



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM  
DALI



**ODDS ORANININ BİRLEŞTİRİLMESİNDE KULLANILAN  
MANTEL HAENZEL VE PETO YÖNTEMLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Mehmet Onur KAYA**

**(Doktora Tezi)**

**BURSA-2016**





T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI



**ODDS ORANININ BİRLEŞTİRİLMESİNDE KULLANILAN  
MANTEL HAENSZEL VE PETO YÖNTEMLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Mehmet Onur KAYA**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu**

**BURSA-2016**

**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum,

“Odds Oranının Birleştirilmesinde Kullanılan Mantel Haenszel ve Peto Yöntemlerinin Karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırladığımı ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.



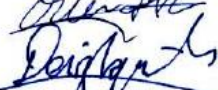


**Adı Soyadı**  
**Tarih ve İmza**

Mehmet Onur Kaya  
20/12/2016



## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Biyostatistik Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Mehmet Onur KAYA tarafından hazırlanan “Odds Oranının Birleştirilmesinde Kullanılan Mantel Haenszel ve Peto Yöntemlerinin Karşılaştırılması” konulu Doktora tezi 16/Aralık/2016 günü, 13:00 – 15:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
<b>Tez Danışmanı</b>	Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu	
<b>Üye</b>	Prof. Dr. Berna Yazıcı	
<b>Üye</b>	Doç. Dr. Özlem Alpu	
<b>Üye</b>	Doç. Dr. Deniz Sığırlı	
<b>Üye</b>	Doç. Dr. Güven Özkaya	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı toplantısında alınan ..... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Gülşah ÇEÇENER  
Enstitü Müdürü

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

20/12/2016

**Adı Soyadı:** Mehmet Onur Kaya

**Anabilim Dalı:** Biyoistatistik

**Tez Konusu:** İkili değer alan veriler için özet istatistiği olan odds oranını (OR) birleştirmek için kullanılan meta analizi yöntemlerinden en çok tercih edilen Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin etkinliklerinin incelenmesi.

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu

**İmza:**



## İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN .....	II
KABUL ONAY .....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TÜRKÇE ÖZET .....	VII
İNGİLİZCE ÖZET .....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Meta Analizinin Ortaya Çıkış Nedenleri .....	6
2.2. Meta Analizinin Tarihsel Gelişimi .....	6
2.3. Meta Analizi Yöntemleri .....	7
2.3.1. Olasılıkların Birleştirilmesi .....	8
2.3.1.1. Fisher Testi .....	8
2.3.1.2. Winer Testi .....	8
2.3.1.3. Stouffer Testi .....	8
2.3.1.4. Wilkinson Testi .....	8
2.3.1.5. Tippett Testi .....	9
2.3.1.6. Logit Yöntem .....	9
2.3.2. Meta Analizinde Kullanılan Kavramlar .....	10
2.3.2.1. Etki Büyüklüğü .....	10
2.3.2.1.1. İkili Verinin Özet İstatistikleri (Sonuç Değişkeninin Oran Olduğu Durum) .....	10
2.3.2.1.1.1. Relatif Risk (Risk Ratio, RR) .....	11
2.3.2.1.1.2. Odds Oranı (Odds Ratio, OR) .....	12
2.3.2.1.1.3. Risk Farkı (Risk Difference RD, Absolute Risk Reduction, ARR) ...	13
2.3.2.1.1.4. Tedaviye Gerekli Sayı (NNT, The Number Needed To Treat) .....	14
2.3.2.1.1.5. İkili Verinin Özet İstatistiklerinin Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler .....	14
2.3.2.1.1.5.1. Mantel Haenszel Yöntemi .....	14
2.3.2.1.1.5.2. Peto Yöntemi .....	15
2.3.2.1.1.5.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem .....	16
2.3.2.1.1.5.4. DerSimonian-Laird Yöntemi .....	17
2.3.2.1.2. Sürekli Yapıda Kullanılan Özet İstatistikler .....	18
2.3.2.1.2.1. İki Değişken Arasındaki İlişkinin Derecesi .....	19
2.3.2.1.2.2. İki Ortalama Arasındaki Farklılığın Derecesi .....	19
2.3.2.1.2.2.1. Ortalamalar Arası Fark (MD) .....	19
2.3.2.1.2.2.2. Standartlaştırılmış Ortalamalar Arası Fark .....	20
2.3.2.1.2.2.2.1. Cohen'in d İstatistiği .....	20
2.3.2.1.2.2.2.2. Glass'in Delta ( $\Delta$ ) İstatistiği .....	22
2.3.2.1.2.2.2.3. Hedges'in g İstatistiği .....	22
2.3.2.1.2.2.2.4. Yanıt Oranı Yöntemi (Response Ratio, Ratio of Means Method, RoM) .....	24
2.3.2.1.2.2.2.5. Ortak Dilde Etki Büyüklüğü İstatistiği (Common Language	

