r})$$

standart sapması;

$$SS_z = \frac{1}{n-3}$$

standart hatası;

$$SH_z = \sqrt{V_z}$$

şeklinde hesaplama yapılır.

Fisher z kullanıldığında, korelasyon hesabı için varyans kullanılmaz. Dolayısıyla Fisher z puanı ile varyansı kullanılır. Korelasyon değerleri aşağıdaki formül yardımıyla dönüştürülerek sonuç bulunur (Borenstesin et al., 2009; Karahan, 2014).

Modelin sabit ve rastgele oluşuna göre Hedges ve Olkin ağırlıklandırmaları farklı formüllerle elde edilir (Field, 2001; Hedges and Olkin, 2014; Yeniay, 2013).

Sabit etki modelinde çalışmaların her biri için varyans $var_i = \frac{1}{n-3}$ olur. Ağırlıklandırma $wi=\frac{1}{vi}$ ile yapılır. Rastgele etki modelinde her bir çalışmanın varyansı $var_i^*=vi+\tau^2$ şeklinde bulunur. Ağırlıklar $w_i^*=(var_i+\tau^2)^{-1}$ ile elde edilir.

-Hunter-Schmidt Yöntemi

Hunter-Schmidt yönteminde; korelasyon katsayıları, örneklem büyüklüğü ile ağırlıklandırma yapılarak Fisher Z dönüşümü yapılmadan birleştirme işlemi gerçekleştirilir. Birleştirme işleminin korelasyon katsayısı aşağıdaki gibidir.

$$\bar{r} = \frac{\sum_{i=1}^{k} n_i r_i}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

Varyans ;

$$Var(\bar{r}) = \frac{\sum_{i=1}^{k} n_i (r_{i-} \bar{r})}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

Standart hata;

$$SH_r = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{k} n_i (r_{i-} \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i}}$$

$$SH = \frac{SD_r}{\sqrt{k}}, Z = \frac{\bar{r}}{SE_r}$$

şeklinde hesaplanır.

2.1.7.2.D Etki büyüklükleri arasındaki dönüşümler

Meta analizinde etki büyüklükleri farklı ölçümler kullanılarak yapılmış olabilir. Bu sonuçların birleştirilmesi için dönüştürülme işlemlerinin yapılması gerekir (Erdoğan, 2011; Gliner, 2003; Hakverdi, 2017).

Cohen'in d değerini Hedges'in g istatistiğine dönüştürme;

$$g=d\sqrt{\left(\frac{df}{n_1+n_2}\right)}$$

Cohen'in d değerini r'ye dönüştürme;

$$r=\frac{d}{\sqrt{d^2+\frac{(n_1+n_2)^2}{n_1n_2}}}$$

$n_1=n_2$ ise;

$$r=\frac{d^2}{\sqrt{d^2+4}}$$

Hedges'in g değerini d'ye dönüştürme;

$$d=g\sqrt{\frac{n_1+n_2}{df}}$$

Hedges'in g değerini r'ye dönüştürme;

$$r=\sqrt{\frac{g^2n_1n_2}{g^2n_1n_2+(n_1+n_2)d_f}}$$

r'den Hedges'in g değerine dönüştürme;

$$g=\frac{r}{\sqrt{(1-r^2)}}\sqrt{\frac{d_f(n_1+n_2)}{n_1n_2}}$$

r'den Cohen'in d istatistiğine dönüştürme;

$$d=\frac{2r}{\sqrt{(1-r^2)}}$$

Glass Δ değerini d'ye dönüştürme;

$$d=\frac{\Delta}{\sqrt{d_{fhata}}}$$

Glass Δ değerinden r'ye dönüştürme;

$$r=\sqrt{\frac{\Delta^2n_1n_2}{\Delta^2n_1n_2+(n_1+n_2)d_f}}$$

-Anlamlılık Testinden Yararlanarak Etki Büyüklüklerinin Hesaplanması

Cohen'in d istatistiğine dönüştürme;

$$d=t\frac{(n_1+n_2)}{\sqrt{n_1n_2}\sqrt{d_f}}$$

$n_1=n_2$ ise;

$$d=\frac{2t}{\sqrt{d_f}}$$

Hedges'in g istatistiğine dönüştürme;

$$g=t\sqrt{\frac{(n_1+n_2)}{n_1 n_2}}$$

$n_1=n_2$ ise;

$$g=\frac{2t}{\sqrt{(n_1+n_2)}}$$

r istatistiğine dönüşüm ise;

$$r=\sqrt{\frac{t^2}{t^2+d_f}}$$

formülüyle elde edilir (Cooper and Hedges, 1994; Fern and Monroe, 1996; Furr, 2008; Rosenberg, 2000).

2.2 Meta Analzinde İstatistiksel Model Seçimi

Meta analizinde istatistiksel testlerin içerikleri ve yorumları farklılık gösterir. Sonuçların birleştirilmesi için çalışmalardaki değişimin nedeni araştırılıp bulunur, hangi çalışmada hangi çözümün uygulanacağı belirlenir. Çalışmanın yapısına uygun modeller seçilir ve bu modeller için uygulanabilecek istatistiksel yöntemler bir araya getirilir. Ardından meta analizi ile sonuçlar birleştirilir (Yeniay, 2013).

2.2.1 Sabit Etki Modeli

Bu model, çalışmaların hepsinin kitleye ait etki büyüklüğünü aynı hesapladığı temeline dayanır. Gözlenen etki büyüklüğü ise kitle ortalaması ve örneklem hatası toplamına eşittir. Gözlenen etki büyüklüğü arasındaki farkların örneklem hatasına bağlı olduğu kabul edilir. Bir çalışma için gerçek etki büyüklüğü örneklem sayısı sonsuz sayıda ise gözlenebilir, çünkü örneklem hatası olmayacaktır (Borenstein et al., 2013).

Çalışma sonuçları arasındaki varyansın, birbirleriyle etkileşim halinde olan verilerden kaynaklandığı varsayımı kabul edilir (Çarkungöz ve Bülent, 2009; Sutton et al., 2000). Bir girişimin çalışma üzerinde bir etkisi varsa, bu etki çalışma üzerindeki kriterlerle etkileşim göstermez, çalışmadan çalışmaya sabit kalır. Ama varsayımın sağlanamadığı durumlarda verileri alt gruplara ayırarak yeniden meta analizi yapılabilir veya rastgele etki modeli kullanılabilir (Yeniay, 2013).

Fazla sayıda faktör içeren çalışmada, ilgilenilen t tanesi isteğe bağlı olarak seçilirse model sabit etki modelidir. Bu modelde güven aralıkları daha dar elde edilir.

Çalışmaları birleştirmede kullanılan etki büyüklüğü tahminleri, çalışmaların kendi aralarındaki varyans bileşeni homojenliği kabul etmediği için büyük çalışmaların küçük çalışmalara göre daha duyarlı olmasını sağlar.

Etki büyüklüğünde:

i= Toplam Çalışma Sayısı

T= Çalışma İçin Etki Büyüklüğü

θ = Sabit Etki Büyüklüğü

ε = Hata Terimi

$T_i = \theta + \varepsilon_i$

biçimindedir.

Sabit etkili ağırlıklı ortalama etki büyüklüğü;

W_i =Ağırlıklı Sabit Etki Varyansının Tersi

$\frac{1}{V_i}$ = Ağırlıklı Ortalama

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^{k} \frac{T_i}{V_i}}{\sum_{i=1}^{k} \frac{1}{V_i}} = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i T_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$$

eşitliği ile hesaplanır. $\bar{T}$' nin varyansı;

$$\text{Var}(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$$

biçimindedir.

2.2.2 Rastgele Etki Modeli

Bu model, gerçek etki büyüklüğünün çalışmalar arasında farklılık olduğu varsayımına dayanır. Yapılan çalışmada, analize eklenen çalışmaların etki büyüklükleri örneklemi ifade eder (Berk, 2019). Rastgele etki büyüklüğündeki amaç, etkilerden elde edilen dağılımdan bir etki büyüklüğü sonucu ve bir ortalama tahmini yapabilmektir.

Rastgele etki modeli, yapılan çalışmaların kendi aralarındaki değişimi ve bu çalışmalardaki değişimi çözümlemeye dahil eder (Yeniay, 2013). Yani hem çalışma içi varyans hem de çalışmalar arası varyans dahil edilir (Hakverdi, 2017). Çalışmalar arasındaki değişimin sonucu beklenen değişimin sonucundan küçük ise rastgele etkili model ile sabit etkili modelin sonucundan elde edilen değişimin arasında fark olmadığı

söylenir. Ancak sonuç büyük çıkar ise çalışmaların ağırlıklandırılma yapılarak kullanılması gerekir (Akçil, 1995; Yeniay, 2013).

Rastgele etki modeli, etki büyüklüğünün farklı olmasını örneklem hatası ile beraber popülasyonun farklılığına da bağlar (Hakverdi, 2017; Sutton et al., 2000).

Rastgele etki modelinin başlıca özellikleri aşağıdaki gibidir;

1) Güven aralığının daha geniş elde edilmesinin sebebi, çalışmalar arasındaki varyansın dikkate alınmasıdır (Şahin, 1999).

2) Çalışmalar arası varyans dahil edildiği için çalışmaların homojenliği hakkında bilgi sahibi olunur (Yeniay, 2013).

3) Büyük çalışmalara göre küçük çalışmalar daha duyarlıdır (Kınay, 2012).

Rastgele etki analizinin amacı, genel varyansı ve genel ağırlıklı ortalamayı tahmin etmektir (Yeniay, 2013).

$$Wi^{*}=\frac{1}{var(T_i)^{*}}$$

var $(T_i)^{*}$ i. çalışma için çalışmalar arası varyans (τ^2) ve çalışma içi varyansın toplamına eşittir. *Özetle;*

$$Var(T_i)^{*}= Var(T_i)+ \tau^2$$

Ağırlıklı ortalama ise;

$$\bar{T}^{*}=\frac{\sum_{i=1}^{k} w_i^{*} Y_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$$

Genel etkinin varyansı;

$$Var\bar{T}=\frac{1}{\sum_{i=1}^{k} w_i^{*}}$$

Genel etkinin tahmini;

$$SH(\bar{T})=\sqrt{Var(\bar{T}_i)^{*}}$$

%95 güven aralığında genel etki;

$$\bar{T}^{*}=1.96x\ SH(\bar{T}^{*})$$

formüllerinden elde edilir.

2.3 Meta Analizinde Kullanılan Yöntemler ve Etki Ölçütleri

Meta analizi ile yapılan bütün çalışmalardan elde edilen tüm sonuçların birleştirilmesi için, kullanılan her hangi bir sayı ve ölçme biriminden bağımsız çeşitli yöntemler bulunmaktadır (Küçükönder ve Ercan, 2014; Shachar, 2008).

Tablo 2.4. Etki Modelleri, Yöntemler ve Etki Ölçütleri (Küçükönder ve Ercan, 2014; Şelli & Doğan, 2011).

Model Tahmini	Yöntemler	Etki Ölçütleri
Sabit Etki	Mantel-Haenszel Yöntemi	Oran (odds ratio; hız oranı ve risk oranı uygulanabilir)
	Peto Yöntemi	Oran (odds ratio)
	Genel Varyansa Dayalı Yöntemi	Oran (her ceşit) ve fark
Rastgele Etki	DerSimonian- Laird Yöntemi	Oran (her ceşit) ve fark

2.3.1 Mantel-Haenszel Yöntemi

İkili verilerin birleştirilmesi için kullanılmakta olan bir yöntemdir. Sabit etki modelinin, etki ölçütü oran olduğu durumlarda kullanılır.

Mantel-Haensel 1959 yılında bulmuş olduğu bu yöntem özellikle tıp alanında bir tedavinin odds oranını birleştirmek için kullanılan en çok ve en eski yöntemdir (Demirel, 2005; Hasselblad and McCrory, 1995; Kurt, 2009).

2x2 şeklindeki tabloların hücrelerindeki değerleri Ai, Bi, Ci ve Di düzenindedir. Burada dikkat edilecek en önemli yer, verilen tablodaki değerlerden herhangi biri sıfır oluyor ise tüm hücreler Cox tarafından tavsiye edilen ½ eklemesi yapılır (Demirel, 2005; Kurt, 2009).

Tablo 2.5. 2x2'lik Tablonun Verileri

Calışmaların İkili (Binary) Sonuçları	Deney Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Ölü	Ai	Bi	g_i
Hayatta	Ci	Di	h_i
Toplam	e_i	f_i	n_i

Burada Ai, Bi, Ci ve Di belirtilen sütun ve satırlardaki özelliği sağlayan sonuçların değerini; E_i, F_i, G_i, H_i ise o satır ve sütunlara ait toplamları göstermektedir (Küçükönder ve Ercan, 2014).

Burada i, (i=1,…,k) birleştirilecek çalışmalar, n_i ise, i. çalışmadaki toplam gözlem sayısı olmak üzere i.çalışma için odds oranı ve varyansı şöyledir;

$$OR_i=\frac{(AiDi)}{(B_iC_i)}$$

şeklindedir. Tüm çalışmaların birleştirilmesi sonucunda odds oranı (OOR),

$$OOR=\frac{\sum_{i=1}^{k}(OR_i W_i)}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$$

şeklinde hesaplama yapılır.

k: Yapılan çalışma sayısı

V_i: i. varyans

W_i: i. varyansın tersi olan ağırlık değeri

$$W_i=\frac{1}{Vi}$$

şeklinde ifade edilir ve buradaki V_i,

$$V_i=\frac{n_i}{(B_i C_i)}$$

formülü ile bulunur. Yapılan tüm çalışmaları birleştirdikten sonra özet odds oranı varyansı,

$$(V(OOR))=\left(\sum_{i=1}^{k}\left(\frac{1}{\frac{1}{A_i}+\frac{1}{B_i}+\frac{1}{C_i}+\frac{1}{D_i}}\right)\right)^{-1}$$

formülü ile hesaplanır. %95 güven aralıklarının alt sınırları ise,

$$\text{Alt Sınır}=e^{lnOOR-1.96\sqrt{V(OOR)}}$$

$$\text{Üst Sınır}=e^{lnOOR+1.96\sqrt{V(OOR)}}$$

formülleri ile bulunur.

2.3.2 Peto Yöntemi

Etki ölçütünün oran olduğu Mantel-Hanzel yöntemi gibi kullanılan bir başka yöntem ise Peto yöntemidir. Mantel-Hanzel yöntemine göre hesaplaması daha kolaydır (Demirel, 2005; Kurt, 2009). Bu yöntemin özelliği, meta analizinde yapılan çalışmaların deneklerin bulundukları gruplara rastgele bir şekilde dağıtıldığı denemelerde kullanılır (Jenicek, 1989; Küçükönder ve Ercan, 2014; Petitti, 1994).

Akçil ve Karaoğlu (2001)'na göre Peto yöntemi yapılacak çalışmaların deney grubuna ait olayların varyansı, beklenen değeri, toplam varyansı, farkı, beklenen değeri ve fark değerleri; özet odds oranı ve odds oranının %95 güven aralığında alt ve üst sınırları aşağıdaki gibidir (Küçükönder ve Ercan, 2014).

Oi ve Ei sırasıyla i. çalışmanın gözlenen ve beklenen değerlerini ifade etmektedir.

I. Yapılan her bir çalışmanın tedavi gruplarına ait beklenen değer;

$$Ei=\frac{e_i x g_i}{n_i}$$

II. Tedavi gruplarına ait olguların gözlenen ve beklenen değer arasındaki fark bulunur;

$Fark_i = O_i - E_i$

III. Elde edilen farkın varyansının tahmini;

$Var_i = \frac{E_i f_i h_i}{n_i(n_i - 1)}$

IV. Fark Değerleri toplamı;

Fark Değeri Toplamı$= \sum_{i=1}^{k}(O_i - E_i)$

V. Toplam varyans hesabı;

TopVar$= \sum_{i=1}^{k} Var_i$

Elde etmiş olduğumuz değerler göz önünde bulundurularak fark değerlerinin toplamı ve her bir çalışmaya ait elde etmiş olduğumuz toplam varyans değerlerinin birbirine oranı sonucunda odds oranının doğal logaritması elde edilir.

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

Özet odds oranı bulmak için lnOR′ nin üstel değeri alınır.

$$OOR = e^{InOR}$$

Son işlem olarak %95 güven aralığı aşağıdaki gibidir;

$$GA = e^{InOOR \pm 1.96\sqrt{\sum_{i=1}^{k} Var_i}}$$

formülleri ile hesaplanır.

2.3.3 Genel Varyansa Dayalı Yöntemi

Peto yöntemi ve Mantet Haenzsel yöntemleri özet odds oranları üzerinden tahmin yapılarak kullanılır. Genel varyansa dayalı yöntemde ise risk ve oran farkı ölçütlerinin birleştirilmesi için kullanılır (Demirel, 2005; Kurt, 2009).

%95 güven aralığı ve özet risk farkının tahmini aşağıdaki adımlara göre izlenir.

I. Her çalışmanın risk farkı hesaplanır;

$RD_i = P_{Ti} - P_{Ci}$

$P_{Ti} = \frac{X_{Ti}}{N_{Ti}}$ $P_{Ci} = \frac{X_{Ci}}{N_{Ci}}$

II. Çalışmalara verilecek ağırlıklar hesaplanır ve özet risk oranı tahmini yapılır.

$W_i = \frac{1}{Var_i}$ $Var_i = \frac{g_i X h_i}{e_i X f_i X n_i}$

Özet Risk Oranı(ÖRD) = $\frac{\sum_{i=1}^{k}(W_i XRD_i)}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$

III. Varyasn hesaplaması yapılır.

$Var_s=\frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$

IV. %95 güven aralığı sınırları aşağıdaki formülle belirlenir.

G.A=ÖRD±1.96$\sqrt{Var_s}$

Özet risk oranı ve güven aralığı hesaplandıktan sonra aşağıdaki adımlar izlenir;

I. Çalışmaya ait tedavi kontrol gruplarının risk oranlarının logaritması alınır ve genel varyansa dayalı metot uygulanır. İlk adım olarak logaritmik risk oranları hesaplanır.

$.\ln RR_i = \ln\left(\frac{P_{Ti}}{P_{Ci}}\right)$

II. Logaritmik risk oranı hesaplandıktan sonra özet logaritmik risk oranı ve varyans hesaplanır.

$InRR_s=\frac{\sum_{i=1}^{k}(W_i x InRR_i)}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$

$Var(InRR_i)=\frac{1-P_{Ti}}{n_{Ti}XP_{Ti}}+\frac{1-P_{Ci}}{n_{Ti}XP_{Ci}}$

$W_i=\frac{1}{Var(InRR_i)}$

III. %95 Güven aralığı sınırları aşağıdaki formülle belirlenir.

G.A=$e^{\text{InRRs}\pm 1.96\sqrt{Var_s}}$

2.3.4 DerSimonian - Laird Yöntemi

Momentler yöntemi olarak da bilinen DerSimonian – Laird yöntemi rastgele etki modeline dayanmaktadır. Çalışmalar arası varyans tahmini için kullanılır. Özet odds oranına göre hesaplama yapılmaktadır (Borenstein et al., 2007; Demirel, 2005; Hakverdi, 2017; Kurt, 2009).

