

Meta Analizi

Ender ÇARKUNGÖZ* Bülent EDİZ*

Geliş Tarihi: 06.05.2009

Kabul Tarihi: 13.05.2009

Özet: Meta analizi, ilişkili fakat bağımsız çalışma sonuçlarının niceliksel gözden geçirilmesi ve sentezi olarak tanımlanabilmektedir. Çoklu çalışmaların nicel sentez tekniği olarak, meta analizinin kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. Aynı konudaki farklı çalışmalardan bilgi toplayarak yapılan birleştirme analizi, sadece tek bir çalışmaya dayanan analizden daha fazla istatistiksel güce sahip olacaktır. Bu makalede, meta analizinin özellikleri ve kullanımını hakkında bilgi verilmesi ve meta analizinde karşılaşılan güçlüklerin açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: meta analizi, heterojenlik, yanlılık.

Meta Analysis

Abstract: Meta analysis may be defined as the quantitative review and synthesis of the results of related but independent studies. The use of meta analysis as a technique for quantitative research synthesis of multiple studies has become increasingly popular. By combining information over different studies with same issue, an integrated analysis will have more statistical power than an analysis based on only one study. In this paper, it is aimed to give information about features and use of meta analysis and explain difficulties confronted with in meta analysis.

Key Words: Meta analysis, heterogeneity, bias.

Giriş

Birçok bilim dalında ilgilenilen en güncel konulardan biri, aynı konuda yapılmış birbirinden bağımsız çalışma sonuçlarının sentezlenmesidir. Araştırmacılar, yıllardır bir sorunu çözmek için tek bir çalışmanın yeterli olmayacağını bilmektedirler. Bu yüzden, bilimin temeli çok sayıda çalışmanın sonuçlarından bilgi birikimi sağlanmasına dayanmaktadır. Aynı konuda farklı araştırmacılar tarafından yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarının birleşimi için modern istatistiksel yöntemler 20. yüzyılın başlarından itibaren uygulanmaya başlanmış ve zamanla bu konuda yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu derlemede, meta analizi ve meta analizinde sıklıkla rastlanan problemler hakkında bilgi yer almaktadır.

Meta Analizi

1900- 2000 yılları arasında birçok bilim dalında yayınlanan dergi sayısının 2300'den 25.000'e kadar çıkması dergilerin, yapılan çalışma ve yayınlanan makale sayısındaki artışı da beraberinde getirmiştir^{17,21,18}. Bu sebepten, bütün bilim alanlarında meta analizine ihtiyaç duyulmuş ve farklı çalışmaların sonuçlarının sentezi için kullanılan bu yöneme ilgi artmıştır.

Meta analizi, aynı konu üzerinde birbirinden bağımsız olarak yapılmış deney ve çalışmalardan elde edilen sonuçları bir araya getirmek, bu sonuçlardaki çeşitliliği açıklamak, daha güvenilir ve doğru sonuçlar elde etmek için istatistiksel yöntemlerin kullanılması sürecidir^{10,17,18,21}.

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD, Bursa.

Yaygın olarak meta analizi farklı çalışmalara ait standartlaştırılmış etki büyüklükleri, korelasyon katsayıları veya p değerleri gibi niceliklerin özet istatistiklerinin tipik bir analizi olarak da tanımlanabilmektedir¹⁰.

Geleneksel ifadeyle bağımsız sonuçların toplanması, p değerlerinin birleştirilmesi anlamını taşımaktadır. Ancak günümüzde bu sentezleme işlemi deneysel koşullara dayanan alternatif modellerin değişkenliğine göre farklılık gösteren etki büyüklüklerinin tahminine dayanmaktadır¹⁷.

Meta analizinde, araştırılan konu hakkındaki istatistiksel anlamlılığı arttırmak ve çalışmaların alt örneklerinde de aynı gücü sağlamak, sonuçlar arasında herhangi bir tutarsızlık varsa bunu belirlerken nedenleriyle birlikte araştırmak, etki büyüklüğünün ölçümünü ve parametre tahminlerini güven aralıklarıyla birlikte belirlemek istenmektedir^{1,5}.

Meta analizine katılan çalışmalara ait özet istatistiklerin bulunduğu tablolar yardımıyla kaç çalışmanın bu analize katıldığını, kaç p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görebilmek mümkündür¹⁰.