Effect Size, CLES) .....	25
2.3.2.1.3. Etki Büyüklükleri Arasındaki Dönüşümler .....	26
2.3.2.1.4. Anlamlılık Testinden Yararlanarak Etki Büyüklüklerinin Hesaplanması .....	27
2.3.2.2. Çalışmaların Birleştirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Model Seçimi ...	28
2.3.2.2.1. Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model) .....	28
2.3.2.2.2. Rasgele Etki Modeli (Random Effect Model) .....	30
2.3.2.2.3. Sabit Etki Modeli ile Rasgele Etki Modelinin Karşılaştırılması .....	32
2.3.2.3. Ağırlık .....	33
2.3.2.4. Meta Analizinde Heterojenlik .....	33
2.3.2.4.1. Cochran'ın Q İstatistiği ile Heterojenlik Testi .....	34
2.3.2.4.2. Heterojenlik Ölçümleri .....	37
2.3.2.4.2.1. H İstatistiği .....	37
2.3.2.4.2.2. $\tau^2$ İstatistiği .....	38
2.3.2.4.2.3. R İstatistiği .....	40
2.3.2.4.2.4. $I^2$ İstatistiği .....	40
2.3.2.4.3. Meta Analizindeki Heterojenliğin Nedenleri ve Açıklanması .....	42
2.3.2.5. Meta Analizindeki Grafikler .....	44
2.3.2.5.1. Forest Grafiği .....	44
2.3.2.5.2. Radial (Galbraith) Grafiği .....	45
2.3.2.5.3. L'abbe Grafiği .....	46
2.3.2.5.4. Funnel Grafiği .....	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	49
3.1. Simülasyon Senaryoları .....	50
3.1.1. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Homojen Olduğu Durum İçin Simülasyon Senaryoları .....	51
3.1.2. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Heterojen Olduğu Durum İçin Simülasyon Senaryoları .....	53
4. BULGULAR .....	55
4.1. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Homojen Olduğu Duruma ait Bulgular .....	55
4.2. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Heterojen Olduğu Duruma ait Bulgular .....	71
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	75
6. KAYNAKLAR .....	81
7. SİMGELER VE KISALTMALAR .....	85
8. TEŞEKKÜR .....	86
9. ÖZGEÇMİŞ .....	87

## TÜRKÇE ÖZET

Meta analizi, farklı yer, zaman ve farklı birimler seçilerek yapılmış araştırmaları uygun biçimde bir araya getirerek anakütle için parametre tahminleri yapmayı amaçlayan bir yöntemdir.

Tez çalışmasında, ikili değer alan veriler için özet istatistiği olan odds oranını (OR) birleştirmek için kullanılan meta analizi yöntemlerinden en çok tercih edilen Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

İlk bölümde, Cochran Q testine göre meta analizine alınan çalışmaların homojen olduğu, ikinci bölümde ise Cochran Q testine göre meta analizine alınan çalışmaların heterojen olduğu durumlara ait farklı örneklem büyüklükleri, farklı çalışma sayıları ve farklı etken olma olasılıklarına sahip verilerden OR'ler üretilerek Mantel Haenszel ve Peto yöntemleri uygulanmıştır. Simülasyon sonuçlarından yararlanarak, Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin, OR birleştirmedeki etkinliklerinin çalışma sayısından, örneklem büyüklüğünden ve hastalık-etken oranlarından etkilenip etkilenmedikleri ve hangi yöntemin daha tutarlı sonuçlar verdiği ortaya konmaya çalışılmıştır. Yöntemlerin tutarlılığını karşılaştırmak amacıyla, iki ölçüden yararlanılmıştır. Ölçülerden ilki relatif bias ve diğeri ise relatif hata kareleri ortalamasıdır.

Sonuç olarak, gerek çalışmaların homojen olduğu durum gerekse çalışmaların heterojen olduğu durum göz önüne alındığında, her iki yöntemin örneklem büyüklüğü değişiminden etkilenirken analize alınan çalışma sayısından etkilenmediği ve Peto yönteminin Mantel Haenszel yöntemine göre daha tutarlı ve iyi tahmin sonuçları verdiği görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Meta Analizi, Odds Oranı, Mantel Haenszel Yöntemi, Peto Yöntemi, Simülasyon



## **ABSTRACT**

### **Comparison Of The Mantel Haenszel And Peto Methods Used In Combining Odds Ratio**

Meta analysis is a method which aims parameter estimation for population of studies for selected different place, time and different units by combining them together.

In thesis, the two of the most preferred meta analysis methods for combining odds ratio (OR) which is summary statistics for binary data, Mantel Haenszel and Peto methods are were compared according to efficiency.

For two situations, firstly, selected studies in meta analysis are homogeneous according to Cochran Q test, secondly, selected studies in meta analysis are heterogeneous according to Cochran Q test, Mantel Haenszel and Peto methods was performed by generating OR for different sample size, different number of studies and different probability of being a factor. According to simulation results, the questions of whether the efficiency of combining OR for two methods is effected from number of studies, sample size and disease-factor ratio, and which methods is more consistent were investigated. For comparing method consistent, two measures were used. One of them was relative bias and the other one relative root mean square.

As a result, for homogeneous and heterogeneous studies, the methods were effected from sample size whereas they did not effected from number of studies. Peto method was more consistent and having better estimation result than Mantel Haenszel.

**Keywords:** Meta Analysis, Odds Ratio, Mantel Haenszel Method, Peto Method, Simulation.

## 1. GİRİŞ

Araştırmalarda parametre tahminlerinin, “iyi tahmin ediciler” olması için minimum varyanslı, etkin ve tutarlı olması istenmektedir. Örneklemden hesaplanan istatistiklere dayalı olarak yapılan parametre tahminlerinin “iyi tahmin edicinin” özelliklerini taşıması için örnek birim sayısının ve örneğin anakütleyi temsil yeteneğinin yüksek olması gerekir.