$\tau^2=0$ Q≤k-1 ise

$\tau^2=(Q(k-1))/C$ Q>k-1

formüllerindeki Q değeri;

$Q=\sum_{i=1}^{k} W_i \ln(OR_i)^2 - \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i \ln(OR_i)^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$

formülü ile hesaplama yapılır ve C aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$C=\sum_{i=1}^{k} W_i - \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$

formülü ile elde edilir. Q heterojenlik test istatistiğini ifade etmektedir. $\tau^2=0$ olduğu durumlarda, çalışmalar arasındaki tahmin edilen varyansın önemsiz olduğu, bu yüzden de çalışmaların homojen olduğu yorumu yapılır. $\tau^2>0$ olduğu durumlarda ise çalışmalar arasındaki tahmin edilen varyansın önemli olduğu ve bu değerin ağırlık (W_i^*) formülünde tekrar yerine konularak hesaplama işlemine devam edilir.

$$W_i^*=\frac{1}{(W_i)+\tau 2}$$

DersSimonian – Laird yöntemi ile birleştirilmiş etki büyüklüğü;

$$\text{InOR}_{DSL}=\frac{\sum_{i=1}^{k} W_i^* \ln OR_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i^*}$$

DersSimonian – Laird yöntemi ile birleştirilmiş tahmin varsansı;

$$\text{Var}(OR_{DSL})=\frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i^*}$$

%95 Güven aralığı sınırları aşağıdaki formülle belirlenir.

$$G.A=e^{\text{In}OR_{DSL}\pm 1.96\sqrt{Var(OR_{DSL})}}$$

formülleri sonucunda elde edilir (Hakverdi, 2017; Petitti, 1994).

2.4 Meta Analizinde Yapılan Çalışmaların Birleştirilmesi İçin Kullanılan Farklı 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. Meta analizi yönteminde farklı tekniklerle ve farklı yöntemlerle yapılmış olan parametre tahminleri, farklı sonuçlar vermektedir (Çarkungöz, 2010).

Tablo 2.6. Meta Analizde Çalışmalardaki Değerlere Göre Geliştirilen Birleştirme Yöntemleri (Küçükönder ve Ercan, 2014).

Çalışmalarda birleştirilmesi öngörülen kritik değerler	**Kullanılan istatistiksel yöntemler**
Olasılık (p) değerlerinin birleştirilmesi	• Tippett Yöntemi • Fisher Yöntemi • WilkinsonYöntemi • Stouffer Yöntemi • Logit Yöntemi • pi'lerin Ortalamasına Dayanan Yöntem
Sürekli olmayan ikili (binary) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi	• Mantel-Haenzsel Yöntemi • Cochran Yöntemi • Peto Yöntemi • Genel varyansa dayalı yöntem
Sürekli olmayan değişkenlerin birleştirilmesi (Etki genişliğinin birleştirilmesi)	• Der-Simonian Laird Yöntemi • Hunter ve Schmid'in Bare Bones Yöntemi
Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi	• Hedges-Olkin Yöntemi • Hunter ve Schmid'in Yöntemi

2.4.1 Olasılık (p) Değerlerinin Birleştirilmesi

2.4.1.1 Tippett Yöntemi

Meta analizinde p değeri birleştirilmesi durumunda en yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer alan Tippett yöntemi eldeki verilerin üstel olması durumunda kullanılmaktadır (Borenstein et al., 2007; Yeniay, 2013).

Tippett yöntemine göre, H_0 hipotezi için k tane birbirinden bağımsız olan p olasılık değerlerinden herhangi biri α anlamlılık düzeyinde $(1- \alpha)^{1/k}$ ile karşılaştırılır. Eğer sonuç $(p_1,\ldots,p_k)=p_1<1-(1- \alpha)^{1/k}$ yani herhangi p değeri, α anlamlılık düzeyinde küçük olduğu durumda H_0 hipotezi kabul edilir (Borenstein et al., 2007; Yeniay, 2013).

Tippett testinin red bölgesi k tane çalışmanın hepsinin bu bölgede birleştirilmesi olarak tanımlanır (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011).

2.4.1.2 Fisher Yöntemi

Fisher yöntemi ters Ki-kare yöntemi olarak da adlandırılabilir. Fisher yöntemi test araştırma sonuçlarının istatistik anlamlılık düzeyi olan p değerlerini birleştirme yöntemidir (Bakioğlu ve Özcan, 2016).

Kontrol grubu ve deney grubu arasındaki fark olup olmadığını p değerini birleştirerek bulmaya yarar. Fisher yöntemi k tane birbirinden bağımsız p değerinin logaritması alındıktan sonra -2 katı ile çarpımı toplamına eşittir ve Ki-kare tablosunda serbestlik derecesi sd=2k olarak karşılaştırılır (Berk, 2019; Köklü, 1998).

Ki-kare (χ^2) değeri aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır.

k= Sonuçları birleştirilecek araştırma sayısı

p= Araştırmaların tek taraflı olasılığı

$$\chi^2 = -2\sum_{i=1}^{k} \log_e(p_k)$$

Sd=2k serbestlik derecesini χ^2 dağılımına ait c kritik değeri ile hesaplanılan χ^2 değeri birbirlerine eşit ve küçük olması durumunda deney grubu ile kontrol grubu arasında fark olmadığı yorumu yapılır. Bu da H_0 hipotezinin reddedilmesi anlamına gelir (Bakioğlu ve Özcan, 2016).

2.4.1.3 Wilkinson Yöntemi

Wilkinson tarafında geliştirilen bu yöntemde, yokluk hipotezinin reddedilmesi, çalışmadaki olasılık değerlerinin en küçüğü yani $P_{(r)}$'nin olasılık değerinin küçük olması, sabit r değeri için c gibi bir değerden küçük olduğu anlamına gelir. H_0 hipotezinin altında $P_{(r)}$, r ve k-29 r+1 parametreleri ile beta dağılmaktadır ve böylelikle izleyen denklemden yararlanarak bu test için c cutt-off değerini tanımlamak mümkündür (Çarkungöz, 2010).

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

formülü ile hesaplanır.

2.4.1.4 pi'lerin Ortalamasına Dayanan Yöntem

Pi değerlerinin ortalamasına dayanan bu testte H_0, ortalama küçük olduğunda reddedilmektedir. Ortalamanın dağılımı, k'nın küçük değerleri için bu duruma pek rastlanmadığından daha az kullanılmaktadır. Diğer taraftan, k'nın büyük değeri için uygun normal dağılım kullanılarak merkezi limit teoremi, pi'nin ortalamasının dağılımına benzetilmektedir (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011).

2.4.1.5 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, …, P_k , z_1, z_2, …, 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 (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011).

Test istatistiği,

$$Z=\sum_{i=0}^{k} \frac{z(P_i)}{\sqrt{k}}$$

şeklindedir ve H_0 altında standart normal dağılmış değişkendir. Standart normal tablodaki kritik değerler ile karşılaştırılır. Küçük P değerleri, küçük Z değerlerine karşılık geldiğinden, $Z<-z\alpha$ veya $|Z|>z\alpha$ olduğu zaman H_0 reddedilir

2.4.1.6 Logit Yöntemi

George bu yöntemi,

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

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 (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011).

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 H0 hipotezi altında ln *Pi*/(1-*Pi*):, 0 ortalama ve Π^2 /3 varyansla normal dağılıma yaklaştırmaktadır. Bu durumda;

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

değeri normal dağılıma ait kritik değer ile karşılaştırılır.

Kaynaklarda bütün bu yöntemlerden hangisinin seçilmesi gerektiğine ilişkin kesin bir yargı bulunmamaktadır. Her yöntem belli durumlar için kullanılma uygundur (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011).

2.4.2 Sürekli Olmayan İkili (Binary) Değişkenlerinin Birleştirilmesi

Bu konu başlığı altında, Mantel-Haenzel yöntemi, Peto yöntemi ve genel varyansa dayalı yöntem de bulunmaktadır. Ancak bu konu başlıkları meta analizinde kullanılan yöntemler ve etki ölçütleri ana başlığı altında anlatıldığı için yer verilmemiştir.

2.4.2.1 Cochran yöntemi

Bu test, 1937'de Cochran tarafından önerilmiştir.

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

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 χ^2 dağılmıştır. Eğer $S_{ch} > \chi^2_{k-1,\alpha}$ ise α seviyesinde test H_0'ı reddetmektedir.

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

2.4.3 Sürekli Olmayan Değişkenlerin Birleştirilmesi

Bu konu başlığı altında Der-Simonian Laird Yöntemi de bulunur. Ancak bu konu başlıkları meta analizinde kullanılan yöntemler ve etki ölçütleri ana başlığı altında anlatıldığı için yer verilmemiştir.

2.4.3.2 Hunter ve Schmid'in Bare Bones Yöntemi

Hunter ve Schmidt yöntemi aynı konuda yapılmış olan birden fazla araştırma sonuçlarını birleştirmek için kullanılan rastgele etki modelinde yer alan Bare Bones (yalınlaştırılmış meta analizi) yöntemini geliştirmiştir.

Bu yöntemde d_i etki büyüklüğü dönüşümü yapılması gerekmektedir. Bu dönüşüm aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$di=\frac{2* r_i}{\sqrt{1-r_i^2}}$$

Bare Bones yönteminde d'nin ortalaması aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$Ort(d)= D=\frac{\sum_{i=1}^{k} n_i d_i}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

Bu denklemde ;

n_i= yapılan çalışmalardaki birim sayısı

d_i= etki büyüklüğü

D= etki büyüklüğünün ortalaması

V_d= Etki büyüklüğünün varyansı

şekilde ifade edilmektedir ve varyans aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$V_d=\frac{\sum_{i=1}^{k} n_i(d_i-D)^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

d etki büyüklüğü varyans hatası ise aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$V_e=\frac{N-1}{N-3}x(\frac{4}{N}x\left(1+\frac{D^2}{8}\right))$$

Bare Bones yönteminde örnek etki büyüklüğü toplam etki büyüklüğünün sapmasız tahmin edicisi olarak kabul edilir.

Ort(δ)=Ort(d)

Etki büyüklüğünü varyansı (Var δ) ve standart hatası (S_δ)aşağıdaki formülle hesaplanır.

Var δ= V_d-V_e

SH_δ= $\sqrt{\text{Var } \delta}$

%95 Güven aralığı sınırları aşağıdaki verilmiştir.

G.A= d-1.96*S_δ < δ < d+1.96*S_δ

formülleri ile elde edilir (Hunter & Schmidt, 2004; Şahin, 1999).

2.4.4 Korelasyon Katsayılarının Birleştirilmesi

Sonuçların korelasyon değeri olarak rapor edildiği çalışmalar kullanıldığında genellikle korelasyon katsayıları etki büyüklüğü yerine kullanılmaktadır. Bu katsayıların hesaplanıp analize dahil edilmesinde yaygın olarak Hedges-Olkin veya Hunter-Schmidt yöntemleri kullanılmaktadır (Karahan, 2014). Bu yöntemler, meta analizinde kullanılan yöntemler ve etki ölçütleri ana başlığı altında anlatıldığı için yer verilmemiştir.

2.5 Meta Analizinde Heterojenlik

Meta analizinde elde edilen etki büyüklükleri farklılık gösterebilmektedir. Önemli olan, bu farklılığın minimize bir şekilde kabul edilip edilmeyeceğidir. Yapılan bir meta analizi çalışmasında birleştirilmiş olan bulguları kullanmadan önce heterojenliği sağlayabilmek için, hem bulgular hem de istatistiksel test sonuçlarının görsel olarak

gözden geçirilmesi gerekir (Akgöz et al., 2004; Bailar & Hoaglin, 2012). Çalışmalarda bulgular arsındaki farkların ihmal edilememesi için, heterojenlik açısından istatistiksel test sonuçlarında p-değerinin küçük gösteriyor olması gerekir. Fakat, heterojenlik için testlerin küçük bir güce sahip olması ve net bir şekilde tanımlanmış anlamlılık düzeyi yoktur. Bu sebepten dolayı p-değeri çok yüksek olmadığı sürece, oluşabilecek heterojenlik durumunda sonuçlar görsel olarak da incelenmelidir (Akgöz ve ark., 2004; Berk, 2019).

Heterojenlik testleri genel olarak bütün araştırmacılar için gerekli olmasına rağmen çoğunlukla yapılmamakta, yapıldığı zamanlarda ise elde edilen test sonuçlarının istatistiksel sonuçları herkese açık bir şekilde paylaşılmamaktadır (Petitti, 2001). Heterojenlik araştırması yapmak için en çok tercih edilen yöntem, tabakalama yöntemidir. Yapılacak olan çalışmalarda, çalışma konularına veya çalışma özelliklerine göre sınıflandırma yapılmalı ve her bir sınıflandırma grubu etkisinin özet tahmini bulunmalıdır (Berk, 2019; Shelby and Vaske, 2008).

Meta analizinde istatistiksel açıdan heterojenliğe açıklama yapabilmek için hipotez testi yapılmakta ve anlamlı sonuç çıkıp, çıkmadığına göre sonuçlar rapor edilmektedir. Homojenliğin H_0 hipotezini reddedebilecek p değeri bulunup, ilgilenilen hipoteze göre sabit etki veya rastgele etki modellerine göre açıklama yapılır. Bir diğer rapor şekli ise bu iki etki modeline göre analizler yapılıp, sonuçlarına göre duyarlılık analizi için elde edilen bilgi kullanılır (Çarkungöz ve Bülent, 2009).

2.5.1 Heterojenlik Testi (Cochran'ın Q İstatistiği)

Cochran (1954) tarafından önerilen heterojenlik testi (Cochran'ın Q İstatistiği), çalışmalar arasında en çok ve en yaygın olarak kullanılan bir testtir. Çalışmalar arasındaki (k-1) serbestlik derecesi Ki-Kare dağılımı ile heterojen olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde tüm çalışmaların etki büyüklüklerinin eşit olduğunu varsayan hipotez test edilir. $H_0 = (\theta_1 = \theta_2 = ...\theta_k)$. Bu eşitlikte yer alan θ_i' ler mevcut olan anakütle etki büyüklüğünü ifade etmektedir. H_1 hipotezi ise θ_i' lerin en az bir tanesinin diğerlerinden farklı olması şeklindedir ve mevcut anakütle parametre tahmini yapılır (Şelli ve Doğan, 2011).

Cochran'ın Q istatistiği aşağıdaki formül ile hesaplanır.

W= Çalışma ağırlığı

k= Çalışma sayısı

ES= Etki büyüklüğü

$$Q=\sum_{i=1}^{k} W_i ES_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^{k} W_i ES_i)^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$$

Ki-kare dağılımını k-1 serbestlik derecesi ile Q değeri ifade etmektedir ve α anlamlılık düzeyinde bulunan sonuç ki-kare tablo değeri ile karşılaştırma yapılır. Eğer hesaplanan değer tablo değerinden büyük ise, yapılmış olan "tüm çalışmalara ait etki büyüklükleri eşittir" şeklinde kurulmuş olan H_0 hipotezi reddedilir. Bu durumda H_0 hipotezi reddedildiği için rastgele etki modeli kullanılması daha doğru olacaktır (Berk, 2019; Borenstein et al., 2013).

Meta analizinde yapılacak çalışmaların sayısının fazla olması, sonucun yüksek olmasa da istatistiksel sonuçların anlamlı çıkacağı anlamına gelir. Bu nedenle heterojenlik için yapılan değerlendirmelerde, farklı yöntemlerden de yararlanmak gerekir (Huedo-Medina et al., 2006).

2.5.2 Heterojenlik Ölçütleri

2.5.2.1 H istatistiği

2002 yılında Higgins ve Thompson tarafından önerilen bir yöntemdir. Bu yöntem literatürde Birge'nin oranı olarak da geçmektedir. Cochran'ın Q istatistiğinden yola çıkılarak elde edilir ve aşağıdaki formülle elde edilir (Erdoğan, 2011; Higgins and Thompson, 2002).

$$H^2=\begin{cases} \frac{Q}{k-1}, & Q > sd \\ 1, & Q \leq sd \end{cases}$$

H^2 değeri 1 ile ∞ arsında değerler alır. H değerinin 1 olması, çıkan sonucun homojenliğinin çok iyi olduğu anlamına gelir ve çalışma sayısıyla doğru orantılı olarak artış görülür (Erdoğan, 2011; Huedo-Medina et al., 2006; Mittlböck and Heinzl, 2006; Rücker et al., 2008).

Beklenen değer aşağıdaki formül ile bulunur.

$$E[H^2] = \frac{E[Q]}{(k-1)} = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_{W.2}^2} + 1 = \frac{\sigma_B^2+\sigma_{W.2}^2}{\sigma_{W.2}^2}$$

%95 güven aralığı sınırları aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\%95\ G.A = \exp[\ln(H) \pm 1.96 * SH(\ln(H))]$$

SH($\ln(H)$) için, iki farklı formülle hesaplanma şekli vardır. Bunun nedeni Cochran Q istatistiğinin çalışma sayısına göre büyük veya küçük eşit olmasına göre değişmektedir. Buna göre;

Q>k olduğu durumlarda aşağıdaki formül kullanılır.

$$\text{SH}(\ln(H))=0.5*\left(\frac{\ln(Q)-\ln(k-1)}{\sqrt{2Q}-\sqrt{2k-3}}\right)$$

Q≤k olduğu durumlarda ise;

$$\text{SH}(\ln(H))=\sqrt{\frac{1}{2(k-1)}\left(1-\frac{1}{3(k-2)^2}\right)}$$

formülleri ile hesaplama yapılır (Erdoğan, 2011; Higgins and Thompson, 2002; Huedo-Medina et al., 2006). H değeri, (k<8) çalışma sayısının sekizden küçük olduğu durumlarda yanlılık ile karşılaşılabilir. H değerinin değişkenliği, çalışma sayısının az olmasından dolayı büyüktür ve dolayısıyla heterojenliği ayırt etmek zorlaşır. Çalışma sayısının artması ise ters orantılı olarak bu değişkenliğin azalmasını sağlar. Ayrıca, homojen bir durumda H değerinin güven aralığı sınırlarının kesinlikle 1 değerini içermesi gerekir. Bu durum söz konusu olmadığı sonuçlarda heterojenliğin olduğunu söylenebilir (Akgöz ve ark., 2004).

2.5.2.2 τ^2 İstatistiği

Tahmini meta analizinde rastgele etki modeli gibi yapılır ve çalışmalar arası varyans olarak adlandırılır. τ^2'nin tahmini için meta analizinde birden çok öneri yer almaktadır. τ^2' nin tahminini yapabilmek için Der-Simoniasn Laird yönteminden yararlanılır ve aşağıdaki formül hile hesaplanır (Borenstein et al., 2011; Erdoğan, 2011).

$$\tau^2=\frac{Q-df}{C}$$

C değeri aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\text{C}=\sum_{i=1}^{k} W_i-\frac{\sum_{i=1}^{k} W_i^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i}$$

C değeri formülde yerine konulduğu zaman çalışmalar arasındaki varyans aralığı aşağıdaki gibi olur;

$$\tau\text{^}2=\begin{pmatrix}\frac{Q-(k-1)}{\sum_{i=1}^{k} W_i-\frac{\sum_{i=1}^{k} W_i^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i}} & Q>(k-1)\\ 0 & Q\leq(k-1)\end{pmatrix}$$

τ^2'nin değeri normal dağılıma uymadığı için %95 güven aralığı sınırlarını belirlemek için bir çok yöntem vardır ve bu yöntemler arasındaki en basit olan formül aşağıda belirtilmiştir.

$$\text{G.A}= e^{0.5*\ln\left(\frac{Q}{k}\right)\pm 1.96*B}$$

Bu denklemde yer alan B değeri, Cochran Q istatistiği kullanıldığında çalışma sayısına bakılarak büyük veya küçük olma durumlarına göre farklı formüller yardımıyla hesaplama yapılır.