Çalışmalardan elde edilen özet istatistik değerleri, örneklem hacmi ve etki büyüklüğü, aynı niceliği ölçen farklı ölçüm aletlerinin hassasiyetine, sistematik sapmaya, örnekleme planı veya deney tasarımına, kişiden kaynaklanan deneysel etkilere (heyecan, beceriksizlik, hile, hata gibi), raporlanmamış anlamsız sonuçların eğilimine göre farklılık gösterebilmektedir^{1,3-6,11-16,22}.

Meta analizinde araştırma kaynakları sadece yayınlanmış literatürü değil, aynı zamanda yayınlanmamış literatürü ve tamamlanmamış araştırma raporlarını da içermelidir¹⁶.

Meta Analizinin İlk Örnekleri ve Günümüze Gelişi

Meta analizinin ilk örneklerinden biri Karl Pearson tarafından 1904 yılında, tifo ateşi için aşılamanın etkisiyle ilgili bir çalışmadır⁹. Pearson, çalışmasında aşılamanın ve aşılınmayan bireylerin örnekleme için enfeksiyon hızını veren 2x2 tablolardan oluşan beş veri kümesinden yararlanmış, aşılama ve enfeksiyon arasında ilişkinin ölçüsü olarak her bir tablodan elde ettiği korelasyonları hesaplamıştır. Daha sonra, ilişkinin tipik değerini özetlemek için korelasyonların ortalamasını hesaplamış ve bu değeri tedavinin etki büyüklüğünün göstergesi olarak kullanmış-

tır. Bulduğu değeri çiçek aşısı için tipik etki büyüklüğüyle karşılaştırmış ve tifo ateşi için aşılamanın etkili olmadığı sonucuna varmıştır⁹. Pearson'ın meta analizi, çağdaş meta analizinin tüm özelliklerine sahiptir.

Meta analizi, 1930'lu yıllardan itibaren üzerinde ciddi olarak çalışılan bir yöntem haline gelmiştir². 1931'de L.H.C. Tippett çalışmaların tümünden tek bir p değeri elde etmek için minimum p değerini kullanmayı önermiştir¹⁷. 1932'de R.A. Fisher, farklı denemelerden elde edilen bütün olasılık sonuçlarını birleştiren bir yöntem geliştirmiştir². 1937'den 1950'ye kadar William tarafından oluşturulan makalelerde, sonuçların birleştirilmesi için değişik yöntemler tartışılmıştır¹⁷. 1954'te Cochran tarafından parametre değişkenlerini kestirmek için farklı yer, zaman ve birimlerde uygulanmış araştırmalar uygun biçimde bir araya getirilerek ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirilmiştir⁷. "Meta analizi" terim olarak ilk kez Gene Glass tarafından 1976'da "genel sonuçlar elde etmek amacıyla istatistiksel analizlerin sonuçlarının analizi" olarak ifade edilmiştir⁹.

Günümüzde meta analizi, tıp, eğitim, psikoloji, biyomedikal bilimler ve daha pek çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Meta Analizinin Amaçları

Meta analizi yönteminin amaçları aşağıdaki gibi açıklanabilmektedir^{3-6,9,11-16}:

- Küçük örneklemle yürütülmüş çalışmaları birleştirip toplam örneklem genişliğini artırarak parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü arttırmak,
- Bilimsel literatürde ortaya çıkan tutarsızlıkları değerlendirmek ve nedenlerini incelemek,
- Çalışmalar arasında ortaya çıkan heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak,
- Birincil çalışmalarda düşünülmeyen ancak etkisi olduğu varsayılan değişimleri incelemek,
- İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak kararlara yardımcı olabilmek,
- Elde edilen bulgulara göre ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır.