Bilimsel araştırmalarda çok geniş hacimli ve anakütleyi temsil yeteneği oldukça yüksek olan araştırmaları yapabilmek maliyet, zaman, uzman ve eleman yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır. Ayrıca bilimsel araştırmalarda anakütleyi temsil niteliği yüksek olan araştırmalar planlamak bazı bilimsel sonuçlara geç ulaşmak gibi sakıncalar taşımaktadır. Bilimsel araştırmalardan elde edilen sonuçların kısa zamanda anakütleye belirli olasılıklarla genelleştirilmesi gereği, araştırmaların olabildiğince kısa sürede tamamlanmasını gerektirmektedir. Araştırmalarda sonuç değişkenleri üzerinde etkili olan prognostik değişkenlerin yer, zaman ve birey özellikleri yönünden çok büyük farklılıklar göstermesi, araştırmalarda konu ile ilgili olabildiğince çok sayıda değişkenin ele alınarak analitik araştırmalar yapılması gereği, araştırmalarda homojen grupların oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle özellikle sağlık alanındaki araştırmalarda, klinik denemeler ve uygulamalı araştırmalar sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Ayrıca uzman yetersizliği nedeniyle araştırmaları çok merkezli olarak yürütmek, bazı durumlarda farklı zaman dilimlerine yaymak gereği duyulmaktadır. Bu tür, yer, zaman ve uygulama merkezi farklılığı olan araştırmaların sonuçlarını uygun yöntemler kullanarak birleştirmek ve anakütleye ilişkin parametre tahminleri yapmak gerekmektedir (Bailar III ve Mosteller, 1992; Hunter ve Schmidt, 1990).

Farklı zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını uygun biçimde birleştirerek gerek hipotez kurma amacı ile gerekse karar oluşturmak amacıyla kullanmak için uygun birleştirme yöntemleri geliştirilmesi ihtiyacı açığa çıkmıştır. Meta Analizi, birden fazla yer, merkez ve zamanda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek anakütleye ilişkin minimum varyanslı, etkin ve geçerli

parametre tahminleri yapılmasını sağlayan yöntemlerden birisidir. Dolayısıyla meta analizi, farklı yer, zaman ve farklı birimler seçilerek yapılmış araştırmaları uygun biçimde bir araya getirerek anakütle için parametre tahminleri yapmayı amaçlayan bir yöntemdir (Hunter ve Schmidt, 1990; Marubini ve Maria, 1995).

Meta analizi, araştırmaların ulaştıkları farklı sonuçlara göre farklı parametre tahminleri yapmayı amaçlayan alt yöntemlere ve tekniklere sahiptir. Ayrıca farklı araştırmacılar tarafından yapılmış, yayınlanmış ya da yayınlanmamış araştırmaların sunulma biçimleri de farklılıklar göstermektedir. Meta analizi aracılığıyla, bu farklı sonuçları ortak bir değerlendirme istatistiğine dönüştürmek, mümkün olduğunca çok sayıda araştırma sonucunu kullanabilmek amacıyla farklı birleştirme ve hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. Farklı yöntemler ile elde edilen parametre tahminleri farklı sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır. Hangi yöntemle elde edilen parametre tahmininin anakütle parametresini tahminde kullanılması gerektiği de incelenmesi gereken konular arasında yer almaktadır (Hunter ve Schmidt, 1990).

Aynı zamanda küçük hacimli örneklerden elde edilen araştırma sonuçları örneğin temsil ettiği alt anakütlede farklı istatistiklerin hesaplanmasına neden olmaktadır. Böylece farklı araştırmacılar tarafından yürütölen küçük hacimli araştırmalar çok farklı parametre tahminlerine sebep olmaktadır. Araştırmalarda, değişkenlerin ölçü birimlerinin ele alınma şekillerine ve araştırmanın amacına uygun olarak parametre tahminleri; ortalama, oran, odds oranı, relatif risk gibi farklı parametre tahminleri biçiminde ya da test istatistiği, anlamlılık düzeyi gibi gösterimlerle verilmektedir. Bu nedenle farklı yer ve zamanda yapılmış çok sayıda araştırmadan farklı sunulma şekillerine göre birleştirme ve ortak bir parametre tahmini yapılması problemleri yaşanmaktadır. Aynı konuda yapılmış mümkün olduğunca çok sayıda araştırma sonucunu ele alarak parametre tahminlerinin birleştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Hangi araştırmaların değerlendirmeye alınacağı, hangilerinin ise değerlendirmeye alınmayacağı da önem taşımaktadır (Marubini ve Valsecchi, 1995; Whitehead ve Whitehead, 1991).

Meta analizi, toplanan araştırmaların meta analizi tahminlerine katılmasında dikkate alınacak prensipler bakımından da birçok yaklaşım içermektedir. Bu yaklaşımlardan bazılarına göre değerlendirme dışında kalabilen araştırmalar bazı yöntemlere göre ise değerlendirme içinde yer alabilmektedir. Değerik yaklaşımlara

göre yapılan meta analizinin parametre tahminleri ise farklı sonuçlar vermektedir. Bu tarz sorunların çözülebilmesi için uygun araştırma seçim yöntemlerinin ortaya konması ve uygun parametre tahmin yöntemlerinin seçilmesi gerekmektedir (Bailar III ve Mosteller, 1992; Hunter ve Schmidt, 1990).

Aynı konuda yapılmış araştırmalarda incelenen değişkenlerin farklılığı ve değişkenin ölçüm tekniklerinin farklılığı da araştırmaların birleştirilmesinde problem oluşturmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmaların analiz sonuçları kullanılırken bazılarının istatistikleri, bazılarının olasılık değerleri, bazılarının test istatistiklerinin kullanılması gerekmektedir.