Eğer Q değeri çalışma sayısından büyük ise (Q>k);

$$\text{B}=0.5*\frac{\ln(Q)-\ln(k-1)}{\sqrt{2Q}-\sqrt{(2k-3)}}$$

Eğer Q değeri çalışma sayısına eşit veya küçük ise (Q≤k);

$$\text{B}=\sqrt{\frac{1}{2(k-2)\left[1-\left(\frac{1}{3(k-2)^2}\right)\right]}}$$

formülü ile hesaplanır. %95 güven sınırları ise;

$$\text{Alt sınır G.A}=\text{LL}_2=\frac{(k-1)*(L^2-1)}{C}$$

$$\text{Üst sınır G.A}=\text{UL}_2=\frac{(k-1)*(U^2-1)}{C}$$

formülü ile hesaplanır (Borenstein et al., 2011; Erdoğan, 2011).

τ^2 değeri için elde edilen güven aralıklarının alt ve üst sınırlarından herhangi bir tanesi 0'dan küçük çıkıyorsa, gerçek değerin yerine 0 değeri atanır. Güven aralığının alt sınır değeri 0'dan büyük çıktığı durumlarda τ^2 istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edilir. Aynı zamanda τ^2 değeri Q istatistiğinden elde edildiği için ve Q'nun örneklem dağılımı τ^2 ye göre daha iyi bilindiği göz önünde bulundurulmalı ve yöntem olarak Q testi kullanılmalıdır. Yani H_0 hipotezinin reddedildiği durumlarda hetorojenlikte kullanılması gereken ölçüm τ^2 olmalıdır (Borenstein et al., 2011; Erdoğan, 2011).

2.5.2.3 R İstatistiği

Rastgele etki ölçütüne ait güven sınırlarının etkisini tanımlamak için kullanılır. Meta analizinde yapılacak olan çalışma sayılarından bağımsızdır. τ^2 istatistiğinden

hesaplama yapılır ve H istatistiğine benzer bir yöntemdir. Aşağıdaki formüle göre hesaplama yapılır (Erdoğan, 2011; Higgins and Thompson, 2002; Rücker et al., 2008).

$$R^2 = \frac{\tau^2 + \sigma^2}{\sigma^2}$$

R=1 olması homojenliğin çok iyi olduğu anlamına gelir. R için %95 güven aralığı sınırlarını hesaplamak ve yorumlamak H istatistiğine çok benzerdir. Aşağıda verilen formül ile %95 güven aralığı sınırları hesaplanır.

$$G.A = e^{[\ln(R) \pm 1.96 * SH(\ln(R))]}$$

Cochran Q istatistiğine göre $SE(\ln(R))$, çalışma sayısından büyük ya da küçük olması durumunda farklı formüller kullanılır (Erdoğan, 2011; Higgins and Thompson, 2002).

Eğer Q değer çalışma sayısından büyük ise (Q>k);

$$SH(\ln(R)) = \frac{1}{2}\left(\frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{(2k-3)}}\right)$$

Eğer Q değeri çalışma sayısına eşit veya küçük ise (Q≤k);

$$SH(\ln(R)) = \sqrt{\frac{1}{2(k-1)}\left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2}\right)}$$

2.5.2.4 I^2 İstatistiği

Literatüre bakıldığında I^2 istatistiği, Cochran'ın H^2 ve Q indeksinden faydalanılarak geliştirilmiş ve farklı şekillerde formüle edilen bir indeks olduğu görülmektedir (Erdoğan, 2011; Higgins and Thompson, 2002; Huedo-Medina et al., 2006; Rücker et al., 2008).

$$I^2 = \begin{pmatrix} \frac{Q-(k-1)}{Q} * 100 & Q > (k-1), \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix}$$

$$I^2 = \begin{pmatrix} \frac{H^2-1}{H^2} * 100 & Q > (k-1), \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix}$$

$$I^2 = \begin{pmatrix} \frac{c\tau^2}{Q} * 100 & Q > (k-1), \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix}$$

I^2'nin beklenen değeri aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$E(I^2)=\frac{\tau^2}{\tau^2+\sigma^2}$$

τ^2=0 olduğunda Q istatistiği (k-1) serbestlik derecesine ait ki-kare dağılımını gösterir ve 1/Q için beklenen değer df>2 olur veya k>3 olacak şekilde 1/(df-2) olasılığıyla ters ki-kare dağılımını gösterir. Bu kurallar göz önünde bulundurulduğunda, I^2'nin beklenen değeri için τ^2=0 ve k>3 olduğunda $E(I^2)=100*\left(\frac{-2}{(k-3)}\right)$ formülü ile hesaplanır. Bu yapılan olasılık hesaplamaları en fazla 4 çalışma üzerinden değerlendirilir ve meta analizinde ele alınan çalışma sayılarına bağımlıdır. Dolayısıyla, çalışma sayısının arttırıldığı durumlarda bağımlılığın daha küçük olacağı göz önünde bulundurulmalıdır (Erdoğan, 2011; Mittlböck and Heinzl, 2006).

I^2'nin %95 güven aralığında alt ve üst sınır değerleri,

Alt sınır değeri;

$$\text{Alt Sınır} = e^{0.5*\ln\left(\frac{Q}{(k-1)}\right)-1.96*B}$$

Üst sınır değeri;

$$\text{Üst Sınır} = e^{0.5*\ln\left(\frac{Q}{(k-1)}\right)+1.96*B}$$

formülleri ile hesaplanır. Yukarıdaki formülde yer alan B değeri, Cochran Q istatistiğine ait çalışma sayılarının büyük veya küçük olma durumuna göre değişir.

Eğer Q değer çalışma sayısından büyük ise (Q>k);

$$B=0.5*\frac{\ln(Q)-\ln(k-1)}{\sqrt{2Q}-\sqrt{(2k-1)}}$$

Eğer Q değeri çalışma sayısına eşit veya küçük ise (Q≤k);

$$B=\sqrt{\frac{1}{2(k-2)\left[1-\left(\frac{1}{3(k-2)^2}\right)\right]}}$$

formülleri ile hesaplanır. %95 güven aralığında alt ve üst sınır değerleri,

Alt sınır değeri;

$$A_{I^2}=\frac{(A^2-1)}{A^2}*100$$

Üst sınır değeri;

$$U_{I^2}=\frac{(U^2-1)}{U^2}*100$$

formülleri ile hesaplanır. I^2 için elde edilen alt veya üst sınırlara ait sonuçlardan herhangi birisi 0'dan küçük olduğu durumlarda bu değere 0 değeri atanır. Ancak, alt

sınıra ait sonuç 0'dan büyük olduğu durumda I^2'nin anlamlı olduğu söylenebilir. I^2 değeri Q istatistiği temelinde olduğu için, Q'nun örneklem dağılımı I^2'ye göre daha iyi olduğundan, anlamlılık açısından Q testi yönteminin tercih edilmesi önerilir. Heterojen olduğu durumlarda yani H_0 hipotezi reddedildiğinde kullanılacak heterojenlik ölçümü I^2 olmalıdır (Borenstein et al., 2011; Erdoğan, 2011).

Heterojenlik ölçüsü için ölçek puan değerlendirmesi 0-100 arasından puanlandırılır. Heterojenlik büyük olduğunda %100, sıfıra yakın olduğu değerlerde ise heterojenlik küçük olarak değerlendirilir. I^2 değerinin puan değerlendirmesi asla %100 olmaz ve bu nedenle çok nadir olarak %90 üzerinde değer alabilir (Bland, 2006; Erdoğan, 2011). Bu iki uç değer arasında yorumlamayı Higgins ve Thompson (2002), üç kısıma ayırarak belirlemiştir. %25'lik kısımda düşük, %50'lik kısımda orta ve %75'lik kısımda yüksek heterojenliğin olduğu; %50'nin üzerinde değer aralığının heterojenlik için önemli olduğu belirtilmiştir (Erdoğan, 2011; Mittlböck and Heinzl, 2006; Patsopoulos et al., 2008). Puan değerlendirme aralıklarını ise %25'in altına düşük, %25-%50 arası değerler orta, %50 üstündeki değerler için heterojenliğin yüksek olduğunu ifade etmiştir (Erdoğan, 2011; Patsopoulos et al., 2008).

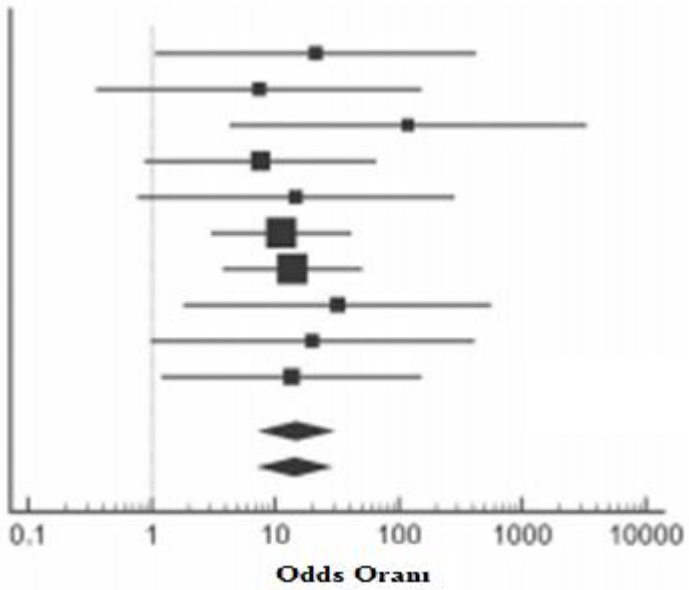
2.5.3 Grafik Gösterimleri

Meta analizinde, elde edilen bulguların birleştirilmesi sonucunda homojenliğin olup olmadığı; heterojenlik ölçümleri, Cochran Q testi ve grafik gösterimi ile test edilir. Grafik gösteriminin avantajları, çalışmadan elde edilen sonuçlarının güven aralıkları ile beraber verilmesi, istatistiksel açıdan anlamlılığı ve bu çalışmalar için yapılan tahminlerin ne derecede doğru olduğuna karar vermekte yardımcı olmasıdır. Heterojenliğin ölçümü için kullanılan grafik gösterimleri, en çok kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır (Erdoğan, 2011; Song et al., 2001).

2.5.3.1 Forest grafik

En çok kullanılan grafik türlerinden biridir. Literatürde meta analizi diyagramı olarak da geçmektedir. Sonuç değişkeni binary yapıdadır ve OR veya RR ise etki büyüklüklerinde logaritmik ölçüm değeri kullanılır. Sonuç grafiğinin y ekseninde meta analizinde yapılan çalışmalar, x ekseninde ise OR ya da RR değerine ait logaritmik sonuçlar gösterilir (Şekil 2.4) Aşağıdaki grafik, meta analizine dahil edilen çalışmaların %95 güven aralığı ve meta analizinin nokta tahminlerini göstermek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda, yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen denemeler

arasındaki heterojenlik ve tahminler arasındaki değişkenlikler yer almaktadır (Erdoğan, 2011; Hedges & Olkin, 2014; Xu et al., 2008).

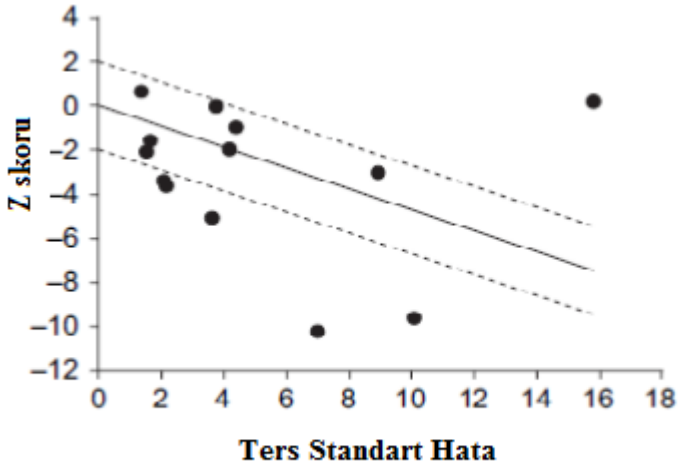


Şekil 2.4. Forest Grafik (Erdoğan, 2011)

2.5.3.2 Galbraith Radial Grafik

Literatürde Galbraith radial grafik, radial grafik ya da Galbraith grafik adlarıyla bilinmektedir. Galbraith (1988) tarafından geliştirilen bu grafik, heterojenliğin olup olmadığını tanımlamak için kullanılan grafiklerden biridir. Grafik, her bir çalışmadan elde edilen sonuçların varyansın karekköüne bölünmesinden elde edilen değerle $\left(\frac{\ln(OR)}{SE}\right)$, (z istatistiği olarak bilinir) standart hatanın tersine karşılık çizilir (Semra, 2011). Grafiğin yatay ekseninde $\frac{1}{SE}$, dikey eksende her bir çalışmaya ait z istatistiği sonuçları yer alır. Eğer yatay eksendeki değişken sıfır değerini alıyorsa, standart hata sonsuz değerini alacağı için dikey eksen (paydada standart hata olduğundan dolayı) sıfır değerini alacaktır (Erdoğan, 2011).

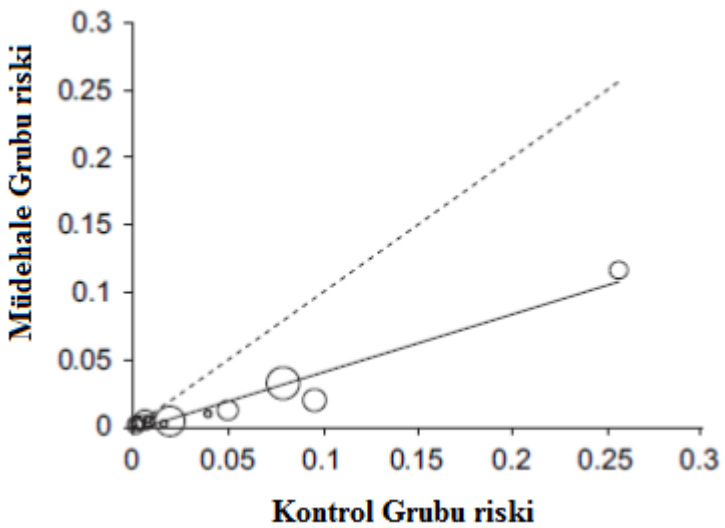
Meta analizinde standart hatası büyük, ağırlığı küçük olan noktalar y eksenine yaklaşır. Orijinden geçen doğruda gözlenen eğim, çalışmada tahmin edilen sonuca karşılık gelir. Şekil 2.5 de gözlenen eğim ve %95 güven aralıkları yer almaktadır. Noktalar %95 güven aralığının sınırları içerisinde yer alıyorsa meta analizine dahil edilen çalışmaların homojen olduğu, yani benzer çalışmalar olduğu sonucuna varılır. Şekil 2.5'de %95 güven aralıklarının dışında 6 nokta yer almaktadır. Buna göre meta analizine dahil edilen çalışmaların heterojen olduğu söylenebilir (Erdoğan, 2011; Song et al., 2001).



Şekil 2.5. Galbraith Radial Grafik (Erdoğan, 2011).

2.5.3.3 L'abbe grafik

İlk kez 1987 yılında Labbe ve ark. tarafından geliştirilen bu grafik, ikili değişkenlerin (binary) yapısında olan sonuçların uygulandığı bir meta analiz çalışmasında uygulanır. Kontrol ve tedavi grupları için risk oranlarını içeren sonuçların yardımıyla çizilen bir grafik çeşididir. Şekil 2.6' ya göre yatay eksende kontrol grubunun risk değerleri yer alırken, düşey eksende ise tedavi grubu risk değerlerinin sonuçlarını içeren bilgiler yer alır. Her iki gruba ait risk değerleri (OR) için köşegen çizgisi bulunur ve elde edilen sonuçlar için regresyon çizgisi kullanılır. Grafikte ortaya çıkan noktaların boyutları ise çalışmanın ağırlığı ile doğru orantılıdır (Bax et al., 2009; Xu et al., 2008).



Şekil 2.6. L'abbe Grafik (Erdoğan, 2011).

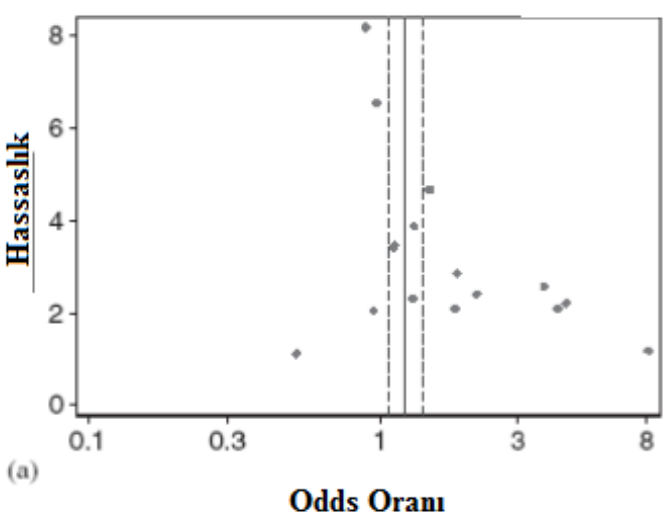
Bu grafikte noktaların çizgiye yakın olması, meta analizine dahil edilen çalışmaların homojen olduğunu, dağılımların ve büyük sapmaların gözlendiği durumlarda ise

heterojenlik ön plana çıkar. Doğrunun altında kalan noktalar, tedavi grubundaki etki büyüklüğü değerinin (riskin) kontrol grubundaki etki büyüklüğü değerinden (riskinden) daha üstün olduğunu ve bu nedenle yeni tedavinin standart tedaviden ya da kontrolden daha az etkili olduğunu gösterir. Doğrunun üstünde olan noktalar ise kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında yeni tedavinin etkinliğini gösterir (Erdoğan, 2011; Song et al., 2001).

2.5.3.4 Funnel Grafik

Meta analizinde kullanılan ve Funnel grafik (huni grafik) olarak adlandırılan grafik yöntemi, 1985 yılında Lighte ve Pillemer tarafından geliştirilmiştir. Bu grafik yöntemi, meta analizinde dahil edilen çalışmaların dağılım grafiğini gösterir. Yatay eksende $\ln(OR)$ (etki büyüklüğü), dikey eksende ise 1/SE (standart hatanın tersi), örneklem büyüklüğü ve standart hata yer alır. Grafikteki noktalar meta analizine dahil edilen çalışmaların her biri için ekti büyüklüğünü temsil eder. Bu grafik, basit olması ve kolaylık açısından dikkat çekmesine rağmen istatistiksel açıdan belli bir modele dayanmamaktadır. Bu grafiğin geliştirilmesindeki amaç, kişisel olarak bireylerin yorum yapabilmesidir (Song et al., 2001).