Meta Analizi Basamakları

Çalışmalardan elde edilen sonuçların birleşimi aşağıdaki gibi bir süreçten oluşmaktadır⁷:

1. Araştırma problemi olarak incelenecek bir sorunun tanımlanması
2. Meta analizine alınacak klinik çalışmalar için kabul koşullarının belirlenmesi
3. Kabul koşullarını sağlayan tüm çalışmaların bulunup derlenmesi
4. Çalışmaların yöntem ve sonuçlarının tek tek gözden geçirilmesi
5. Her bir çalışmadan elde edilen sonuçların standart bir forma getirilmesi
6. Özet bir sonuç elde edebilmek için istatistiksel yöntemlerin uygulanması
7. Çalışmalar arası varyasyonun değerlendirilmesi
8. Sonuçların yeniden gözden geçirilip yorumlanması ve rapor haline getirilmesi

Meta Analizde Kullanılan Etki Modelleri

Meta analizinde sonuçların birleştirilmesi aşamasında bazı istatistiksel modeller kullanılmaktadır. Veri analizi için bu modellerdeki yöntemler benzerdir fakat istatistiksel testlerin detayları ve yorumları farklılık göstermektedir.

Bu yöntemde kullanılan istatistiksel modellerden **sabit etki modeli** (fixed effects model), toplanan çalışmaların hepsinin tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanmaktadır. Sabit etki modelleri, çalışma sonuçları arasındaki varyansın birbirleriyle ilişkili verilerden kaynaklandığını varsaymaktadır²⁰.

Bu model, örnekleme hatası haricindeki değişkenliği meta analizindeki diğer değişkenlerle açıklayabilmektedir. Bu değişkenler büyük ya da küçük etki büyüklükleriyle çalışmaları sistematik olarak farklılaştırabilmektedir. Sabit etki modeli için çalışmalar arası değişkenliği modellemede literatürde iki yöntem mevcuttur¹⁴:

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

Sabit etki modeli varsayımları sağlanmadığında çok yaygın olarak kullanılan diğer istatistiksel model olan **rassal etki modeli** (random effects model), çalışmaların kendi içlerindeki varyansı ve çalışmalar arası varyansı dikkate alarak bir değerlendirme yapılmasının daha doğru olduğunu öngörmektedir²⁰. Rassal etki modelinde tüm çalışmalar arasında etki büyüklüğü bakımından farklar olduğu varsayılmaktadır.

Rassal değişkenlik tahmini elde etmek için iki ortak yöntem vardır¹⁴:

- i. Momentler yöntemi
- ii. Maksimum benzerlik yöntemi

Eğer bir etki büyüklüğü dağılımı, etki büyüklüğü varyansını açıklayan değişkenlerle modelledikten sonra hala heterojense, **karışık etki modeli** (mixed effects model) uygun olabilir. Karışık etki modelleri, değişkenliği çalışma karakteristik değişkenleriyle açıklamaya çalışmakta ve örnekleme hatasının haricinde rassal değişkenliği varsaymaktadır¹⁴.

Üç tip istatistiksel analizin ortaya çıkardığı sonuçlar arasındaki en önemli fark, tedavi etkisinin birleştirilmiş tahmini ile ilişkilendirdikleri standart hatada yatmaktadır.

Meta Analizde Yanlılık

Meta analizi uygulamasında karşılaşılan problemlerin en başında farklı çalışmaların birleşiminden kaynaklanan potansiyel hata ve yanlılık gelmektedir. Bu sorun, birbirinden bağımsız çalışmaların bir araya getirilmesinden kaynaklanmaktadır. Analize düşük kaliteli çalışmalar katıldığında da meta analizi sonuçları yanıltıcıdır. Ayrıca, bazı özel çalışmaların analize katılması veya dahil edilmemesi de hata ve yanlılığı etkilemektedir.

Meta analizinde yanlılığın kaynaklarından biri de aynı çalışmadan gelen çoklu bulguları kullanmak olabilir¹⁴.

Yanlılığın, bireysel çalışmalarda değil de sadece meta analizinde gerçekleştiği düşüncesi yanlıştır. Meta analizindeki yanlılıklar, bireysel çalışmalardan daha farklı kaynaklardan gelmektedir, fakat bütün etkiler benzerdir¹⁷.

Çalışmalardaki kalite değişkenliği sebebiyle, bazı araştırmacılar meta analizlerinde kalite skorlarını birleştirmektedirler. Kalite skorları kullanıldığında sonuçlar, bu skorlarla birlikte ve skorsuz olarak raporlanmalıdır^{8,17,19}.