Mümkün olduğunca fazla sayıda araştırma sonucunu meta analizi kapsamına almak için değişik araştırma sonucunun ortak bir istatistiğe dönüştürülmesi ve parametre tahmininde kullanılması gerekmektedir (Rosenthal, 1984).

Farklı yer ve zamanda değişik sayıda birim üzerinde yapılan araştırmaların sonuçları uygun biçimde birleştirilirse değişkenin anakütledeki dağılımı da uygun olarak belirlenebilmektedir. Sonuç olarak, geçerli, tutarlı ve minimum varyanslı tahminler yapılarak anakütleyle ilişkin doğru kararlar alınabilmektedir (Hunter ve Schmidt, 1990).

Meta analizi, bütün bilimsel araştırmalardaki gibi, ilk olarak ilgilenilen konuyla ilgili bir hipotezin kurulmasıyla başlar. Sonraki adımda araştırmanın amacı belirlenir. İncelenen konuyla ilgili literatür araştırması gerçekleştirilir. Daha sonra, yayınlanmış veya yayınlanmamış literatür ile sonuçlanmamış araştırma raporlarının tümü literatür taramasına dahil edilmektedir. Literatür taramasından sonra elde edilen çalışmaların tümüne meta analizi uygulamak hatalı ve yanlı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir. Buna engel olmak için çalışmaya katılacak araştırmalar, çalışmanın başında belirlenen kabul ve red kriterleri dikkate alınarak belirlenmelidir. Bu aşamadan sonra, en az iki ya da daha fazla uzmanın çalışmaları değerlendirip, sonuçlar hakkında aynı kanıya ulaştıktan sonra ilgili çalışmaların analize dahil edilmesi gereklidir. Süreç analizin geçerliği ve güvenilirliği bakımından gereklidir. Daha sonra, çalışmalardan incelenen konuya ilişkin değişkenler ile bu değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler tablo halinde sunulmalıdır. Son aşamada ise amaç doğrultusunda uygun olabilecek meta analizi yöntemiyle sonuçlar birleştirilip yorumlanarak raporlanmalıdır (Elwood, 2003).

Sağlık bilimlerinde, kategorik (nitel) veriler yaygın olarak kullanılan veri türlerinden birisidir. Özellikle, ilgilenilen değişkenin iki kategorili olduğu durumlarda, değişik tipte özet istatistikleri hesaplanmaktadır. Bunlar sırasıyla, iki olasılık farkından hesaplanan “risk farkı” (Risk Difference, RD), bu iki olasılığın oranından elde edilen “relatif risk” (Relative Risk, RR), bir olayın olma olasılığının, olmama olasılığına oranlanmasıyla bulunan “odds oranı” (Odds Ratio, OR) ve “tedaviye gerekli sayı” (NNT)’dir.

Tez çalışmasında, vaka kontrol araştırmalarından elde edilen verilerin analizinde, neden-sonuç ilişkisinin derecesinin hesaplanmasını sağlayan bir özet istatistik olan odds oranını birleştirmek için meta analizinde en çok tercih edilen Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin performansı incelenmiştir. İki yöntem etkene göre hastalık görölme oranlarındaki farklılıklarda, hem farklı örnek sayılarında hem de farklı örneklem büyüklüklerinde homojen ve heterojen yapılar dikkate alınarak simölasyon çalışması ile karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Meta analizi, farklı yer ve zamanda yapılmış, yayınlanmış ve yayınlanmamış araştırma sonuçlarını birleştirme ve anakütleyle ilişkin parametre tahminleri yapma yöntemlerini içeren analitik bir yöntemdir. Meta analizi diğer derleme yöntemlerinden farklı olarak, araştırma sonuçlarının nicel olarak sunmaktadır (Burlak ve Lipsey, 1994).

Meta analizinin başlıca amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir (L'abble ve ark., 1987);

- i. Literatürde ortaya çıkan tutarsızlıkları incelemek ve bu tutarsızlıkların nedenlerini bulmak,
- ii. Küçük örneklem büyüklüğüne sahip örneklerle icra edilmiş çalışmaları birleştirip ve genel örneklem büyüklüğünü artırıp parametre tahminlerinin gücünü ve kesinliğini artırmak,
- iii. Yapılan farklı araştırmalar arasında gözlenen heterojenliğin doğru kaynaklarını tespit etmek,
- iv. Bireysel araştırmalarda göz önüne alınmayan ancak etkili olabileceği düşünülen değişik alt gruplardaki tedavi etkinliğini araştırmak,
- v. Sonradan yapılacak olan araştırmalar için bir bilgi kaynağı olmak,
- vi. Ulaşılan sonuçlarla ileriki araştırmalara ışık tutmak ve yeni konuları araştırmaya olanak sağlamak.

Meta analizinde incelenen konuya önemli derecede özen ve dikkat gösterilmesi gerekir. Literatür araştırmasının fazla zaman alması, meta analizinde önemli özelliklerinden biri araştırılmakta olan konu üzerinde ortak bir yargıya ulaşılamamış olması ve çalışmaları birleştirmek için benzer çalışmaların bulunarak analize alınması meta analizinde başlıca zorluklar ve dezavantajlar olarak ifade edilebilir (Lipsey ve Wilson, 2001).