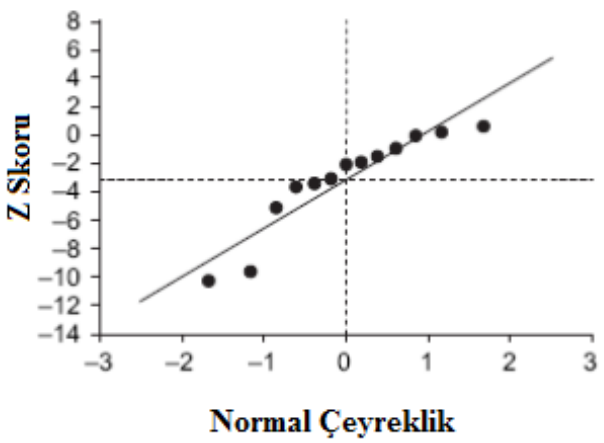
Şekil 2.7' de düz çizgiler etki büyüklüğü değerlerini, kesik çizgiler ise % 95 güven aralıklarını göstermektedir. Bu grafikte funnel'ın alt sol taraftan missing çalışmaları ile asimetrik olduğu görülmektedir. Çalışmalar arasındaki heterojenlik ve çalışmanın kalitesi dahil olmak üzere pek çok faktör asimetrikliğe neden olabilir. Böyle bir asimetrikliğin esas nedenini ortaya çıkarmak mümkün olamasa da, nedeninin yayın yanlılığı (publication bias) olduğu varsayılmaktadır (Peters et al., 2007).



Şekil 2.7. Funnel (Huni) Grafik (Erdoğan, 2011)

2.5.3.5 Normal Quantile Grafik

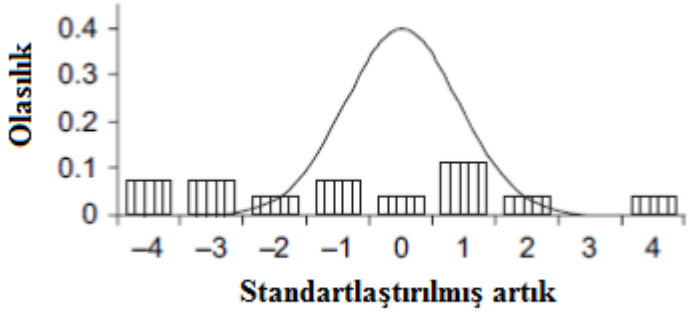
Genel olarak verilerin normal dağılıma uyup uymadığını kontrol etmek amacıyla kullanılır. Bu grafik meta analizinde Wang ve Bushman (1998) tarafından ilk kez ortaya atılmış olup, y ekseninde her bir çalışmaya ait etki büyüklüklerinin standartlaştırılmış değeri (z puanı), x ekseninde ise her bir çalışmanın rankının standartlaştırılmış yüzdelikleri yer almaktadır (Erdoğan, 2011). Meta analizinde kullanılan bu grafiğin asıl amacı; heterojenliğin olup olmadığı, yayın yanlılığının olup olmadığı ve normal dağılıma uyup uymadığını belirleyebilmektir (Bax et al., 2009; Wang & Bushman, 1998).



Şekil 2.8. Normal Quantile Grafik (Erdoğan, 2011)

2.3.5.6 Standardize Edilmiş Artık Histogramı

Bu grafik ilk olarak Greenland (1987) tarafından, ardından da Sutton ve ark. (2000) tarafından meta analizi çalışmalarında heterojenliği değerlendirmek ve normallikten sapmaları ortaya koymak amacıyla geliştirilmiştir (Borenstein et al., 2013).



Şekil 2.9. Standardize Edilmiş Artık Histogramı (Erdoğan, 2011).

2.5.4 Meta Analizindeki Heterojenliğin Nedenleri

Meta analizinde heterojenliğin olduğu durumlarda heterojenliğe sebep olan sorunların nedenini bulmak çok önemlidir. Meta analizinde değerlendirilen çalışmalar arasında daha fazla heterojenlik saptanırsa, uygulanacak olan bir sonraki adım, bu farklılıkların nedenini ortaya koymaktır (Erdoğan, 2011).

Heterojenliğin olası nedenleri şans, bazı deneme özellikleri, tedavi etkisinin tanımlanması ve diğer faktörler olabilir (Bailey, 1987). Şans veya rastgele örnekleme hatasından dolayı farklı çalışmaların sonuçları, bütün çalışmaların etki büyüklüğü altında aynı hesaplandığında bile farklı olacaktır (Erdoğan, 2011). Yani, rastgele değişkenlik meta analizine dahil edilen çalışmaların sayısına göre farklılık gösterir. Çalışmanın sayısı küçük olduğu durumlarda rastgele değişkenlik büyür ya da çalışma sayısının büyük olduğu durumlarda ise rastgele değişkenlik daha küçük problemlere sebep olur. Yani yapılan meta analizi çalışması, çok fazla çalışma sayısından oluşuyorsa ve bu çalışmaların içindeki farklılıklar sadece rastgele değişkenlikten kaynaklanıyor ise; çalışmadan elde edilen istatistiksel sonuçların ortalama etrafında dağılmasına sebep olacaktır ve çalışma sayısının azalmasıyla beraber ortalama etrafından uzaklaşmasını sağlayacaktır. Rastgele hatanın büyüklüğünü bulabilmek için istatistiksel yöntemlerden yararlanılabilir (Erdoğan, 2011).

Meta analizi için karşılaşılan heterojenlik, sadece rastgele değişkenlikten kaynaklanmamaktadır. Yapılacak olan çalışmadaki kullanılan deneklere ait değişkenlerin özellikleri ve müdahaleleri klinik açıdan heterojenliğin anlamlı nedenleri arasındadır. Farklı özelliklere ait çalışmaların sonuçlarına ait değerler farklı olabilir. Sebebi farklı çalışmalara ait denek grupları birbirlerinden farklıdır. Bu grupların tedavi sonuçları da farklı sonuçlara sebep olur. Heterojenliğe sebep olan

nedenlerin arasında denek grubunun özellikleri olduğu gibi, uygulanacak tedavi yönteminin teşhisi için klinik de önem taşımaktadır. Bu hastalara uygulanacak olan tedavinin yöntemine de daha iyi karar vermeyi sağlar (Bailey, 1987; Erdoğan, 2011). Bu sebeplerle beraber çalışma için zamanın, mekanın ve yapılacak olan müdahalelerin farklılığı çalışma sonuçları için değişiklik göstermesine neden olacaktır. Örneğin, hastaya bakmakta olan sağlık çalışanın eğitim düzeyi farklı olabilir. Hastanın tedavisi için verilen ilaç dozunun miktarı, yapılacak olan tahminin sonucunda değişikliklere neden olabilir. (Erdoğan, 2011).

Hastanın atanma yöntemleri, körleme ve izlem süresi (lenght of follow-up) gibi deneme düzeni faktörleri çalışma sonuçlarındaki farklılığın önemli nedenleri arasında yer alır. Çalışma deneme faktörleri heterojenliğin metodolojik nedenleri arasındadır ve bazen klinik olarak anlamlı olabilir. Örneğin, izlem süresinin periyotlarının farklı olduğu çalışmalar farklı sonuçlar verebilir (Bailey, 1987; Erdoğan, 2011).

2.5.5 Meta Analizindeki Heterojenliğin Açıklanması

Meta analizinde heterojenlik söz konusu olduğunda, elde edilen istatistik sonuçların yorumlanması ve bu sonuçların değerlendirme aşamalarının hangi şekilde yapılacağı konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Leandro'nun (2005) yapmış olduğu çalışmaya göre, meta analizinde çalışmalar arası anlamlı farklılık yok (homojen) ise sabit etki modelinin daima kullanılmasını belirtilmiştir. Eğer çalışmalar arasındaki istatistiksel sonuçlar anlamlı (heterojen) ise heterejonlik asla gözardı edilmemelidir. Heterojenliğe sebep olan kaynaklar ve nedenler belirlenmelidir. Heterojenliğin söz konusu olduğu durumlarda uç çalışmalar tespit edilmeli ve elde edilecek analizler uç çalışmaların olduğu veya olmadığı durumlara göre değerlendirilmelidir. İstatistiksel analiz aşamasında, heterojenliği ortadan kaldırıp, çalışmalar arasında homojenliği sağlayabilmek için uç noktaların analiz dışında tutulması önerilir. Analiz dışında bırakılan uç çalışmalar sayesinde homojenlik bazı analizlerde sağlanırken, bazıları için homojenliğin sağlanamadığı gözlemlenir. Heterojenliğe sebep olan nedenler, yapılan çalışmaların çok dikkatli incelenmesi ve detaylı araştırılmasına rağmen yine de bulunamıyorsa, böyle bir durum ile karşılaştığında rastgele etki modeli kullanılmalıdır. Deneklerin karakteristik özelliklerinde dahil etme ve hariç tutma kriterlerindeki olası farklılığı tanımlamak için çalışmalar farklı homojen gruplar içerisinde sınıflandırılabilir. Ardından her bir homojen alt grup için heterojenlik testi yapılır (Erdoğan, 2011). Alt gruplara ait sonuçlarda homojenlik sağlandığı zaman sabit etki, ancak homojenliğin sağlanamadığı

durumlarda ise rastgele etki modeli kullanılmalıdır. Özetle, çalışmalar arasındaki heterojenliği çözebilmek için, alt grup analizi ve meta regresyon yöntemleri kullanılmalıdır (Leandro, 2008; Sutton et al., 2000; Whitehead, 2002).

2.5.6 Meta Analizinde Karşılaşılan Sorunlar

2.5.6.1 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 (Çarkungöz, 2010; Lipsey & Wilson, 2001). Aynı konudan gelen birden fazla bulgunun kullanılması da meta analizinde yanlılığın kaynakları arasında gösterilebilir (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 (Olkin, 1996; Yach, 1990). Petitti ise, yanlılığın tamamen ortadan kalkmasının imkansızlığını belirtmiş; ancak bu yöntemi, çalışmalar içinde çeşitlilik ve tutarsızlığı anlatmada çok iyi bir araç olarak önermiştir (Çarkungöz, 2010; Yach, 1990).

Meta analizinde, yayın yanlılığını ortaya çıkarmak için "funnel plot" ve ilişkili istatistiksel yöntemlerin yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (McElvenny et al., 2004; Wang & Bushman, 1998). 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, büyük çalışmalara göre bu tür çalışmalarda sonuçların dağılım grafiğinin daha yaygın çıktığı gözlenmektedir (Elwood, 2017; Normand, 1999; Song et al., 2002). Örneğin, büyük ve pozitif çalışmalar için yayımlanma olasılığı daha yüksek ise, küçük çalışmalar kaynaklarda yer almayacaktır. Bu sebepten dolayı da meydana gelen grafikte asimetrikliğe sebep olabilir. Dolayısıyla, asimetrik "funnel plot" yayın yanlılığının bulunduğunu gösterir. "Funnel plot"ın asimetrikliğini değerlendirmek için üç istatistiksel yaklaşım vardır ve bunlar göz önünde bulundurulmalıdır (Çarkungöz, 2010; Song et al., 2002).

2.5.6.1.A Begg yöntemi

Testin geçerli tahminleri ve varyansları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için geliştirilmiştir ve sıra korelasyon yöntemi kullanılmaktadır (Begg and Mazumdar, 1994; Çarkungöz, 2010). Spearman rho'sunun sıfırdan sapması funnel plot asimetrisinin tahminini sağlar. Pozitif değerler, küçük örneklem büyüklükleri ile olan çalışmaların test duyarlılığının eğiliminin büyük ölçüde doğru olduğunu gösterir (Begg and Mazumdar, 1994; Çarkungöz, 2010). Bu yöntem, çalışma grubunun standartlaştırılmış etkisi ve varyansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kendal'ın τ'sunu kullanmaktadır. Test bu iki değer arasındaki korelasyona dayanır (Macaskill et al., 2001).

2.5.6.1.B 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 et al., 2001).

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

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

Bu regresyon denkleminde SND d tanısı olarak tanımlanan standart normal sapmadır. SE(d) standart hata, a sabit terim, b ise eğimdir (Çarkungöz, 2010). a sabit değeri, küçük örneklem hacimli çalışmalarda pozitif değerlerinin test hassasiyetinin yüksek derecelerine doğru bir eğimi göstererek "funnel plot"ın asimetrik tahminini sağlamaktadır (Çarkungöz, 2010).

2.5.6.1.C Trim fill yöntemi

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

doğruluğunun tahminlerinin "funnel plot" asimetrikliğinden dolayı yanlılaşıp yanlılaşmadığını gösterir (Duval and Tweedie, 2000).

Yayın yanlılığı, yayımlanan çalışmalara güvenmektir. Yanlılık, seçilen yayımlanmış sonuçların istatistiksel olarak önemli olmasından oluşmaktadır. Bu yayın yanlılığını gidermek için ise yapılması gerekilen en önemli adım, araştırmacının yayımlanmış araştırmalardan bilgi sağlamasıdır. Yayın yanlılığını ortadan kaldırmanın iki yolu vardır; *Örnekleme yöntemleri ve analitik yöntemler* (Hartung et al., 2011).

Örnekleme yöntemleri, meta analizine seçilen çalışmalardaki izlediği tutumu olabildiğince göstermeye çalışarak, aynı konuda yayımlanmamış çalışmalardan sonuç elde etmek amacıyla yapılır. Peto tarafından önerilen bu yönteme yapılan eleştiri, bulunan bu çalışmaların bazılarında geçerliliğe bakılabilinir olması ve bu çalışmaların bazılarının kalitelerinin onaylanmamasıdır (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011).

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 (Çarkungöz, 2010; Hartung et al., 2011; Macaskill et al., 2001).

Yanlılığa sebep olan diğer bir neden ise çalışmalardaki yazım dilidir. İngilizce yazılmış yayınların onaylanmasının daha kolay olmasına benzer şekilde, meta analizi yapacak olan araştırmacıların İngilizce yazılmış makaleleri daha sık kullanması, Almanca gibi diğer dillere göre daha çok tercih etmeleridir. Bu da yanlılığın sebepleri arasında gösterilebilmektedir (Begg, 1996; Çarkungöz, 2010; Feinstein, 1996; Zlowodzki et al., 2007).

2.5.7. Duyarlılık Analizi

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

2.6 Meta Regresyon

Meta regresyon, birbirinden farklı araştırmacıların farklı zaman ve yerde yapmış oldukları çalışmaların istatistiksel sonuçları için heterojenlik durumuna

rastlandığı ve heterojenlik sorunu çözüldükten sonra geçerli, güvenilir, etkin ve varyansın minimum tahmininin yapılabilmesi için önemli bir şekilde tercih edilen meta analizi yöntemidir (Küçükönder ve Ercan, 2014). Bir meta analistin bir meta regresyon ile yanıtlayabileceği sorular arasında, çalışmalar arasındaki farklılıkları kontrol eden tedavi etkisinin tahmin edilmesi ve heterojenliği hangi çalışma düzeyindeki ortak değişkenlerin açıkladığını belirleme yer alır (Berlin and Antman, 1994).

Meta analiz regresyonu veya diğer adıyla meta regresyon, çoklu çalışmaların sonuçları arasındaki istatistiksel heterojenliğin, çalışmaların bir veya daha fazla özelliğiyle ne ölçüde ilişkili olabileceğini araştıran standart meta analizin bir çeşitidir (Higgins and Thompson, 2002). Meta analizi gibi, meta regresyon da genellikle çalışma düzeyinde özet veriler üzerinde yürütülür (Harbord and Higgins, 2008).

Meta regresyon çalışmalarının planlanması ve yorumlanması, başka yerlerde uzun uzadıya tartışılan önemli istatistiksel konuları gündeme getirir (Egger et al., 1997; Higgins and Thompson, 2002).

Meta regresyon analizi özünde, bir sonuç değişkeninin bir veya daha fazla açıklayıcı değişkenin değerlerine göre tahmin edildiği basit regresyon modellerine benzemektedir. Meta regresyonda sonuç değişkeni, etki tahmini olarak kullanılır (Örneğin: ortalama bir fark, risk farkı, log olasılık oranı veya log risk oranı). Açıklayıcı değişkenler, müdahale etkisinin boyutunu etkileyebilecek çalışmaların özelliklerini taşırlar. Bunlar genellikle potansiyel etki değiştirici veya ortak değişkenler olarak adlandırılır. Meta regresyon genellikle basit regresyon modellerinden iki farklı şekilde gösterilir. İlk olarak çalışmaların ilgili olduğu etki tahmininin kesinliğine göre ağırlıklandırıldığından, daha büyük çalışmalar ilişki üzerinde küçük çalışmalara göre daha fazla etkiye sahiptir. İkinci olarak, açıklayıcı değişkenler tarafından modellenemeyen müdahale etkileri arasında heterojenliğe izin vermek gerekir (Thompson and Sharp, 1999).

Geleneksel meta analiz yöntemleri, tek bir özetlenmiş "etki boyutu" elde etmek için sonuçları birleştirmeye çalışır. Her çalışmada gözlenen etki, bir miktar belirsizlikle gerçek etkinin bir tahminidir. İstatistiksel heterojenlik, her çalışmadaki gerçek etkilerin aynı olmaması anlamına gelir. Bir meta analize dahil edilen çalışmalar arasındaki klinik ve metodolojik çeşitlilik, zorunlu olarak istatistiksel heterojenliğe yol açar. Basit meta analizin aksine meta-regresyon, etki büyüklüğünü ilgili çalışmaların

bir veya daha fazla özelliği ile ilişkilendirmeyi amaçlar. Örneğin, daha yüksek dozlarda bir ilacın plasebo kontrollü klinik deneyleri, tedavide daha büyük gözlemlenen etkiler sağlayabilir. Benzer şekilde, diyette yapılan bir değişikliğe rağmen, sonuçlar hiçbir değişiklik olmamasına ilişkin klinik deneyler, diyet, serum kolesterol seviyesinde daha büyük düşüşler sağladığında önemli etkiler oluşturabilir. Bu tür heterojenlik kaynaklarının araştırılmasının potansiyel etkisi geçmişte vurgulanmış ve meta regresyon yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (Harbord and Higgins, 2008).

Meta regresyon, sürekli ve kategorik özelliklerin etkisinin araştırılmasına izin veren ve prensip olarak birden fazla faktörün etkilerinin aynı anda araştırılmasına izin veren alt grup analizlerinin bir uzantısıdır (Thompson & Higgins, 2002) .Bir meta analizde ondan daha az çalışma olduğunda meta regresyon genellikle dikkate alınmamalıdır. Bir meta regresyon analizinden elde edilen regresyon katsayısı, sonuç değişkeninin (müdahale etkisi) açıklayıcı değişkendeki (potansiyel etki değiştirici) bir birim artışla nasıl değiştiğini açıklayacaktır. Regresyon katsayısının istatistiksel önemi, müdahale etkisi ile açıklayıcı değişken arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığının bir testidir.