Meta analizinde, yayın yanlılığını göstermek için yaygın olarak kullanılan 'funnel plot', y ekseninde örneklem büyüklüğü veya başka bir ölçünün olduğu, x ekseninde ise çalışma grubu için tahmin edilen etki büyüklüğünün yer aldığı bir grafik türüdür. Küçük çalışmalar için etkiler arasında daha fazla değişkenlik meydana gelebildiğinden dolayı büyük çalışmalara göre bu çalışmalarda grafiğin daha yaygın olduğu gözlenmektedir¹⁶.

Sadece yayınlanan çalışmalara güvenmek, yayın yanlılığına sebep olmaktadır. Yanlılık, seçilen yayınlanmış sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmasından ileri gelmektedir. Yayın

yanlılığını gidermek için yapılacak ilk adım araştırmacının yayınlanmamış araştırmalardan da bilgi sağlamasıdır¹⁶.

Meta Analizde Heterojenliğin Açıklanması

Meta analizinde karşılaşılan diğer bir problem heterojenliktir. Çalışma tasarımlarının aşırı çeşitliliği basit özet istatistiklerin yorumunu problemlileştirmektedir. Ayrıca birleştirilmiş meta analitik veri az bilgilendirici olduğu ve kolay elde edilemediği için bu problem ortaya çıkmaktadır⁸.

Heterojenlik testleri genelde bütün yazarlarca gerekli görülmesine karşın neredeyse hiç yapılmamakta, yapıldığında ise, bu testlerin sonuçları analiz raporlarında herkese açık şekilde belirtilmemektedir. Buna rağmen, çalışmaların meta analizi için heterojenlik testlerinin tutarlılığı ve tercih edilen 0.10 anlamlılık düzeyi ortak karardır. Heterojenlik testinin gücünün düşük olmasından ve II. Tip hataya sebep olmasından dolayı uzmanlar geleneksel düzey olan 0.05 yerine bu anlamlılık düzeyini önermektedirler¹⁹.

Heterojenliği araştırmak için en çok kullanılan yöntem, tabakalama yöntemidir. Çalışmalar, çalışma özelliklerine veya çalışma konularına göre sınıflandırılmakta ve her bir kategorinin etkisinin özet tahmini bulunmaktadır¹⁴.

Meta analizinde istatistiksel heterojenliği açıklamak için öncelikle istatistiksel hipotez testi yapılmakta ve anlamlı olup olmamasına göre sonuçlar raporlanmaktadır. Homojenliğin H_0 hipotezini reddedecek p değeri bulunup, ilgilenilen soruya göre sabit veya rassal etki modeline göre açıklama yapılmakta ya da iki modele göre de analizi yapıp duyarlılık analizi için bu bilgi kullanılmaktadır.

Eğer analiz hem sabit hem de rassal etki modeli kullanılarak yapılmışsa modele dayalı olarak sonuçlar birbirinden farklı çıkacaktır. Sonuçlar bu modellere göre ayrı ayrı açıklanmalıdır. Eğer istatistiksel heterojenlik varsa heterojenlik için olası sonuçlar incelenmelidir¹⁹. İstatistiksel heterojenliğin varlığında uç (outlier) çalışmaların tespit edilmesine çalışılmaktadır ve bu çalışmalar daha fazla istatistiksel anlamlılık sağlamak ve heterojenliği ortadan kaldırmak amacıyla istatistiksel teste katılmamaktadır. Bazı analizlerde, uç çalışmaların analize katılmamasıyla homojenliğin (anlamlı sonuçlar elde edildiği) sağlandığı görülürken bazılarında, ortalama

farkların o çalışmalar kullanıldıktan sonra da değişmediği görülmektedir^{8,19}.

Duyarlılık Analizi

Meta analizi yöntemine göre sonuçların nasıl duyarlı olduğunu araştıran sistematik yaklaşım veya verilerdeki değişiklikler duyarlılık analizi olarak ifade edilmiştir¹⁶. Sabit ve rassal etki modellerine dayanan sonuçların karşılaştırılması duyarlılık analizinde kullanılabilir¹⁹. Meta analizi yapan kişi hem sabit hem de rassal etki modellerini tahmin etmeli ve sonuçları her ikisi için de karşılaştırmalıdır¹⁶.