## 2.1. Meta Analizinin Ortaya Çıkış Nedenleri

Tüm bilim alanlarında olduğu gibi, özellikle sağlık alanındaki araştırmalarda çok kapsamlı ve anakütleyi temsil yeteneği oldukça yüksek olan araştırmaları yapmak; maliyet, zaman, uzman yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır. Farklı merkezlerde yapılmış araştırmaları birleştirmek ve hesaplanan parametre tahminini analitik çalışmalarda kullanmak tercih edilen yaklaşımlardan biri olarak ortaya çıkmıştır.

Küçük örneklemlerle yapılmış araştırmaların sonuçlarını birleştirerek istatistiksel özelliklere uyan geçerli, tutarlı ve minimum varyanslı bir parametre tahmini yapmak için birleştirmenin bazı kurallara uyması gerekmektedir. Bu gerekçelerden dolayı aynı konuda yapılmış birçok araştırmanın uygun biçimde birleştirilerek parametre tahminleri yapılmasında uyulması gereken kuralları içine alan istatistiksel yöntem gereksinim duyulmuş ve meta analizi geliştirilmiştir (Bailar III ve Mosteller, 1992; Hunter ve Schmidt, 1990).

Değişik merkezlerde yapılmış araştırmaların bulgularının kısa sürede anakütleye genelleme ihtiyacı, araştırmaların birleştirilmesinde meta analizinin uygulanmasını önemli hale getirmiştir. Klasik bir yöntem alternatif olabilecek parametrik bulguların sunulması durumunda birleştirilecek araştırmaların belirlenmesi ve parametrenin güvenilirliği gibi kavramların bilimsel olarak ortaya konması gerekmektedir. Bununla birlikte farklı merkezlerde ve zamanlarda yapılmış araştırmaların birleştirilmesinde yayınlanmış ve yayınlanmamış araştırmaların hangi oranlarda birleştirmeye alınacağı, hangi araştırmaların değerlendirmeye katılacağı ya da katılmayacağı gibi sorunların çözümünde de meta analizinden yararlanılması önem arz etmektedir.

## 2.2. Meta Analizinin Tarihsel Gelişimi

İlk olarak, astronomi alanında Legendre ve Gauss tarafından kuyruklu yıldızların yörüngelerini ve meridyen yaylarını belirlemek için bir meta analizi çalışması denemesinde bulunulmuştur (Hunter ve ark., 1982). İlk meta analizi çalışmalarından biri ise tıp alanında Karl Pearson tarafından 1904 yılında tifodan kaynaklanan ateş için aşılamanın etkisini ortaya koymak için yapılmış bir çalışmadır. Pearson, aşılama ile enfeksiyon arasındaki ilişkinin bir ölçüsü olarak her bir tablodan elde ettiği korelasyonları hesaplamıştır. Sonra, ilişkinin değerini özetlemek için

korelasyonların ortalamasını hesaplayarak tedavinin etki büyüklüğünün göstergesi olarak kullanmış ve çiçek aşısı için etki büyüklüğüyle karşılaştırmıştır. Pearson, yaptığı bu çalışma ile tifodan kaynaklanan ateş için aşılama yapmanın etkili olmadığı sonucuna varmıştır. Pearson'ın yapmış olduğu bu meta analizi, günümüzdeki meta analizinin tüm özelliklerini taşımaktadır (Hedges, 1992).

Meta analizi çalışmaları, 1930'lu yıllardan itibaren üzerinde çalışılan bir konu haline gelmiştir. Bir İngiliz istatistikçisi, biyolojicisi ve genetik bilimcisi olan Ronald Aymler Fisher 1932'de farklı denemelerden elde edilmiş olasılıkları kullanarak uygulanan birleştirme yöntemi üzerinde çalışmış ve geliştirmiştir. Yine bir istatistikçi olan William Gemell Cochran 1954 yılında, farklı yer, zaman ve örneklem sayıları içeren araştırmaları uygun biçimde bir araya getirerek anakütle parametre değerlerini tahmin etmek için ortak bir karşılaştırma yöntemi önermiştir. Gene V. Glass 1970 ve sonraki yıllarda Davranış ve Sosyal Bilim alanlarında, deney ve kontrol gruplarındaki çalışmalardan tahmin edilen etki büyüklüğü tahminlerini nicel olarak birleştirmiş ve bu yönteme "Meta Analizi" adını vermiştir. J. E. Hunter ve F.L. Schmidt 1975'de meta analizini yöntemlerini geliştirerek ödül almışlardır. G. V. Glass 1976 yılında meta analizini bilim dünyasında duyuran isim olmuştur. J. Cohen 1977'de etki büyüklüğü (effect size, ES) kavramını ortaya atmış ve geliştirmiştir. G.V. Glass 1981'de ve J. E. Hunter ile F. L. Schmidt ve G. B. Jackson 1982 yılında meta analizi kitaplarını yazmışlardır. R. Peto 1980 yılından itibaren epidemiyoloji ve klinik alanda meta analizi yöntemini uygulamıştır (Bailar III ve Mosteller, 1992; Burlak ve Lipsey, 1994; Hunter ve Schmidt, 1990; Whitehead ve Whitehead, 1991). Günümüze doğru geldiğimizde ise meta analizini çevreleyen istatistiksel teori, bu alanında çalışan Nambury S. Raju, Larry V. Hedges, Harris Cooper, Ingram Olkin, John E. Hunter, Jacob Cohen, Thomas C. Chalmers, Robert Rosenthal, Frank L. Schmidt, and Douglas G. Bonett gibi yazarlar tarafında büyük ölçüde geliştirilmiştir.