Meta regresyon çalışmalarının planlanması ve yorumlanması, başka yerlerde uzun uzun tartışılan önemli istatistiksel konuları gündeme getirmektedir (Egger et al., 1997; Higgins and Thompson, 2002).

Meta regresyon analizi sonucunda çalışmalar arasındaki ilişki gözlemselliğe dayanır. Meta-regresyon, "denemelerin epidemiyolojisi" nin bir çalışması olarak görülebilir (Thompson and Higgins, 2002).

Meta regresyon denemelerin sonuçlarını, örneğin ortalama yaş veya kadınların oranı gibi denemelerdeki hasta özelliklerinin yer aldığı yayınlanmış ortalamaları ile ilişkilendirmek için kullanılır. Bu tür analizleri yorumlamak zordur. Bununla beraber ortaya bazı sorunlar ortaya çıkar.

Bu tür ilişkiler, eğer hasta ortalamaları küçük örneklere dayanıyorsa, ölçüm hatasıyla zayıflatılabilir. Ancak daha önemli olan, denemelerdeki hasta ortalamaları ile olan ilişkinin, denemelerdeki hastalar için olan ilişki ile aynı olmayabilmesidir (Egger et al., 1997; Higgins and Thompson, 2002).

Çalışmaların ölçülebilir herhangi bir özelliğinin etkisi teorik olarak meta-regresyon kullanılarak araştırılabilirken, bu çalışmalar arasındaki özelliklerin yüksek

değişkenliğe sahip olduğu durumlarda sonuçları yorumlamak daha kolaydır (Thompson and Higgins, 2002).

Meta Regresyon, kullanılan model itibariyle basit lineer regresyon modeli ile aynıdır. Bir bağımlı değisken ve bağımlı değiskenin tahmininde kullanılan bir veya birden fazla bağımsız değiskenler vardır (Küçükönder ve Ercan, 2014). Meta regresyon için kullanılan ağırlıklı lineer modeli aşağıdaki gibidir;

y_i = Özet odds oranı tahminini

α = Sabit terim katsayısını

β = regresyon katsayısını

x_i = i. çalışmanın kovaryans değerini

ε = hata terimini ifade etmektedir.

$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$ eşitliği ile elde edilir (Hedges & Olkin, 2014; Küçükönder ve Ercan, 2014).

Meta regresyon modelinden y_i bağımlı değişken olarak, risk oranı, logaritmik olasılık oranı, ortalama fark alınabilir. Bağımsız değişken için yapılan çalışmanın özelliğini bilgi veren ve bu çalışmayı etkileyen unsurlar olarak belirlenebilir. Bunlar genellikle deneme etki büyüklüğünü tesir altında bırakan değişkenleri ifade eder (Küçükönder ve Ercan, 2014).

Meta regresyonda kullanılan lineer modeller; etki ölçütü oranı ve ön görülen modelin sabit etki veya rastgele etki modeli olduğu durumlarda kullanılır. Çalışmalardaki etkileşimler, öngörülen modelin sabit ya da rastgele etki modeli olduğunu belirlemektedir. Deney grubunda araştırılan faktörün etkisi sabitse etkileşim önemsizdir ($p>0.05$) ve öngörülen model sabit etki modelidir. Araştırılan faktörün etkisi sabit kalmayıp değişiklik gösteriyorsa etkileşim önemlidir ($p<0.05$) ve öngörülen model rastgele etki modelidir (Hedges & Olkin, 2014; Küçükönder ve Ercan, 2014).

Meta regresyonu ve lineer regresyon arasında iki farklı ayrım söz konusudur. Bunlardan birincisi, yapılacak olan çalışmanın örnekleminin büyük olması küçük örnekleme sahip çalışmalara göre ilişkisi gözlemlendiğinde daha fazla yaygınlık gösterir. Nedeni herhangi bir etki tahminine göre ağırlıklandırma yapıldığı için bu ağırlıklandırmalardan dolayı daha fazla yaygınlık durumuna sebep olacaktır. İkincisi ise, bağımsız değiskenler ile modele dahil edilmeyen tedavi etkileri arasındaki artık heterojenliğe yol açabilmektedir. Artık etkileri düzeltmek için meta regresyon yöntemi kullanılmalıdır (Küçükönder ve Ercan, 2014).

2.6.1 Meta Regresyon Analizi Formülleri

Meta regresyon analizi yapılabilmesi için gerekli olan formüller aşağıdaki gibidir; (Küçükönder ve Ercan, 2014).

Her çalışmanın meta regresyon odds oranının tahmini,

log odds oranının tahmini = $\ln OR_i = \alpha + \beta X$

odds oranının tahmini = $\ln e^{(\ln OR_i)}$=OR_i

Meta regresyon analizi için odds tahmini,

δ=OR=$\sum \frac{OR_j}{k}$

formulü ile hesaplanır ve yapılacak olan her bir çalışmanın meta regresyon analizi standart hata tahmini,

SH= $OR_j = \sqrt{(OR_i\ OR_j)^2}(\frac{1}{n} + \frac{(X-\bar{X})^2}{\sum(X-\bar{X})^2})$

formülü ile elde edilir.

Meta regresyon odds oranının %95 güven sınırları ise,

$OR=OR_i \pm d*SE(OR)_i$

$d^2 = 2F(1-\alpha\ ;\ n-2)$

formülü ile elde edilir.

Homojenlik testi ise aşağıdaki formül ile elde edilir.

$Q=\sum_{i=1}^{k}(\delta_i - \delta)^2 W_i$

Q istatiği ki-kare dağılımını ifade etmektedir.

2.6.2. Meta Regresyon Yönteminde Yapılan Örnek Çalışmalar

Akçil, Karaağaoğlu ve Demirhan (2008) tarafından yapılan "Ele Gelen Göğüs Kitlelerinin İnce İğne Aspirasyon Sitolojisinin Tanısal Doğruluğu: Sabit ve Rastgele Etkili Doğrusal Meta Regresyon Modelleri İçeren SROC Eğrisi" çalışması aşağıdaki gibidir:

Çalışma 1984 ile 2007 yılları arasında ele gelen göğüs kitleleri üzerinde gerçekleştirilen ince iğne aspirasyon (FNA) sitolojik analizlerini tanımlayan 25 çalışmayı karşılaştırmak için çeşitli meta-analitik yöntemler kullanılmıştır. Ele alınan 25 çalışmadaki hasta sayısı 10 455'dir. Bu 25 çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 37 ile 2623 arasında değişmektedir.

Çalışmaya ait tablolardan elde edilen sonuçlara göre, duyarlılığın% 78 ile% 100 arasında değiştiği, özgüllüğün% 76 ile% 100 arasında değiştiği 25 çalışmada

histolojik bir tanı ile FNA sitolojisi için duyarlılıkları, özgüllükleri ve tanısal olasılık oranlarını (DOR) göstermektedir ve DOR 15,83 ile 33198 arasında değişiklik göstermektedir. Birleştirilmiş duyarlılık, özgüllük ve DOR sırasıyla 0,93 (% 95 CI: 0,92-0,94), 0,98 (% 95 CI: 0,97-0,99) ve 505,209 (% 95 CI: 273,08-934,95) olarak bulunmuştur. Çalışma tablolarında orman arazileri, bu çalışmalar için tanı ölçütlerinin heterojen olduğunu göstermektedir (tüm homojenlik testleri için P <0.001). I^2 endeksleri duyarlılık (% 88,8), özgüllük (% 85,1) ve DOR (% 74,1) için yüksek sonuçlar bulunmuştur. Bu birleştirilmiş doğruluk tahminlerine karşılık gelen çizgiden büyük sapmalar olarak da gözlemlenebilir. Bu nedenle, birleştirilmiş tahminlerin hesaplamaları rastgele etkiler modeline dayandırılmıştır. FNA kullanan 25 çalışmanın tümü için SROC eğrisi çalışmada gösterilmektedir. Genel ağırlıklı AUC 0,99 ±0,0014 ve genel tanısal doğruluk (Q *) 0,95±0,0032 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, ele gelen meme kitlelerinin aspirasyon sitolojisinin tanısal olarak kötü huylu tümörlerin, iyi huylu tümörlerden ayırt edilmesinde oldukça doğru olduğunu göstermektedir.

Çalışmalar arasındaki heterojenlik nedeniyle, çok değişkenli meta-regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar çalışma tablolarında sunulmuştur. DOR'un farklı pozitiflik sınırlarında olası varyasyonlarını hesaba katmak için, eş değişkenler olmadan meta-analitik regresyon modelini gerçekleştirilmiş ve sonuçlar DOR'un farklı pozitiflik sınırlarında değişmediğini göstermiştir (b=-0.158;P=0.269). Yayın yılları, aspirasyon sayısı, yetersiz materyal yüzdesi ve çalışma tasarımındaki varyasyonları potansiyel heterojenlik kaynakları olarak değerlendirmek için standart SROC modeline dört ortak değişken eklenmiştir. Parametreleri tahmin etmek için, ağırlıkların lnDOR varyansının tersi ile orantılı olduğu ağırlıklı bir doğrusal regresyon analizi gerçekleştirmek için çalışma içi varyasyonu (sabit etkiler modeli) kullanılmıştır. Çalışmalar arasındaki rastgele etkiler, maksimum olasılık tahmini (σ^2-Tau kare) ile tahmin edilmiş ve her çalışmada S ve D arasındaki korelasyonu dikkate alınmıştır. Sabit etki modelinde, RDOR değerlerini en yüksek istatistiksel anlamlılıkla etkileyen faktör yayın yılı olduğu görülmüştür (b=1,382; p=0,025).

Viani, Stefano, Soares ve Afonso (2011) tarafından yapılan "Biyolojik Etkili Doz Değerlendirilmesi ve Ayırım Preoperatif Radyoterapi İçin Rektum Kanseri Programı: Meta-Analiz ve Meta-Regresyon" çalışma aşağıdaki gibidir:

Çalışma elektronik ve manuel aramalar 2.060 alıntı ortaya çıkarmıştır. Daha fazla taramadan sonra, ek değerlendirme için 320 tam metin makale alınmıştır. Analize

dahil edilen 21 çalışmadaki tedavi yöntemi ve tedavi hacmi ile ilgili ayrıntılar makalede özetlenmiştir. Toplam radyasyon dozu ve fraksiyonasyon programları, tek bir tedavide 5 Gy'den 5 hafta içinde> 50 Gy'ye kadar değişen çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bu çalışmalar birleştirildiğinde 9.087 hastaya ilişkin veriler elde edilmiş, sırasıyla 4.532 ve 4.555 hastaya ameliyat öncesi radyoterapi (RT) ve tek başına ameliyat uygulanmıştır.

Adjuvan RT'nin toplam mortalite üzerindeki etkisi 21 rondomize klinik çalışmalar (RCT), 9.087 hasta olarak çalışmada verilmiştir. Tedavinin toplam mortalite üzerindeki etkisi 21 çalışmanın 14'ünde RT'yi tercih etmesine rağmen, sadece 1 çalışmada önemli bir fark gözlenmiştir. Tedavi etkisinin birleştirilmiş tahmini önemli olarak bulunmuştur (olasılık oranı [OR], 0.89;% 95 güven aralığı, 0.81-0.97; p = .01). Önceden tanımlanmış hasta alt gruplarında kanıtların ameliyat öncesi RT'nin farklı bir etki gösterip göstermediğini değerlendirmek için alt grup analizleri yapılmıştır. Biyolojik ektili doz (BED) ile mortalite bildiren çalışmalardan, genel mortalite için birleştirilmiş OR, BED> 30 Gy_{10} ve kısa RT programı olan hastalarda (grup 1; OR, 0.87;% 95 CI, 0.76–0.99; p = .003) ve BED> 30 Gy_{10} ve uzun RT programı (grup 2; OR, 0.77;% 95 CI, 0.61–0.99; p = .04) önemli bulunmuştur, ancak, ≤30 Gy_{10} BED ve kısa RT programları (grup 3) veya BED ≤ 30 Gy_{10} ve uzun RT programları (grup 4) olan çalışmalarda fayda görülmemiştir. Bu çalışmaları toplam güven aralıkları 0,86(0,50. 0,63) olarak bulunmuştur.

Neoadjuvan RT'nin lokal nüks üzerindeki etkisi 19 RCT 8.213 hasta olarak gösterilmiştir. Tedavinin toplam lokal nüks üzerindeki etkisi 19 çalışmanın 14'ünde RT'yi desteklemesine rağmen, 8'de önemli bir fark gözlenmiştir. Tedavi etkisinin tahmini önemli olarak bulunmuştur (OR, 0.56;% 95 CI, 0.50–0.63; p ≤ 0,00001). Önceden tanımlanmış hasta alt gruplarında ameliyat öncesi RT'nin farklı bir etkisine dair kanıt görülüp görülmediğini değerlendirmek için alt grup analizleri yapılmıştır. BED ile lokal nüks bildiren çalışmalardan, lokal nüks için, birleştirilmiş OR, BED> 30 Gy_{10} ve kısa RT programları olan hastalarda (grup 1; OR, 0.38;% 95 CI, 0.4-0.54; p <0,00001) ve BED> 30 Gy_{10} ve uzun RT programları (grup 2; OR, 0.53;% 95 CI, 0.41–0.69; p <0,00001) BED≤30 Gy_{10} ve kısa RT programları (grup 3) veya BED ≤ 30 Gy_{10} ve uzun RT programları önemli bulunmuştur.

Adjuvan RT'nin sfinkter koruması üzerindeki etkisi 12 RCT, 6,738 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Tedavinin sfinkter koruması üzerindeki etkisi 12 çalışmanın 6'sında RT'yi desteklemesine rağmen, sadece 1'de önemli bir fark

gözlenmiştir. Tedavi etkisi önemli bulunmamıştır (OR, 0,93;% 95 CI, 0,84-1,03; p = 0,17). Önceden tanımlanmış hasta alt gruplarında ameliyat öncesi RT'nin farklı bir etkisine dair kanıt görülüp görülmediğini değerlendirmek için alt grup analizleri yapılmıştır. BED ile sfinkter korumasını bildiren çalışmalardan, birleştirilmiş OR sadece BED> 30 Gy_{10} ve uzun RT programları olan hastalarda önemli olarak bulunmuştur (grup 2; OR, 0.65;% 95 CI, 0.48–0.88; p = 0,005).

BED'nin göreceli lokal nüks riskinin çalışma tahminleri üzerindeki etkisini belirlemek için bir meta regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli meta-regresyon analizi, BED ile lokal nüksün azalması riski arasında bir ilişki bulunmuştur (lokal başarısızlık azalması riski = -16.8 + [Gy_{10}'da 1.72xBED]; p = 0,006). BED 7.5 ile yüksek 53.1 Gy_{10} arasında değiştiği bulunmuştur. Doğrusal regresyon modelinin sonuçları, verilerin görsel izlenimini doğrulanmıştır. Lokal başarısızlık riskinin azaltılmasında BED'nin doğrusal bir doz-yanıt etkisi görülmüştür. BED'deki her 1 Gy_{10} artış, lokal nüks % 1.72'lik bir azalmaya dönüşür.

Meta-regresyon modeline göre, ameliyat öncesi RT, BED'nin her Gy_{10}'u için lokal nüks riskini yaklaşık % 1.72 azaltmıştır. Bu nedenle, bu meta-analizden elde edilen risk azaltma katsayıları, normal doku ve tümör hücresinin hasarını artırmadan RT ile terapötik indeksi iyileştirmek amacıyla kullanılabilir. Bu model, yanıt ve toksisite arasındaki denge açısından optimum radyasyon ve fraksiyonasyon dozlarını göstermese de, yine de gelecekteki Faz I ve II denemelerinin tasarımına yardımcı olmak için değerli bir araç olabilir. Ayrıca, radyasyon dozu ve tedavi süresi optimize edilerek, muhtemelen görüntüleme kılavuzlu RT ve IMRT değiştirilmiş fraksiyonasyon programları kullanılarak ek kazançlar elde edilebilir.

2.7 Çölyak ve Kanser

Çölyak hastalığı, glutene maruz kalındığında genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkan, ince bağırsağın bağışıklık aracılı enflamatuar bir bozukluğudur (Villanacci et al., 2020). Hastalığın temelini ince bağırsak epitel yüzeyinin ciddi derecede hasar görmesi oluşturmaktadır (Pekcan, 2014). Çölyak hastalığının doğru teşhisi için klinik, serolojik, genetik ve histolojik taramaların detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir (Villanacci et al., 2020). Özellikle insan lökosit antijenleri (HLA), DQ2 veya DQ8 haplotipinin genetik uyumluluğuna sahip kişiler çölyak hastalığı açısından daha fazla risk altındadır (Fasano et al., 2003). Hastalık genellikle belirtilerin başlangıcının gluten

içeren besin tüketiminden aylar veya yıllar sonra görülmesi ile karakterizedir (Sapone et al., 2012).

Çölyak hastalığında sıklıkla görülen gastrointestinal semptomlar diyare, kilo kaybı, karın ağrısı ve kabızlıktır (Tack et al., 2010). Gastrointersinal sistem dışı bulgular ise kronik yorgunluk, anemi, azalmış kemik minerali yoğunluğu, yüksek seviyedeki transaminazlar, eklem ve kas ağrıları, spontan abortus (düşük), periferik neropatidir (Fasano & Catassi, 2012). Çölyak hastalığının belirtilerinin spesifikliği ve duyarlılığı düşüktür. Hatta bazı kişilerde semptomların hiçbiri (Allen, 2015; Rosén et al., 2014).

Gluten, glutelin ve gliadin proteinlerinin karışımını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Battais et al., 2008; Howdle, 2006). Buğday, çavdar ve arpanın önemli bir bileşeni olan gluten, dünya çapında tüketilen birçok yiyecekte bulunmaktadır (ekmek, makarna, pizza, vb.). Yaklaşık 10.000 yıl önce gluten içeren tahılların insan diyetine girişi glutene bağlı hastalıkların oluşmasına neden olmuştur. Glutene karşı vücutta oluşan reaksiyonlar çölyak hastalığı gibi rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Lammers et al., 2014).

Çölyak hastalığının ortaya çıkışının ilk kanıtları MS 2. yüzyılın sonlarında Roma Aretaeus'a kadar uzanabilir ancak hastalığın tam tanımı 1888 yılında Samuel Gee tarafından konulmuştur. Hollandalı bir çocuk doktoru olan WK Dick 1952'ye kadar, çölyaklı çocukların, II. Dünya Savaşı sırasında buğday olmadığı zaman iyileştiğini göstermiş, diyet ile ilişkisi kabul edilmiş ve glutensiz diyet geliştirilmiştir (Barada et al., 2012). Glutensiz diyette buğday, arpa, yulaf ve bunlardan yapılan ürünler yerine gluten içermeyen pirinç, mısır, teff, karabuğday, kinoa, amaranth gibi tahıllar tercih edilmektedir (Serin ve Akbulut, 2017). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte glutensiz olarak üretilen unlar ve mamulleri glutensiz diyetle beslenen bireylerin tüketimine sunulmuştur.