Dağılımla ilgili varsayımların duyarlılığını çalışma etkileri için farklı dağılımlar varsayarak değerlendirmek ve ardışık sonuçları karşılaştırmak mümkündür. Ayrıca model içinde, meta analizi yapan araştırmacı, birleştirilen tahminin tek bir çalışma veya çalışmalar grubuna ne kadar duyarlı olduğunu tanımlamalıdır. Bu işlem, bir çalışmanın analizden çıkarılıp kalan çalışmaların birleştirilmiş etkisiyle sonuçların karşılaştırılması yoluyla yapılabilmektedir¹⁶.

Sonuç

Meta analizi, uygulanması basit bir yöntem gibi düşünülse de, doğru sonuçlar elde edebilmek için, analize katılacak çalışmaların sistemli ve dikkatli bir şekilde seçilmesini, incelenmesini, uygun istatistiksel modelin kullanılmasını ve elde edilen analiz sonuçlarının doğru yorumlanmasını gerektirmektedir.

Meta analizi yönteminde, analize alınacak çalışmaların seçiminden analizin yapılıp sonuçların yorumlanmasına kadar geçen sürecin çok dikkatli yürütülmesi sonucunda tek tek çalışmalardan elde edilen bulgulara göre çok daha güvenilir ve geçerli bir sonuç elde edilmektedir.

Ayrıca, bu yöntemde karşılaşılan sorunlar, erişilen çalışmaların kalite uygunluk bakımından dikkatli seçimi ve araştırmacının sistemli yürütülmesi sonucunda giderilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Akçıl M., 1995. Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta Analizi (Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
2. Akçıl M., Karaağaoğlu E., 2001. Tıpta Meta Analizi. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Dergisi*, 32(2), 184-190.

3. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B., Scheuchenpflug T., Friedenreich C., 1999. Traditional Reviews, Meta Analysis and Pooled Analysis in Epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 28, 1- 9.
4. Boissel J.P., Blanchard J., Panak E., Peyrieux J.C., Sacks H., 1989. Considerations for the Meta Analysis of Randomized Clinical Trials. *Contr Clin Trials* , 10(3), 254- 81.
5. Çağatay P.,1994. Meta Analiz ve Sağlık Bilimlerine Uygulaması (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
6. Egger M., Smith G.D., Phillips A.N., 1997. Principles and Procedures. *BMJ*, 315, 1533- 7.
7. Elwood M., 2003. Clinical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials, 3rd Ed., Oxford Medical Pub., New York, pp. 198-217.
8. Feinstein A.R., 1996. Meta Analysis and Meta Analytic Monitoring of Clinical Trials. *Statistics in Medicine*, 15, 1273- 1280.
9. Hedges L.V., 1992. Meta Analysis. *Journal of Educational Statistics*, 279- 96.
10. Hedges, L.V., Olkin I., 1985. Statistical Methods for Meta Analysis, Academic Press Inc.
11. Jenicek M., 1989. Meta Analysis in Medicine: Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol.*, 42(1), 35- 44.
12. L'abbe K.A., Detsky A.S., O'Rourke K., 1987. Meta Analysis in Clinical Research. *Annual Inter Med .*, 107, 224- 33.
13. Lau J., Schmid C., 1997. Quantitive Synthesis in Systematic Reviews. *Annual Inter Med.*, 127, 820- 6.
14. Lori B.S., Vaske J.J., 2008. Understanding Meta Analysis: A Review of the Methodological Literature. *Leisure Sciences* , 30, 96- 110.
15. Mosteller F., Colditz G.A., 1996. Understanding Research Synthesis (Meta Analysis). *Annu Rev Public Health* , 17, 1- 23.
16. Normand S.L.T., 1999. Tutorial in Biostatistics Meta Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. *Stat Med.*, 18, 321- 59.
17. Olkin I., 1996. Meta Analysis: Current Issues In Research Synthesis. *Statistics in Medicine*, 15, 1253-7.
18. Olkin I., 1999. Diagnostic Statistical Procedures In Medical Meta Analyses. *Stat Med.*, 18, 2331-41.
19. Petitti D.B., 2001. Approaches to Heterogeneity in Meta Analysis. *Statistics in Medicine*, 20, 3625- 3633.
20. Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F., 2000. Methods for Meta Analysis in Medical Research, John Wiley and Sons LTD 2000, New York.
21. Walter S.D., Janad A.R., 1999. Meta Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature. *Stat Med.*, 18, 3409-24.
22. Yach D., 1990. Meta Analysis in Epidemiology. *S Afr Med J* , 78, 94- 7.