### **2.3. Meta Analizi Yöntemleri**

Farklı yer ve zamanlarda aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek anakütleyle ilişkin bir parametre tahmini yapmak için araştırmaların sunulma biçimlerine bağlı olarak farklı birleştirme yöntemleri geliştirilmiştir. Meta analiz yöntemleri iki aşamada değerlendirilebilir. Bunların ilki, olasılıkların birleştirilmesi, ikincisi ise özet istatistiklerinin birleştirilmesidir.



### 2.3.1. Olasılıkların Birleştirilmesi

Olasılıkların birleştirilmesinde en çok bilinen ve kullanılan yöntemlerin bazıları aşağıda verilmiştir.

#### 2.3.1.1. Fisher Testi

Farklı denemelerden elde edilmiş olasılıkların birleştirme yöntemidir ve test istatistiği;

$$\chi^2 = -2 \sum_{i=1}^k \log_e p \quad (2.1)$$

şeklinde hesaplanır.  $\chi^2$ 'nin önemliliği k-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değerlerine göre belirlenir. Burada, k meta analizine alınan çalışma sayısı ve p olasılık değerini göstermektedir (Wolf, 1986).

#### 2.3.1.2. Winer Testi

Bu test, bağımsız ya da bağımlı iki örneklem t testi sonuçlarını içeren k sayıdaki çalışmayı birleştirmede kullanılan bir yöntemdir. Winer yöntemi örneklem büyüklüğünün çok küçük olduğu durumlarda kullanılması uygun olmayan bir yöntemdir. Çalışmaların t test istatistikleri toplamı ve her testin serbestlik derecesi kullanılarak  $Z_c$  test istatistiği,

$$Z_c = \frac{\sum_{i=1}^k t_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^k [sd_i / (sd_i - 2)]}} \quad (2.2)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.  $Z_c$  standart normal dağılım göstermektedir. Burada  $t_i$ , t test istatistiklerini ve  $sd_i$  serbestlik derecesini göstermektedir (Wolf, 1986).

#### 2.3.1.3. Stouffer Testi

Çalışma sonuçları Z test istatistiği ile elde edildiği zaman yararlanılan bir yöntemdir ve test istatistiği;

$$Z_c = \frac{\sum_{i=1}^k Z_i}{\sqrt{N}} \quad (2.3)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.  $Z_c$  standart normal dağılım göstermektedir. Burada,  $Z_i$ , Z test istatistiklerini ve N toplam örneklem büyüklüğünü göstermektedir (Wolf, 1986).

#### 2.3.1.4. Wilkison Testi

Wilkison tarafından ifade edilen testte,  $H_0$  (yokluk) hipotezinin reddedilmesi, yani  $i$ 'inci en küçük olasılık değeri  $p_{[i]}$ 'nin küçük olması, sabit " $i$ " için

“c” gibi bir değerden küçük olması anlamına gelmektedir.  $H_0$  hipotezi altında,  $p_{[i]}$ ,  $i$  ve  $k-i+1$  parametreleri ile beta dağılmakta ve böylece izleyen eşitliklerden yararlanılarak bu test için “c” kesim (cut-off) değerini hesaplamak mümkündür.

$$\alpha = \int_0^c \frac{u^{i-1}(1-u)^{k-i}}{\beta(i, k-i+1)} du \quad (2.4)$$

### 2.3.1.5. Tippett Testi

Wilkinson testinin özel bir durumu olan Tippett testine göre  $H_0$  hipotezi,  $k$  çalışmadan elde edilen  $p$  değerlerinden herhangi biri  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^{1/k}$ , dan küçük olduğunda reddedilmektedir. Yani,  $H_0$  hipotezi  $\min(p_1, \dots, p_k) = p_{[i]} < \alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^{1/k}$  olduğunda reddedilmektedir. Bu testin red bölgesi,  $k$  çalışmanın tümünün red bölgelerinin birleşimi olarak tanımlanmaktadır (Hartung ve ark., 2008).

### 2.3.1.6. Logit Yöntem

Logit yöntemi, George E.O. eşitlik (2.5)’de verilen  $G$  istatistiğini kullanarak açıklamıştır.

$$G = - \sum_{i=1}^k \ln \left( \frac{P_i}{1 - P_i} \right) \sqrt{\left( \frac{k\pi^2(5k+2)}{3(5k+2)} \right)} \quad (2.5)$$

$\ln(P/(1-P))$ ,  $H_0$  hipotezi altında lojistik değişken gibi dağılmakta ve lojistik değişkenlerin toplamının dağılımı uygun şekilde normalleştirilerek  $t$  dağılımına yaklaştırılmıştır.  $G$ ’nin en sık kullanılan iki yaklaşımı vardır (Hartung ve ark., 2008).

$G$  istatistiğinin dağılımı  $5k+4$  serbestlik dereceli  $t$  dağılımına benzetilip elde edilen  $G$  istatistiği,  $5k+4$  serbestlik dereceli  $t$  dağılımının kritik değeri ile karşılaştırılması yapılabilirken, diğer bir yaklaşımda ise  $H_0$  hipotezi altında  $\ln(P_i/(1 - P_i))$ ,  $N(0, \frac{\pi^2}{3})$  ile normal dağılıma yaklaştırmaktadır. Bu durumda eşitlik (2.6)’da verilen yeni  $G$  istatistiği değeri normal dağılıma ait kritik değer ile karşılaştırılmaktadır.

$$G = - \sum_{i=1}^k \ln \left( \frac{P_i}{1 - P_i} \right) \sqrt{\left( \frac{3}{k\pi^2} \right)} \quad (2.6)$$

Literatürde bu yöntemlerden hangisinin seçilmesi gerektiğine ilişkin kesin bir ifade yer almamaktadır (Hartung ve ark., 2008).