Sistematik bir derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre çölyak hastalığının prevalansı serolojik test sonuçlarına göre %1,4, biyopsi sonuçlarına göre ise %0,7'dir. Çölyak hastalığının prevalansı cinsiyete, yaşa ve yere göre değişmektedir (Singh et al., 2018). Türkiye'de ise 2019 yılı mayıs ayı itibari ile çölyak hasta sayısı 68123'dür (https://hsgm.saglik.gov.tr, Erişim Tarihi: 19 Aralık 2020). Hem gerçek prevalans hem de tespit ve tanı oranı son 10 ile 20 yıl içinde artmıştır. Çölyak hastalığının tip 1 diyabet gibi otoimmün bozuklukları olan kişilerde görülme sıklığı daha fazladır. Çölyak

hastalığından etkilenen kişilerin birinci derece akrabalarında risk 10'da 1'dir (Posner & Haseeb, 2020). Pek çok ülkede nüfusa dayalı yaygınlık çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar çölyak hastalığını infertilite, osteopeni, Hodgkin dışı lenfoma, bağırsak kanserleri ve hafif artmış mortalite gibi bir dizi hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (Fasano, 2006; Ilus et al., 2014; Namatovu et al., 2014; Tersigni et al., 2014; Viljamaa et al., 2006). Bu komorbiditelerin yanı sıra çölyak hastalarında malignite gelişme riski sıklıkla araştırılan durumlar arasındadır. Elftrom ve arkadaşlarının (2012) 28.882 hasta ile yaptıkları araştırma sonuçlarına göre çölyak hastalığı tanısı konulduktan ilk yıl içeresinde özafagus, gastrik, ince bağırsak, kolon, rektal, karaciğer, pankreas kanserlerinin risk artışı, çölyak hastalığı ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışma sonuçlarına göre ise çölyak hastalığı olan kişiler, genel popülasyona göre orta derecede artmış malignite ve mortalite riskine sahiptir. Riskler en çok teşhisten sonra belirgin olarak görülmektedir. Çölyak hastalığı olan kişiler, genel popülasyona kıyasla artmış gastrointestinal ve lenfoproliferatif malignite riskine sahip olsalar da, çölyak hastalarının meme veya akciğer kanserine yakalanma riski genel popülasyonun yaklaşık üçte biridir ((West et al., 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Yöntemi

Bu çalışmada, meta regresyon yöntemini açıklayabilmek için çölyak hastalığı ve kanser ilişkisini irdeleyen çalışmalar materyal olarak seçilmiştir. Çölyak hastalığı ve kanser arasındaki ilişki tam anlaşılabilmiş olamaması nedeniyle tercih edilmiştir. Çalışmada meta analizi yöntemi kullanılarak birleştirilmesine karar verilen çalışmalar ile ilgili veri tabanında bulunan yayınların literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada herhangi bir anket/ölçek vb. kullanılmamıştır.

Veri Toplama Araçları

Çalışmanın analizleri 01.06.2015 - 01.01.2020 tarihleri arasında, meta analizi yönteminde kullanmak amacıyla uygun çalışmaları belirlemek için PubMed / Medline, Sciencedirect, Google Scholar ve Web of Science veritabanlarından elde edilen çalışmalar üzerinde yürütülmüştür.

Araştırmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Kaynak türü olarak, akademik dergilerde yayınlanmış orijinal çalışmalar taranmıştır. Bu çalışmaya 10 Ocak 2020 tarihinden sonraki çalışmalar dahil edilmemiştir. Makale taramada anahtar kelimeler olarak "meta-analizi", "çölyak", "kanser", "odds oranı" kullanılmıştır.

Derleme makaleleri, yayımlanmamış özetler ve tezler çalışma için uygun makale seçimi yapılırken çalışma kapsamına alınmamıştır. Bu çalışmanın esas dokusu hakemli, ingilizce ve özgün araştırma makalelerinden oluşmuştur. Veri tabanlarını sağlayan konu ile ilgili tüm çalışmaların incelenmesi sonucunda, meta analizi şartlarını sağlayabilmek için, çölyak ve kanser hastası olan bireyler üzerinde yapılmış çalışmalar ve odds oranlarının (OR) veya relatif risk oranlarının (RR) aldığı incelenerek değerlendirilmeye alınmıştır. Sadece çölyak ve kanser hastası olan bireyler üzerinde yapılmış olan çalışmalar araştırmaya alınmamıştır.

Literatür Taraması

İlk tarama sonuçlarında bağımsız olarak literatür taraması yapılırken çalışmaların, başlıkları ve özetlerinin incelenmesi dahil etme ve hariç tutma kriterlerine bakılarak gerçekleştirilmiştir. Başlık ve özet araştırmasının ardından, tam metinler dahil edilme ve hariç tutma kriterine olan uyumu değerlendirilmiştir. Literatür taraması sonucu elde edilen 172 çalışmadan hangi çalışmaların analize dahil edilmesi

gerektirdiğini belirlemek amacıyla bağımsız olarak incelemeler gerçekleştirilmiştir. Bu incelemeler sonucunda analiz için kullanılabilecek çalışmalar ayırt edilmiştir.

Literatür Taraması

Araştırmada kullanılması için uygun görülen tüm çalışmalar, Microsoft Excel programı ile tablo haline dönüştürülmüştür. İlgili olan özellikleri çalışmalarda belirlemek için gözden geçirilmiştir. Makalelerden yayın bilgileri, ilk yazarın soyadı, birey sayısı, yaş ortalamaları, çalışma yılı ve ES değerleri sonuçları çıkarılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Meta-analizi sonuçları için rastgele etki modelleme yöntemiyle STATA programı kullanılmıştır. Dahil edilen çalışmalar arasındaki heterojenliğe dayanarak, meta-analizde rastgele etki veya sabit etki modeli uygulanmıştır. Heterojenite için yapılan istatistiksel analizde düşük p değeri mevcutsa çalışmaların bulguları arasındaki farklar ihmal edilemeyeceğinden, sabit etkiler (fixed-effects) modeli uygulanamaz. Sonuçların birleştirilmesi için çalışmalardaki değişim kaynakları tespit edilir ve bu değişim kaynaklarına uygun modeller seçilip bu modellere uygun olan istatistiksel yöntemler kullanılarak meta-analizi ile sonuçlar birleştirilir.

• Sabit etki modeli (fixed effect model)

• Rasgele etki modeli (random effect model)

Sabit etki modeli, toplanan çalışmaların hepsinin tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanır ve çalışmadan çalışmaya sabit kalır. Etki büyüklüğü tahminlerini birleştirmede heterojenliği kabul etmez (Kılıç, 2016). Uygulanan yöntemler elimizde var olan çalışmalardaki ortalama için bir fayda sağladı mı? Sorusunun cevabı aranır. Gerçek etki büyüklüğünün tanımlanmış olduğu varsayımı bulunmaktadır ve çalışmalar arası etki büyüklüklerindeki değişimin tek nedeni örnekleme hatasından veya etki büyüklüğü tahminindeki hatadan kaynaklandığı düşünülür. Büyük çalışmalara ait etki büyüklüğü hakkında daha iyi bilgiye sahip olunduğundan küçük çalışmalar hakkındaki bilgiler çoğunlukla görmezden gelinebilir.

Buna karşılık rasgele etki modelinde tüm çalışmalar arasında etki büyüklüğü bakımından farklar olduğu varsayılır. Gerçek etki büyüklüğünün çalışmadan çalışmaya değişkenlik gösterdiği kabul edilir. Rasgele etki büyüklüğünde amaç tek bir tane gerçek etki büyüklüğü hesaplamak değil, etkilerin dağılımından bir ortalama etki büyüklüğü değeri tahmin etmektir. Küçük çalışmanın vereceği tahmin belirsiz olsa da

diğer çalışmalarda olmayan o çalışmaya özel bir değerdir ve dikkate alınmalıdır. Benzer şekilde büyük çalışmalarda daha fazla ağırlıklandırılmazlar. Rasgele etki modelinde özet etki büyüklüğü için varyans, standart hata ve güven değerleri daha büyük ve geniştir.

Elde edilen verilerin farklı analizler (sabit etkiler veya rassal etkiler modeli) ile benzer sonuçlara gittiği gösterilirse, duyarlılığın yüksek olduğu söylenebilir.

Çeşitli çalışmalarda meta analizindeki istatistiksel heterojenite, I^2 istatistiği ile değerlendirilmiştir. Bu istatistik yönteminde I^2, < % 25 ise düşük heterojenlik riskini, % 25-75 arasındaki değerde orta derecede heterojenite riskini ve son olarak >% 75, önemli heterojenite riskini ifade etmektedir. I^2 istatistiği hesaplaması yapılırken, $\tau^{2'}$nin sınırlı maksimum olabilirlik tahmini kullanılarak yapılmıştır. Etki noktası tahminlerine, karşılık gelen % 95 güven aralıkları (% 95 CI; (alt sınır-üst sınır)) ile birlikte ortalama farklılıklar sunulmuştur (Hedges and Olkin, 2014). Bu etki önemli bulunmasından dolayı rastgele etki modeli çalışmada kullanılmıştır.

Meta analizi yöntemi gereği olarak, uygulamasında çok iyi sistematik derleme yapılmalıdır. Derlemeyi gerçekleştirirken, yayımlanmamış verilere mutlaka ulaşılmaya çalışılmış, analizde çalışmalar arasındaki heterojenite etkisi dikkate alınmıştır (Kılıç, 2016).

Knapp ve Hartung (2003) tarafında meta-regresyondaki etki tahminlerinin varyansları için yeni bir tahminciyi bulunmuştur. Varyans tahmin ediciler, kuadratik bir form olan q'yu hesaplayabilmek ve q > 1 ise normal varyans tahminlerini q ile çarpmaktır. Bu tahmin edici, p değerlerini ve güven aralıklarını hesaplarken bir t dağılımını kullanmaktadır. Bu tahmin edici, daha kapsamlı olarak Higgins ve Thompson (2004) tarafından doğrulanmıştır ve bu bulgu standart yaklaşımdan çok daha uygun olan yanlış pozitif oranlara sahip olduğunu bulmuşlardır (Harbord and Higgins, 2008).

Bu nedenle meta regresyonda varyans tahmin edicisi kullanılmasını tavsiye ediyoruz. Özellikle standart hataların ve güven aralıklarının tahmini için varyans tahmileyicisi daha uygundur. Bunula birlikte, çalışma sayılarının küçük olduğu zamanlarda yanlış sonuçlar verebilir ve gücü daha da azaltabilir (Kılıç, 2016).

Çıktı sonuçları

Aşağıda ifade edilen açıklamalar meta-regresyon çıktılarının katsayılarını ifade etmektedir (Harbord and Higgins, 2008).

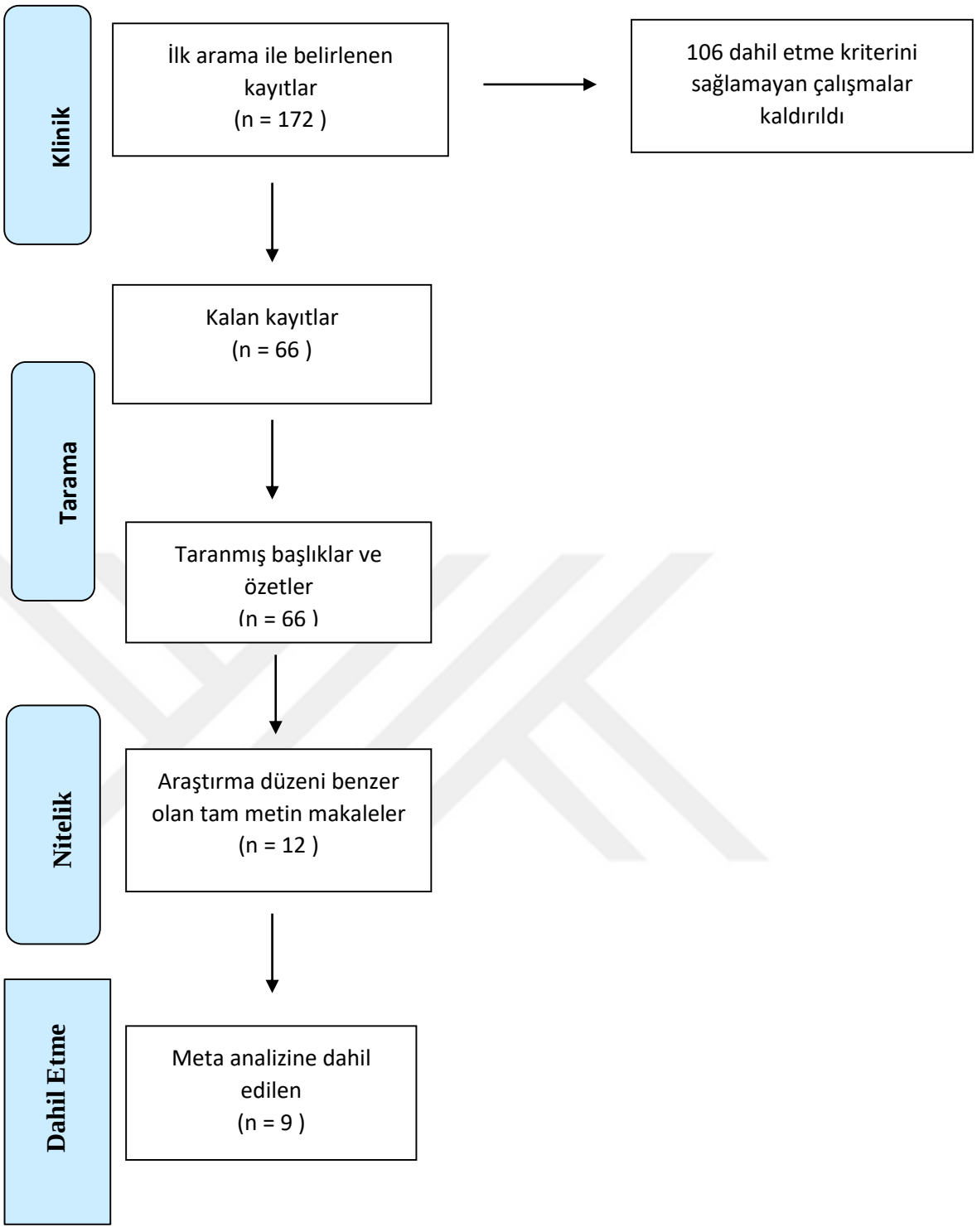
- Çalışmalar arasındaki heterojenliği ifade eden varyasyon yüzdesi I^2_{res} simgesi ile gösterilmektedir.
- Ortak değişkenler tarafından açıklanan varyansın oranı düzeltilmiş R^2 istatistiği ile ifade edilir.
- Rastgele efekt modelindeki tüm değişkenlerin genel bir testi olarak ifade edilir.

Tüm ortak değişkenler için ortak test

Birden fazla ortak değişken uygun olduğunda, meta regresyon, Stata'nın test komutu kullanılarak çok parametreli Wald testinden elde edilen, ortak değişkenlerin katsayılarının hepsinin sıfır olduğuna dair sıfır hipotezinin bir testini rapor eder. Varsayılan Knapp – Hartung ayarlaması kullanılırsa test istatistiği uygun F dağılımıyla karşılaştırılır. Etki tahminleri için geleneksel varyans tahminlerinin ve testlerin kullanımını belirtmek için meta regresyonun z seçeneği kullanılırsa, ortak test için bir χ^2 dağılımı kullanılır (Harbord and Higgins, 2008).

4. BULGULAR

İlk literatür taraması sonucu belirlenen 66 farklı kayıt ile 106 benzer çalışmada dahil olmak üzere toplam 172 çalışma incelenmiştir. Soyut tarama sonucu başlık vb. etkilerden dolayı 54 dahil etme kriterlerine uygun olmayan çalışmaya dahil edilmemiştir. Tam metin tarama sonuçlarından sonra 9 uygun çalışma belirlenmiştir. Toplam bağımsız örnekten tam metin taraması sonucu dahil edilme kriterlerini 9 çalışma karşılamıştır. PRISMA akış modeli sistematik gözden geçirme süreci için Şekil 4.1 de verilmiştir.



Şekil 4.1. Sistematik Arama ve Tarama Sürecini Detaylandıran PRISMA Diyagramı (PRISMA 2009) (Ek 2.)

Çalışmada yapılan uygulama farklı yıllarda, farklı ülkelerde yapılmış olan 9 araştırma ele alındı ve çölyak hastalığı ile kanser arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için meta analizi yapıldı. Çölyak hastalığı ve kanser arasında toplanan veriler üzerinden bir regresyon denklemi oluşturmak için meta regresyon analizi uygulanmıştır.

Çalışmada uygulanan yöntemlerde R Studio programı kullanılmıştır. Bu programın demo sunumu internetten sağlanmıştır.

Tablo 4.1. Meta regresyon analizinde kullanılan veriler

Yazarlar	Yaş ortalamalar	Birey Sayısı	Çalışma Yılı	ES
Anderson	47,5	4585	3	1,11
Card	42	637	6,5	1,41
Collin	41,8	305	15	1,16
Goldacre	48,3	1997	27	1,4
Grainge	26,3	435	25	1,41
Holmes	34	210	11	2
Silano	36,2	1485	22	1,3
Viljamaa	38	1147	20	1,2
West	42,18	4732	15	1,31

Bilgisayar üzerinden birden çok veri tabanları kullanılarak "çölyak, kanser, çölyak ve kanser ilişkisi, meta analizi, odds oranı " anahtar kelimeleri ve bu kelimelerin "ve, veya" kombinasyonları ile literatürler tarandı (Tablo 4.1). Başlıklarında çalışmayla ilgili olduğu düşünülen makalelerin özetleri okundu. Makale seçim kriterlerine uygun 9 çalışma ele alındı.

Tablo 4.2. Sabit Etkili Modelin ve Rastgele Etkili Modelin Alt Sınırlarının ve Üst Sınırlarının Sonuçları

Effect size and 95% interval				
Model	**Number Studies**	**Pooled estimate**	**Lower limit**	**Upper limit**
Fixed	9	1,319	1,234	1,405
Random	9	1,321	1,215	1,428

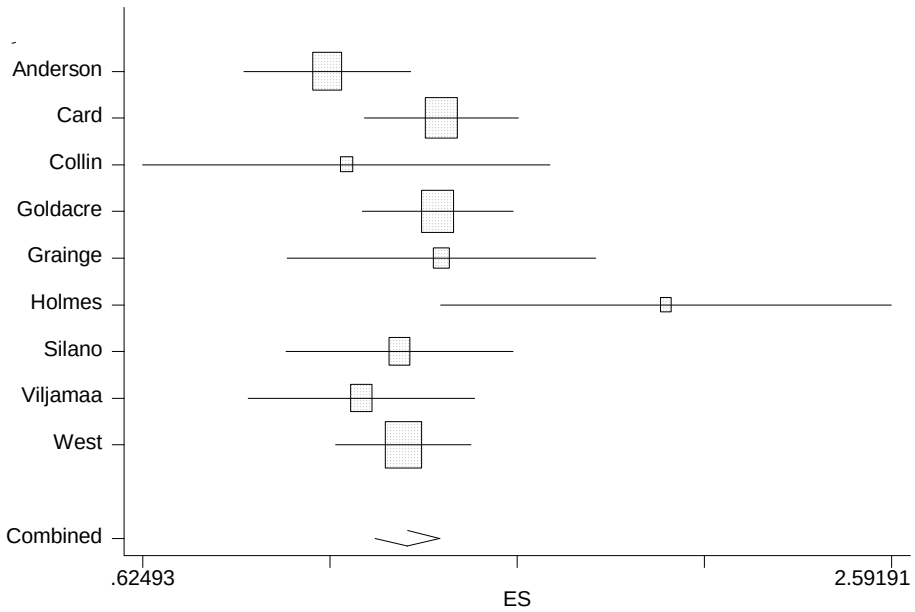
Tablo 4.3. Z Testi Sonuçları

Test of null (2-Tail)	
Z-value	**p-value**
30,292	<0,001
24,309	<0,001

Tablo 4.4. Heterojenlik Testi Sonuçları

Heterogeneity		
Q-value	**df (Q)**	**p-value**
11,162	9	0,193

Tablo 4.4'de görüldüğü gibi meta analizine dahil edilen çalışmaların sonucuna göre sabit etki modeli %95 güven aralığında alt sınır 1,234 ve üst sınır 1,405 ile etki büyüklüğü değeri 1,319 olarak bulunmuştur rastgele etki modeli %95 güven aralığında alt sınır 1,215 ve üst sınır 1,428 ile etki büyüklüğü değeri 1,321 olarak bulunmuştur. Sabit etki modeli Z testi değerine göre 30,292 ($p<0,001$), rastgele etki modeli Z testi değerine göre 24,309 ($p<0,001$), şeklinde bulunmuştur. Homojenlik testine göre Q-istatistik değerinin 11,162 olduğu görülmüştür.