### 2.3.2. Meta Analizde Kullanılan Kavramlar

Meta analizinde olasılıkların birleştirilmesinde kullanılan yöntemlerden başka, özet istatistiklerinin birleştirilmesinde kullanılan yöntemler vardır. Bu yöntemler meta analizinde kullanılan kavramlardan etki büyüklüğü kavramı içerisinde izleyen bölümlerde sunulmuştur.

#### 2.3.2.1. Etki Büyüklüğü

Etki büyüklüğü (effect size), 1977 yılında Cohen tarafından ilk olarak ortaya atılmıştır. Etki büyüklüğü çoğunlukla iki değişken arasındaki ilişkinin büyüklüğü ve derecesi ya da gruplar arasındaki farkın büyüklüğü ortaya koyan bir değeridir. Meta analizine alınan çalışmaların her biri birleştirilmeden önce her bir çalışma için etki büyüklüklerinin hesaplanması gerekmektedir (Deeks, 2002).

Literatürde verinin biçimine göre değişiklik gösteren birçok etki büyüklüğü tipi mevcuttur. Meta analizine alınan çalışmaları her birinin sonuç değişkeni ikili değer alan değişken ise hasta (ya da tedavi) ve kontrol grubunda ilgilenilen durumun görülme sıklıkları arasındaki fark değerlendirilmektedir. Eğer değişken sürekli ise, iki bağımsız değişken arasındaki ilişkinin miktarı veya grup ortalamaları arasındaki farklılığın miktarı değerlendirilmektedir (Deeks, 2002).

##### 2.3.2.1.1. İkili Verinin Özet İstatistikleri (Sonuç Değişkeninin Oran Olduğu Durum)

İki grup arasındaki riski ya da odds oranını karşılaştırmada sıklıkla kullanılan tanımlayıcı istatistikler, relatif risk (RR), odds oranı (OR), risk farkı (RD) ve tedaviye gerekli olan sayı (NNT) olarak bilinmektedir. İkili veri için tanımlayıcı istatistiklerin hesaplanmasında Tablo 2.1.'deki kontenjans tabloları kullanılmaktadır.

**Tablo 2.1.** İkili veri için etki büyüklüklerinin hesaplanmasında kullanılan kontenjans tablosu

		Etken		Toplam
		E <sup>+</sup>	E <sup>-</sup>	
Grup	Hasta (H <sup>+</sup> )	a	b	n <sub>H</sub> (a+b=e)
	Kontrol (H <sup>-</sup> )	c	d	n <sub>K</sub> (c+d=f)
Toplam		(a+c=g)	(b+d=h)	n <sub>Toplam</sub>

Tablo 2.1.'de verilen simgeler, hasta grubundaki durum riski olasılıklarını hesaplamak için,

$$P_H = \frac{a}{(a + b)} \quad (2.7)$$

şeklinde, kontrol grubundaki durum riski olasılıklarını hesaplamak için,

$$P_K = \frac{c}{(c + d)} \quad (2.8)$$

şeklinde kullanılabilir.

### 2.3.2.1.1.1. Relatif Risk (Risk Ratio, RR)

Hasta grubundaki ilgilenilen durumun görülme sıklığının, kontrol grubunda ilgilenilen durumun görülme sıklığına oranlanması ile hesaplanır. Diğer bir ifadeyle, hasta grubu ile kontrol grubunun risklerinin oranıdır ve “risk oranı” olarak da ifade edilir. İleriye yönelik (kohort) ve kesitsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Tablo 2.1.’den yararlanılarak aşağıdaki formül ile RR elde edilebilir,

$$RR = \frac{\left(\frac{a}{(a + b)}\right)}{\left(\frac{c}{(c + d)}\right)} \quad (2.9)$$

Hasta ve kontrol gruplarındaki ilgilenilen durumun gözlenme sıklıkları birbirine eşit ise RR değeri 1 değerine eşit olur. Hasta grubunda ilgilenilen durumun gözlenme sıklığı, kontrol grubundakinden büyükse RR değeri 1 değerinden büyük olacağından risk artışı gözlenmektedir. Benzer şekilde hasta grubunda ilgilenilen durumun gözlenme sıklığı, kontrol grubundakinden küçükse RR değeri 1 değerinden küçük çıkacağından riskin azaldığı söylenebilmektedir (Anderson ve Green, 2002; Sutton ve ark., 2000). Güven aralığı risk oranına göre simetrik değildir. Bununla birlikte bu değer kesinlikle negatif bir değer almazken, büyük değerler alabilmektedir.

Ayrıca, logaritmik RR’nin güven aralığı simetriğe yakındır. Bundan dolayı RR’nin güven aralığı logaritmik değeriyle hesaplanmaktadır.

Ln(RR) ait % 95 güven aralığı,

$$\%95 \text{ G. A.} = \ln(RR) \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(\ln(RR))} \quad (2.10)$$

RR için % 95 güven aralığı,

$$\%95 \text{ G. A.} = \ln(RR) \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(\ln(RR))} \quad (2.11)$$

Ln(RR)’ye ait varyans değeri,

$$\text{Var}(\ln(RR)) = \frac{1}{a} - \frac{1}{(a + b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c + d)} \quad (2.12)$$

şeklinde hesaplanır. Güven aralığı 1 değerini içeriyorsa RR değeri istatistiksel olarak anlamlıdır (Borenstein ve ark., 2009; Schechtman, 2002; Sutton ve ark., 2000).