Şekil 4.2. Çölyak ve kanser ilişkisi arasındaki değerlendirilen bulguların meta analiz sonuçları

Şekil 4.2 İncelendiğinde elde edilen %95 güven aralığı sınırları içerisinde çalışmaların meta analizi sonucu olarak ağırlıklı ortalama değeri 1.263 olarak bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Çölyak ve kanser ilişkisi arasındaki değerlendirilen bulguların meta regresyon sonuçları

Meta-regression		Number of obs = 9
REML estimate of between-study variance		tau2 = .008474
% residual variation due to heterogeneity		I-squared_res = 38.96%
Proportion of between-study variance explained		Adj R-squared= -286.48%
Joint test for all covariates	Model F(k-1,n-k)	Model F(3,5) = 0.50
With Knapp-Hartung modification		Prob > F = 0.6985

ES	Coef.	Std. Err.	t	p>|t|	[95% Conf. Interval]	
Yaş	-.0025682	.0127832	-0.20	0.849	-.0354285	.0302922
Cinsiyet	-.0000369	.0000428	-0.86	0.428	-.000147	.0000732
Çalışma Yılı	.0015987	.0079738	0.20	0.849	-.0188987	.0220961
Cons.	1.490056	.5349584	2.79	0.039	.1149012	2.86521

Meta regresyon analizi için Knapp-Hartung yöntemi kullanılmıştır. Analize dahi edilen değişkenlere ait etki büyüklüğü değerlerine göre istatistik sonuçları elde edilmiştir. Yaş değişkeni %95 güven aralığı -0,0354 - 0,0302, cinsiyet değişkeni %95 güven aralığı -0,0001 - 0,00007 ve çalışma yılı değişkeni %95 güven aralığı -0,018 - 0,022 sınırları içerisinde yer almaktadır.

Yaş değişkeni çölyak ve kanser ilişkisi için meta regresyon denklemi oluşturmada önemli bulunmamıştır (t=-0,20, p>0,05). Cinsiyet değişkeni çölyak ve kanser ilişkisi için meta regresyon denklemi oluşturmada önemli bulunmamıştır (t=-0,86, p>0,05). Çalışma yılı değişkeni çölyak ve kanser ilişkisi için meta regresyon denklemi oluşturmada önemli bulunmamıştır (t=0,20, p>0,05).

Yapılan Meta-regresyon analiz sonucunda I^2 = %38,96 olarak bulundu. Meta Regresyon yönteminde I^2 değeri heterojeniteyi iyi bir şekilde açıkladığı bilinmektedir. Nitekim Meta regresyon aynı zamanda çalışmadaki heterojeniteyi belirleyen bir yöntemdir. I^2, < % 25 ise düşük heterojenlik riskini, % 25-75 arasındaki değerde orta derecede heterojenite riskini ve son olarak >% 75, önemli heterojenite riskini ifade etmektedir.

İlgili sonuca göre; Çölyak hastalığı ve Kanser arasındaki ilişki için yapılan çalışmada alınan verilerin hetetrojenite derecesinin orta düzeyde olduğu söylenebilir.

Ayrıca Meta regresyon yönteminde ES ile regresyon varlığı test edilmiştir. Test sonucunda Model F(3,5) = 0.50; Prob > F = 0.6985 bulunmuş olması nedeniyle, ilişki olduğu belirlenememiştir.

5. TARTIŞMA SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Tartışma

Bu çalışmanın amacı araştırıcılara meta regresyon yöntemini tanıtarak uygulanabilir bir çözüm haline getirmektir.

Özellikle , "meta analiz" teriminin ne anlama geldiğini ve nasıl kullanıldığını açıklayalım. Meta Analiz terimi iki geniş çalışma / uygulama alanına sahiptir. Çalışma ve uygulama alanları incelendiğinde önemli sonuçlara ulaşılır.

Simske S,'ye göre (Simske, 2019);

1. Meta-algoritma anlamında incelendiğinde, gelişmiş daha anlamlı analitik sonuçları elde etmek amacıyla, iki veya daha çok analitik yöntemi örneğin algoritmaları, yöntemleri, servisleri veya sistemleri birleştirmektir. Ayrıca,

2. Meta, analitik çözümü arttırıcı bir rol alır. Arttırıcı rolü ise, test etme, şüphe götürmeyen, tam bir referans sağlayıcı sonuca ulaşmak amacıyla oluşturduğu sonuçları duyarlı bir şekilde sunmakla sağlar. Bu bakış açısıyla, analitik aynı zamanda doğru sırada öğrenmektir. Bu sadece bilginin ortaya konulması değil, aynı zamanda bilginin doğru sırada ortaya çıkarılmasıdır. Sadece bilgi oluşturmak değil, aynı zamanda doğru sırada bilgi oluşturmaktır. Bu tanımlar, analitiğin basit tanımlayıcı veya nicel bilgiden daha fazlası olduğu anlamına gelir.

Moher ve arkadaşları ise, sistematik incelemelerin ve meta-analizlerin raporlanmasına ilişkin PRISMA kılavuzunda, "en son aranan tarihe kadar, tüm bilgi kaynaklarının taranması, tanımlanması (kapsama tarihlerini içeren veritabanları) ve en az bir veritabanı için tam elektronik arama stratejisinin, tekrar edilebilecek şekilde, kullanılan tüm sınırlar dahil olmak üzere sunulması gerektiği şeklinde tanımlanmıştır (Moher et al., 2009).

Bu tanımlara göre, Meta analizi orijinal çalışma sonuçlarını toplaması, özetlemesi ve tartışmalara son noktayı güçlü istatistik yöntemleri ile koyması gelecek çalışmalara önemli derecede ışık tutmaktadır. Bu nedenle Meta analizi orijinal bir yöntemdir. Çünkü sonuçları kanıtı yüksek istatistik yöntemleri ile analiz eder ve son yorumu yapar (Celik, 2018). Gerçekten de, en iyi meta-analiz, klinik uzmanlık, metodolojik iç görü ve iletişim becerilerinin benzersiz bir kombinasyonudur. araştırmacılara, klinisyenlere ve hastalara rehberlik edebilecek ve aynı zamanda tatmin edici ve destekleyici bir orijinal araştırma oluşturur. Başka hiçbir araştırma çabası, bu güçlü bileşenleri zamanında birleştiremez ve sonunda uygulanabilir bir ürün sunamaz (Biondi-Zoccai & Anderson, 2013).

Bu çalışmanın ana konusu olan Meta-Regreyon da aynı şekilde önemli bulguları ortaya koymak için geliştirilmiş istatistik bir yöntemdir.

Araştırma çalışmaları incelendiğinde; örneğin kalite değerlendirmesinin sonuçlarını sistematik bir incelemeye dahil etmenin birkaç yolu incelenecek olursa bunlar sırasıyla şu şekilde özetlenebilir:

(1) Daha düşük kalitede çalışmaları analizden veya incelemeden hariç tutmak, dışlamak,

(2) Metodolojik kalitenin bir duyarlılık veya meta-regresyon analizinde tanısal doğruluk üzerindeki etkisini araştırmak, ve

(3) Kalitesiz alanları vurgulamak ve bunları gelecekteki araştırmalar için öneriler olarak kullanmaktır (Biondi-Zoccai, 2018).

Ayrıca, heterojenliği uygun bir şekilde değerlendirmek, tanısal meta-analizde çok önemli bir noktadır. Naaktgeboren ve arkadaşları yazarların tanısal meta-analizde potansiyel heterojenlik kaynaklarını nasıl araştırdıklarını ve bunları analiz ve raporlamada nasıl ele aldıklarını sistematik bir gözden geçirme çalışması ile değerlendirdiler(Naaktgeboren et al., 2014). Sonuç, meta-analizlerin çoğunda heterojenliğin araştırılması, ancak araştırmada kullanılan yöntemlerin büyük ölçüde değişmesiydi. Bu nedenle Naaktgeboren ve arkadaşları, heterojenlik araştırıldığında nelerin dikkate alınması ve rapor edilmesi gerektiği konusunda önerilerde bulundu (Naaktgeboren et al., 2014).

Cochrane Collaboration'ın genel önerisi, çalışmaları grafiksel gösterim için kategoriler halinde gruplamak ve tanısal doğruluk ile eş değişkenler arasındaki ilişkiyi meta-regresyon modellerine göre araştırmaktır (Macaskill et al., 2010)

Regresyon veya çoklu regresyon yöntemlerini bir veya daha fazla ortak değişken (bağımsız değişken) ve bir bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanırız. Temelde aynı yaklaşım meta-analiz ile kullanılabilir, ancak ortak değişkenler konu düzeyinden çok çalışma düzeyinde ve bağımlı değişken, denek puanlarından ziyade çalışmalardaki etki büyüklüğüdür. Bir meta-analizde kullanıldıklarında bu yöntemler için meta-regresyon terimini kullanırız.

Bilinen regresyon yöntemlerinde olduğu gibi, analizin anlamlı olması için uygun büyüklükte öznelerin eş değişkenlere oranına ihtiyaç duyduğumuzda, meta-analizde eş değişkenlere göre uygun büyük bir çalışma oranına ihtiyacımız olur. Bu nedenle, meta regression kullanımı, özellikle çoklu değişkenlerle, çalışma sayısı az olduğunda önerilen bir seçenek değildir. Birincil çalışmalarda bazıları, meta-regresyondaki her bir eş değişken için on çalışmaya karşılık gelecek şekilde, her bir

ortak değişken için en az on denek oranı önermişlerdir. Aslında, her iki durumda da katı ve hızlı kurallar yoktur (Borenstein et al., 2011)

Analizdeki tüm çalışmalar eşit derecede kesin olsaydı, etki büyüklüklerinin ortalamasını kolayca hesaplayabilirdik. Bazı çalışmalar diğerlerinden daha kesin olsaydı, daha fazla bilgi taşıyan çalışmalara daha fazla ağırlık vermek isterdik. Bir meta-analizde yaptığımız şey budur. Etki büyüklüklerinin basit bir ortalamasını hesaplamak yerine, bazı çalışmalara daha fazla ve diğerlerine daha az ağırlık verilerek ağırlıklı bir ortalama hesaplıyoruz. O halde ele almamız gereken soru, ağırlıkların nasıl atandığıdır. Birleşik etki (combined effect) ile ne demek istendiği bu şekilde tanımlanmış olur. Meta-analizde kullanılan iki model vardır, sabit etki modeli (Fixed-effect model) ve rastgele etkiler modeli (Random-effect model). İkisi, çalışmaların doğası hakkında farklı varsayımlarda bulunur ve bu varsayımlar, birleşik etki için farklı tanımlara ve ağırlıkların atanması için farklı mekanizmalara yol açar (Borenstein et al., 2007).

Meta-regresyon, sabit etki (Fixed-effect model) veya rastgele etki modeli (Random effect model) altında gerçekleştirilebilir, ancak çoğu durumda ikincisi daha uygun olduğu bildirilmiştir (Borenstein et al., 2011).

Mevcut çalışmada, değişik sonuçlarla bildirilen Çölyak hastalığının kanserle olan ilişkisine ait mevcut kanıtların gücünü değerlendirmek için meta analiz ve sonrası meta regresyon yapıldı. Çalışma sonuçlarındaki değişkenlik veya heterojenliğin incelenmesi de kritik bir sonucu incelemek açısından önem arz eder.

Çölyak hastalığı (ÇH), Batı nüfusunun % 1'inde ortaya çıkan kronik bir otoimmün enteropatidir. ÇH, buğday, çavdar ve arpada bulunan glüten yutulmasıyla tetiklenir ve ince bağırsak mukozal iltihabı ve villöz atrofi (VA) oluşturur. ÇH ve malignite riski arasındaki ilişki daha önce değerlendirilmiştir. Popülasyona dayalı bir çalışma, 1960'larda ÇH hastalarında Hodgkin dışı lenfoma riskinin 100 kat arttığını ortaya koymuştur (Han et al., 2015; Silano et al., 2007).

Son yıllarda artan sayıda çalışma, genel popülasyona kıyasla ÇH hastaları arasında enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma ve Hodgkin olmayan neoplazm insidansının 6-9 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Gastrointestinal (GI) neoplazmalarla ilgili olarak, ÇH hastalarının ince bağırsak adenokarsinomu geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve tahmini olasılık oranı (OR) 4,29 ila 59,97 arasında değiştiği kaydedildi (Freeman, 2000; Ilus et al., 2014; Silano et al., 2007).

Ancak, Volta ve arkadaşları, ÇH'nin kolon kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Standardize Insidans Oranı–SIR 0.29, % 95 CI: 0.07–0.45) (Volta et al., 2014).

Askling ve meslektaşları tarafından yapılan bir İsveç çalışmasında, ÇH tanısı olan 11.019 hasta analiz edilmiştir. Bu hastaların 8012'si (% 73) 19 yaşın altındaydı. Bu kohortta, bir malignite geliştirme genel riski çok düşük bulunmuştur (Askling et al., 2002).

5.2 Sonuç ve Öneriler

Çalışmada yapılan uygulama farklı yıllarda, farklı ülkelerde yapılmış olan dokuz kohort çalışma ele alındı. Çölyak hastalığı ile kanser arasındaki mevcut çalışmalar, meta analizi birleştirildi. İkinci adımda meta regresyon analizi uygulandı.

Çölyak hastalığının tüm kanserlerde artmış risk ile ilişkili olduğunu gösteren, orta derece heterojenliğe sahip (I^2 = % 38.96) dokuz kohort çalışmanın rastgele etki modeline göre OR ağırlıklı ortalama değeri ve %95 güven aralığı: 1,26 (1,10-1,45) olarak bulundu. Bu sonuç, çölyak hastalarında genel malignite insidansının biraz arttığı söylenebilir. Ayrıca Meta regresyon yönteminde ES ile regresyon varlığı test edilmiştir. Test sonucunda ilişki olduğu belirlenememiştir. İlgili sonuca göre; Çölyak hastalığı ve Kanser arasındaki ilişki için yapılan çalışmada alınan verilerin hetetrojenite derecesinin orta düzeyde olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmaları birleştiren meta analizi için ilk aşamada, amacına uygun anahtar kelimeler ve bunların kombinasyonları belli kurallara göre taranmalıdır. En kritik aşama olması nedeniyle bu aşamanın çok dikkatli yapılması gerekir. Meta-analizi yaparken kapsama alınan çalışma sayısı az veya çalışmaların güven aralıkları (%95GA) çok geniş ise heterojenite açısından yanlış negatif bir sonuç elde edilebileceği dikkate alınmalıdır. Çalışma dizaynlarında (design) çalışmalar arası veya hasta popülasyonlarında heterojenite, meta-analizlerdeki yapılan en yaygın kusurlardan biridir. Ayrıca, çalışmada bilinen klasik regresyon yöntemleri kullanarak moderatör (bağımlı ve bağımsız bir değişken arasındaki ilişkinin gücünü etkileyen üçüncü bir değişken) değişkenlerin çalışma etki büyüklüğü (effect size) üzerindeki etkisini incelemek için meta-analizde kullanılan Meta-regresyon yönteminin kritik yönleri tanıtıldı. Ayrıca, verilerin bir uygulaması yapıldı. Meta-regresyonda çalışmaların ve açıklayıcı değişkenlerin sayısının az olması durumu da, heterojenliğin potansiyel nedenleri olarak ifade edileceği bilinmelidir.

6. KAYNAKLAR

Akçil, M. (1995). Ortalamalar arası etki genişliklerinin meta-analizi. *Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara (Biyoistatistik Bilim Uzmanlığı Tezi)*.

Akçil, M., & Karaağaoğlu, E. (2001). Tıpta meta-analizi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, *32*(2), 184–190.

Akçil, M., Karaağaoğlu, E., & Demirhan, B. (2008). Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of palpable breast masses: An SROC curve with fixed and random effects linear meta-regression models. *Diagnostic cytopathology*, *36*(5), 303-310.

Akgöz, S., Ercan, İ., & İsmet, K. A. N. (2004). Meta-analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *30*(2), 107–112.

Alderson, P., Green, S., & Collaboration, C. (2002). Open learning material for reviewers. *URL: Http://Www. Cochrane-Net. Org/Openlearning/[Accessed 01.10. 11]*.

Anderson, L. A., McMillan, S. A., Watson, R. G. P., Monaghan, P., Gavin, A. T., Fox, C., & Murray, L. J. (2007). Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or 'gluten sensitivity'. *World journal of gastroenterology: WJG*, *13*(1), 146.

Allen, P. J. (2015). Primary Care Approaches. Gluten-Related Disorders: Celiac Disease, Gluten Allergy, Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Pediatric Nursing*, *41*(3).

Alpar, R. (2013). *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel yöntemler*. Detay yayıncılık.

Altman, D. G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *Bmj*, *317*(7168), 1309–1312.

Anderson, L. A., McMillan, S. A., Watson, R. G. P., Monaghan, P., Gavin, A. T., Fox, C., & Murray, L. J. (2007). Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or 'gluten sensitivity'. *World journal of gastroenterology: WJG*, *13*(1), 146.

Askling, J., Linet, M., Gridley, G., Halstensen, T. S., Ekström, K., & Ekbom, A.

(2002). Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*, *123*(5), 1428–1435.

Bailar, J. C., & Hoaglin, D. C. (2012). *Medical uses of statistics*. John Wiley & Sons.

Bailey, K. R. (1987). Inter-study differences: How should they influence the interpretation and analysis of results? *Statistics in Medicine*, *6*(3), 351–358.

Bakioğlu, A., & Özcan, Ş. (2016). *Meta-analiz*. Nobel.

Balcı, S., & Baydemir, C. (2015). Sağlık Bilimlerinde Meta Analizi. *Journal of Health Sciences of Kocaeli Üniversitesi*, *1*(1), 9–11.

Barada, K., Daya, H. A., Rostami, K., & Catassi, C. (2012). Celiac disease in the developing world. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, *22*(4), 773–796.

Battais, F., Richard, C., Jacquenet, S., Denery-Papini, S., & Moneret-Vautrin, D. A. (2008). Wheat grain allergies: an update on wheat allergens. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, *40*(3), 67.

Bax, L., Ikeda, N., Fukui, N., Yaju, Y., Tsuruta, H., & Moons, K. G. M. (2009). More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, *169*(2), 249–255.

Begg, C. B. (1996). The role of meta-analysis in monitoring clinical trials. *Statistics in Medicine*, *15*(12), 1299–1306.

Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1088–1101.

Berk, İ. (2019). *Meta Analizi: Paralel Kontrollü Çalışmalarda Bir Uygulama*.

Berlin, J. A., & Antman, E. M. (1994). Advantages and limitations of metaanalytic regressions of clinical trials data. *The Online Journal of Current Clinical Trials*, 8425-words.

Biondi-Zoccai, G. (2018). *Diagnostic Meta-Analysis: A Useful Tool for Clinical Decision-Making*. Springer.

Biondi-Zoccai, G., & Anderson, L. A. (2013). What is the purpose of launching the World Journal of Meta-Analysis. *World Journal of Meta-Analysis*.

Bland, M. (2006). *Meta-analysis: heterogenity and publication bias*.

Borenstein, M., Hedges, L., & Rothstein, H. (2007). Meta-analysis: Fixed effect vs. random effects. *Meta-Analysis. Com*.

Borenstein, M., Hedges, L. V, Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2011). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.

Borenstein, M., Hedges, L. V, Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2013). Meta-analize giriş. *Trans. S. Dinçer). Ankara: Anı Yayıncılık*.

Brunarski, D. J. (2009). *Reviewing the Evidence: Why Chiropractors Must Perform Systematic Reviews*.

Celik, Y (2018). *Why the Meta Analysis is Original and How does it Provide the Best Evidence?* International Journal of Basic and Clinical Studies (IJBCS) 7(2): 1-6

Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press.

Collin, P., Pukkala, E., & Reunala, T. (1996). Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut*, *38*(4), 528-530.

Cooper, H., & Hedges, L. V. (1994). The Handbook of Research Synthesis New York: Russell Sage Foundation. *Find This Resource*.

Çağatay, P. (1994). Meta-analiz ve sağlık bilimlerine uygulaması. *İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (Yüksek Lisans Tezi)*.

Çarkungöz, E. (2010). *Meta analizinin veteriner hekimlikte uygulanması*. Uludağ Üniversitesi.

Çarkungöz, E., & Bülent, E. (2009). Meta analizi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *28*(1), 33–37.

Dawson-Saunders, B., & Trapp, R. G. (1994). Basic and clinical biostatistics Norwalk. *Conn: Appleton & Lange*, *139*.

Demirel, D. (2005). *Klinik çalışmalarda meta analizi uygulamaları*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Dinçer, S. (2014). Eğitim bilimlerinde uygulamalı meta-analiz. *Pegem Atıf İndeksi*, *2014*(1), 1–133.

Durlak, J. A., & Lipsey, M. W. (1991). A practitioner's guide to meta-analysis. *American Journal of Community Psychology*, *19*(3), 291–332.

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*, *56*(2), 455–463.

Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, *315*(7109), 629–634.

Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge University Press.

Elwood, M. (2017). *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*. Oxford University Press.

Erdoğan, S. (2011). *Meta analizinde heterojenliğin saptanmasında kullanılan yöntemlerin simülasyon tekniği ile karşılaştırılması*. Doktora Tezi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.

Fasano, A. (2006). Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, *22*(6), 674–679.

Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T., Not, T., Colletti, R. B., Drago, S., Elitsur, Y., Green, P. H. R., Guandalini, S., & Hill, I. D. (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of Internal Medicine*, *163*(3), 286–292.

Fasano, A., & Catassi, C. (2012). Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, *367*(25), 2419–2426.

Feinstein, A. R. (1996). Meta-analysis and meta-analytic monitoring of clinical trials. *Statistics in Medicine*, *15*(12), 1273–1280.

Fern, E. F., & Monroe, K. B. (1996). Effect-size estimates: Issues and problems in interpretation. *Journal of Consumer Research*, *23*(2), 89–105.

Field, A. P. (2001). Meta-analysis of correlation coefficients: a Monte Carlo comparison of fixed-and random-effects methods. *Psychological Methods*, *6*(2), 161.

Freeman, H. J. (2000). T-cell lymphoma of the thyroid gland in celiac disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, *14*.

Friedrich, J. O., Adhikari, N. K. J., & Beyene, J. (2008). The ratio of means method as an alternative to mean differences for analyzing continuous outcome variables in meta-analysis: a simulation study. *BMC Medical Research Methodology*, *8*(1), 32.

Furr, R. M. (2008). Summary of effect sizes and their links to inferential statistics. *Retrieved September*, *24*, 2009.

Glass, G. V, Smith, M. L., & McGaw, B. (1981). *Meta-analysis in social research*. Sage Publications, Incorporated.

Gliner, J. A., Morgan, G. A., & Harmon, R. J. (2003). *Meta-analysis: formulation and interpretation.*

Grainge, M. J., West, J., Solaymani-Dodaran, M., Card, T. R., & Logan, R. F. A. (2012). The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *35*(6), 730-739.

Goldacre, M. J., Wotton, C. J., Yeates, D., Seagroatt, V., & Jewell, D. (2008). Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, *20*(4), 297-304.

Hakverdi, G. (2017). *Meta analizi ve genetik çalışmalarda bir uygulama*. İnönü Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Han, Y., Chen, W., Li, P., & Ye, J. (2015). Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy: a meta-analysis. *Medicine*, *94*(38).

Harbord, R. M., & Higgins, J. P. T. (2008). Meta-regression in Stata. *The Stata Journal*, *8*(4), 493–519.

Hartung, J., Knapp, G., & Sinha, B. K. (2011). *Statistical meta-analysis with applications* (Vol. 738). John Wiley & Sons.

Hasselblad, V. I. C., & McCrory, D. C. (1995). Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making*, *15*(1), 81–96.

Hedges, L. V. (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics, 6*(2), 107–128.

Hedges, L. V. (1992). Meta-analysis. *Journal of Educational Statistics, 17*(4), 279–296.

Hedges, L. V, & Olkin, I. (2014). *Statistical methods for meta-analysis*. Academic press.

Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine, 21*(11), 1539–1558.

Holmes, G. K., Prior, P., Lane, M. R., Pope, D., & Allan, R. N. (1989). Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut, 30*(3), 333-338.

Howdle, P. D. (2006). Gliadin, glutenin or both? The search for the Holy Grail in coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 18*(7), 703–706.

Huedo-Medina, T. B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínez, F., & Botella, J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? *Psychological Methods, 11*(2), 193.

Hunter, J. E., & Schmidt, F. L. (2004). *Methods of meta-analysis: Correcting error and bias in research findings*. Sage.

Ilus, T., Kaukinen, K., Virta, L. J., Pukkala, E., & Collin, P. (2014). Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *American Journal of Gastroenterology, 109*(9), 1471–1477.

Jenicek, M. (1989). Meta-analysis in medicine where we are and where we want to go. *Journal of Clinical Epidemiology, 42*(1), 35–44.

Kaşaeli, K. (2014). Meta analizde heterojenlik testinin bir örnek üzerinde uygulaması. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*.

Kılıç, S. (2016). Meta Analizi Anlama ve Yorumlama. *Journal of Mood Disorders, 6*(2).

Kınay, E. (2012). Üniversite giriş sınavı yordama geçerliği çalışmalarının meta analizi. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi Eğitim*

Bilimleri Enstitüsü, Ankara. A Meta-Analysis of Effects of Computer Assisted Education on Students' Academic Achievement, *119*.

Köklü, N. (1998). Araştırma bulgularının bütünleştirilmesinde meta analiz teknikler. *Prof. Dr. Ziya Bursalıoğlu'na Armağan: Türkiye'de Eğitim Yönetimi*, 177–186.

Küçükönder, H., & Ercan, E. F. E. (2014). Meta analiz ve tarımsal uygulamalar. *Tarim ve Doga Dergisi*, *17*(1), 1.

Kurt, S. (2009). *Meta analizinin klinik çalışmalarda kullanımı üzerine bir uygulama*.

Lammers, K. M., Vasagar, B., & Fasano, A. (2014). Definition of celiac disease and gluten sensitivity. In *Celiac Disease* (pp. 13–25). Springer.

Leandro, G. (2008). *Meta-analysis in medical research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis*. John Wiley & Sons.

Lipsey, M. W., & Wilson, D. B. (2001). *Practical meta-analysis*. SAGE publications, Inc.

Macaskill, P., Gatsonis, C., Deeks, J., Harbord, R., & Takwoingi, Y. (2010). Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Version 0.9. 0. London: The Cochrane Collaboration*.

Macaskill, P., Walter, S. D., & Irwig, L. (2001). A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *20*(4), 641–654.

McElvenny, D. M., Armstrong, B. G., Järup, L., & Higgins, J. P. T. (2004). Meta-analysis in occupational epidemiology: a review of practice. *Occupational Medicine*, *54*(5), 336–344.

Mittlböck, M., & Heinzl, H. (2006). A simulation study comparing properties of heterogeneity measures in meta-analyses. *Statistics in Medicine*, *25*(24), 4321–4333.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, *6*(7), e1000097.

Naaktgeboren, C. A., van Enst, W. A., Ochodo, E. A., de Groot, J. A. H., Hooft, L., Leeflang, M. M., Bossuyt, P. M., Moons, K. G. M., & Reitsma, J. B. (2014). Systematic overview finds variation in approaches to investigating and

reporting on sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, *67*(11), 1200–1209.

Namatovu, F., Sandström, O., Olsson, C., Lindkvist, M., & Ivarsson, A. (2014). Celiac disease risk varies between birth cohorts, generating hypotheses about causality: evidence from 36 years of population-based follow-up. *BMC Gastroenterology*, *14*(1), 1–8.

Normand, S. T. (1999). Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in Medicine*, *18*(3), 321–359.

Olkin, I. (1996). Meta-analysis: current issues in research synthesis. *Statistics in Medicine*, *15*(12), 1253–1257.

Patsopoulos, N. A., Evangelou, E., & Ioannidis, J. P. A. (2008). Sensitivity of between-study heterogeneity in meta-analysis: proposed metrics and empirical evaluation. *International Journal of Epidemiology*, *37*(5), 1148–1157.

Pekcan, G. (2014). Hastalıklarda Beslenme Tedavisi Kitabı. *Beslenme Durumunun Belirlenmesi İçinde Ankara: Hatiboğlu.(S. 85-134)*.

Peters, J. L., Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., & Rushton, L. (2007). Performance of the trim and fill method in the presence of publication bias and between-study heterogeneity. *Statistics in Medicine*, *26*(25), 4544–4562.

Petitti, D. B. (1994). Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine. *Monographs in Epidemiology and Biostatistics*, *24*, 119–123.

Petitti, D. B. (2001). Approaches to heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *20*(23), 3625–3633.

Posner, E. B., & Haseeb, M. (2020). Celiac disease. *StatPearls [Internet]*.

Rosén, A., Sandström, O., Carlsson, A., Högberg, L., Olén, O., Stenlund, H., & Ivarsson, A. (2014). Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics*, *133*(2), 211–218.

Rosenberg, M. S. (2000). *MetaWin: Statistical Software for Meta-analysis: Version 2*. Sinauer.

Rücker, G., Schwarzer, G., Carpenter, J. R., & Schumacher, M. (2008). Undue

reliance on I 2 in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Medical Research Methodology*, *8*(1), 79.

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., & Haynes, R. B. (1996). Richardson Ws. *Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't. BMJ*, *312*, 71–72.

Şahin, F. (1999). *Meta Analizinin Tıp'ta Kullanımı ve Bir Uygulama. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı*. Doktora Tezi, Eskisehir: Osmangazi Üniversitesi.

Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Rostami, K., Sanders, D. S., & Schumann, M. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, *10*(1), 1–12.

Şelli, M., & Doğan, Z. (2011). META ANALİZ İLE TARIMSAL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, *15*(4), 45–56.

Serin, Y., & Akbulut, G. (2017). Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Diyet Tedavisine Güncel Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, *2*(3), 192–200.

Shachar, M. (2008). Meta-Analysis: The preferred method of choice for the assessment of distance learning quality factors. *The International Review of Research in Open and Distributed Learning*, *9*(3).

Shelby, L. B., & Vaske, J. J. (2008). Understanding meta-analysis: A review of the methodological literature. *Leisure Sciences*, *30*(2), 96–110.

Silano, M., Volta, U., Mecchia, A. M., Dessì, M., Di Benedetto, R., De Vincenzi, M., & Disease, C. C. of the I. R. of the C. of C. (2007). Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterology*, *7*(1), 8.

Simske, S. (2019). *Meta-analytics: consensus approaches and system patterns for data analysis*. Morgan Kaufmann.

Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *16*(6), 823–836.

Song, F., Khan, K. S., Dinnes, J., & Sutton, A. J. (2002). Asymmetric funnel plots

and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *International Journal of Epidemiology*, *31*(1), 88–95.

Song, F., Sheldon, T. A., Sutton, A. J., Abrams, K. R., & Jones, D. R. (2001). Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. *Evaluation & the Health Professions*, *24*(2), 126–151.

Süt, N., & Şenocak, M. (2007). Relatif Risk Ölçütünün Odds Oranı, Atfedilen Risk ve Tedaviye Gerekli Sayı Ölçütleriyle Karşılaştırılması. *Medical Journal of Trakya University/Trakya Universitesi Tip Fakultesi Dergisi*, *24*(3).

Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A., & Song, F. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research* (Vol. 348). Wiley Chichester.

Tack, G. J., Verbeek, W. H. M., Schreurs, M. W. J., & Mulder, C. J. J. (2010). The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *7*(4), 204.

Tersigni, C., Castellani, R., De Waure, C., Fattorossi, A., De Spirito, M., Gasbarrini, A., Scambia, G., & Di Simone, N. (2014). Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human Reproduction Update*, *20*(4), 582–593.

Thompson, S. G., & Higgins, J. P. T. (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine*, *21*(11), 1559–1573.

Thompson, S. G., & Sharp, S. J. (1999). Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statistics in Medicine*, *18*(20), 2693–2708.

TR, C., & GKT, H. (2004). Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *20*(7), 769-775.

Viani, G. A., Stefano, E. J., Soares, F. V., & Afonso, S. L. (2011). Evaluation of biologic effective dose and schedule of fractionation for preoperative radiotherapy for rectal cancer: meta-analyses and meta-regression. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *80*(4), 985-991

Viljamaa, M., Kaukinen, K., Pukkala, E., Hervonen, K., Reunala, T., & Collin, P. (2006). Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and

dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Digestive and Liver Disease*, *38*(6), 374–380.

Villanacci, V., Vanoli, A., Leoncini, G., Arpa, G., Salviato, T., Bonetti, L. R., Baronchelli, C., Saragoni, L., & Parente, P. (2020). Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica-Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology*, *112*(3), 186–196.

Volta, U., Vincentini, O., Quintarelli, F., Felli, C., Silano, M., & Disease, C. C. of the I. R. of the C. of C. (2014). Low risk of colon cancer in patients with celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *49*(5), 564–568.

Wang, M. C., & Bushman, B. J. (1998). Using the normal quantile plot to explore meta-analytic data sets. *Psychological Methods*, *3*(1), 46.

West, J., Logan, R. F. A., Smith, C. J., Hubbard, R. B., & Card, T. R. (2004). Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Bmj*, *329*(7468), 716–719.

Whitehead, A. (2002). *Meta-analysis of controlled clinical trials* (Vol. 7). John Wiley & Sons.

Xu, H., Platt, R. W., Luo, Z., Wei, S., & Fraser, W. D. (2008). Exploring heterogeneity in meta-analyses: needs, resources and challenges. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *22*, 18–28.

Yach, D. (1990). Meta-analysis in epidemiology. *South African Medical Journal*, *78*(7).

Yeniay, H. (2013). *Yaşam Verilerinin Meta Analizi*.

Zlowodzki, M., Poolman, R. W., Kerkhoffs, G. M., Tornetta III, P., Bhandari, M., & Group, I. E.-B. O. S. W. (2007). How to interpret a meta-analysis and judge its value as a guide for clinical practice. *Acta Orthopaedica*, *78*(5), 598–609.

7. EKLER

Ek 1: PRISMA Rehberi



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
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.	
INTRODUCTION			
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).	
METHODS			
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.	
RESULTS			
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]).	
DISCUSSION			
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.	
FUNDING			
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(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

9. İNTİHAL RAPORU

KLİNİK ÇALIŞMALARDA META ANALİZİ VE META REGRESYON: BİR UYGULAMA

ORIJINALLIK RAPORU

%14	%11	%3	%6
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	mersin.mitosweb.com İnternet Kaynağı	%3
2	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
3	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	%1
4	kutuphane.ksu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Suleyman Demirel University Öğrenci Ödevi	%1
7	pbsciences.org İnternet Kaynağı	<%1
8	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

9	Submitted to Mersin Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
10	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
11	Submitted to Ahi Evran Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
12	Submitted to University of Bedfordshire Öğrenci Ödevi	<%1
13	Submitted to TechKnowledge Öğrenci Ödevi	<%1
14	Submitted to Kocaeli Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
15	link.springer.com İnternet Kaynağı	<%1
16	www.psikofarmakoloji.org İnternet Kaynağı	<%1
17	www.hdiac.org İnternet Kaynağı	<%1
18	Simone Lombardini, Kristen McCollum. "Using internal evaluations to measure organisational impact: a meta-analysis of Oxfam's women's empowerment projects", Journal of Development Effectiveness, 2017 Yayın	<%1

19	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
20	fr.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
21	Submitted to Cyprus Academic Library Consortium. Öğrenci Ödevi	<%1
22	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
23	Gustavo Arruda Viani, Eduardo Jose Stefano, Francisco Vendito Soares, Sergio Luis Afonso. "Evaluation of Biologic Effective Dose and Schedule of Fractionation for Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Meta-Analyses and Meta-Regression", International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2011 Yayın	<%1
24	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
25	Submitted to University of Warwick Öğrenci Ödevi	<%1
26	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
27	Boncelet, Charles. "Probability, Statistics, and Random Signals", Oxford University Press	<%1

	Yayın	
28	www.researchsquare.com İnternet Kaynağı	<%1
29	ebooks.edu.gr İnternet Kaynağı	<%1
30	silo.pub İnternet Kaynağı	<%1
31	edoc.pub İnternet Kaynağı	<%1
32	insights.ovid.com İnternet Kaynağı	<%1
33	www.awmf.org İnternet Kaynağı	<%1
34	YILDIZ, Nilgün and TEZ, Müjgan. "Meta-analizinde kategorik verilerin birleştirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler: Aktif ve pasif sigara içicilerin değerlendirilmesi", İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi, 2009. Yayın	<%1
35	www.ncjrs.gov İnternet Kaynağı	<%1
36	P.J. Quinn. "Models of haloadaptation in bacterial membranes", FEMS Microbiology Letters, 1986 Yayın	<%1