### 2.3.2.1.1.2. Odds Oranı (Odds Ratio, OR)

Odds oranı, hasta grubunda ilgilenilen durumun gerçekleşme odds'unun kontrol grubundaki odds'a oranlanmasıyla elde edilir. Diğer bir ifadeyle, bir olayın olma olasılığının, olmama olasılığına odds oranı denir. Odds oranı, kohort ve vaka-kontrol gibi çalışmalarında etki büyüklüğü ölçüsü olarak kullanılmakta ve eşitlik 2.13'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$OR = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{b}{(a+b)} \cdot \frac{c}{(c+d)} \cdot \frac{d}{(c+d)}} = \frac{a}{b} \cdot \frac{d}{c} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} \quad (2.13)$$

RR'de olduğu gibi OR değeri de simetrik bir güven aralığına sahip değildir. Bundan dolayı RR değerinde olduğu gibi OR değerinin güven aralığı hesabında da logaritmik değeri kullanılır.

OR'nin % 95 güven aralığı,

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp(\ln(OR) \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(\ln(OR))}) \quad (2.14)$$

Ln(OR)'ye ait varyans değeri,

$$\text{Var}(\ln(OR)) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \quad (2.15)$$

şeklinde hesaplanır (Anderson ve Green, 2002; Borenstein ve ark., 2009; Sutton ve ark., 2000).

OR değerinin 1 değerinden küçük olması, etkenin hastalık riskini azalttığı, 1 değerine eşit olması risk faktörünün hastalık üzerinde etkisinin olmadığı, 1 değerinden büyük olması ise hastalık riskini artırdığı anlamına gelmektedir.

OR değeri çoğunlukla RR değeriyle karıştırılmakta ve RR olarak yorumlanmaktadır. Hasta grubunda ilgilenilen durumun görülme sıklığı fazlaysa OR ve RR değerlerinin ikisi de 1 değerinden büyük olmakla birlikte OR değeri RR değerinden daha büyük olur. Hasta grubunda ilgilenilen durumun görülme sıklığı az ise OR ve RR değerlerinin ikisi de 1 değerinden küçük olmakla birlikte OR değeri RR değerinden daha küçük olur. İlgilenilen durumun görülme sıklığı kontrol ve hasta

gruplarında aynıysa bu durumda OR ve RR değerleri 1 değerine eşit olur (Anderson ve Green, 2002; Schechtman, 2002). RR değeriyle OR değeri arasındaki ilişki eşitlik (2.16)'daki gibidir.

$$RR = OR \frac{1 + \frac{c}{d}}{1 + \frac{a}{b}} \quad (2.16)$$

### 2.3.2.1.1.3. Risk Farkı (Risk Difference RD, Absolute Risk Reduction, ARR)

Hasta ve kontrol grubundan oluşan ve sonucu ikili değer alan yapıda olan bir çalışmada, etkene maruziyet durumunun kontrol grubuna göre etkinliğini tespit etmenin en basit yolu, hasta ve kontrol gruplarındaki ilgilenilen durumun gerçekleşme riskleri arasındaki farkları hesaplamaktır. Risk farkı, mutlak risk farkı, atfedilen relatif risk, ve atfedilen risk olarak da adlandırılmaktadır. Risk farkı, kontrol grubundaki ilgilenilen durumun gerçekleşme riskinden hasta grubundaki riskin çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır. İnsidansa ile hesaplanmasından dolayı kohort ve tedavi çalışmalarında kullanılan bir ölçüdür (Altman, 1998; Anderson ve Green, 2002).

$$RD = \frac{c}{(c+d)} - \frac{a}{(a+b)} \text{ veya } RD = \left| \frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)} \right| \quad (2.17)$$

Risk farkı hem pozitif hem de negatif değerler alabildiğinden logaritmik dönüşüme ihtiyaç duymamaktadır.

Risk farkı için % 95 güven aralığı,

$$\%95 \text{ G. A.} = RD \pm 1,96\sqrt{Var(ARR)} \quad (2.18)$$

Risk farkına ait varyans değeri,

$$Var(RD) = \frac{\left(\frac{a}{(a+b)}\right)\left(1 - \left(\frac{a}{(a+b)}\right)\right)}{(a+b)} + \frac{\left(\frac{c}{(c+d)}\right)\left(1 - \left(\frac{c}{(c+d)}\right)\right)}{(c+d)} \quad (2.19)$$

şekilinde ifade edilir.

% 95 güven aralığı 0'ı içermiyorsa RD'nin istatistiksel olarak anlamlı olur (Altman, 1998; Schechtman, 2002; Sutton ve ark., 2000).

#### 2.3.2.1.1.4. Tedaviye Gerekli Sayı (NNT, The Number Needed To Treat)

Daha çok tedavi etkisini göstermek için kullanılan tanımlayıcı istatistiktir. Çoğunlukla klinik denemelerde yeni geliştirilen bir tedavinin referans bir tedaviye ya da kontrole göre etkinliğini tespit etmek için kullanılmaktadır. Tedavinin etkinliğini ortaya koyabilmek için en az kaç hasta üzerinde çalışılması gerektiğini göstermektedir. NNT, eşitlik (2.20)'deki gibi hesaplanır (Altman, 1998; Schechtman, 2002).

$$NNT = \frac{1}{RD} = \frac{1}{\frac{c}{c+d} - \frac{a}{a+b}} \quad (2.20)$$

NNT değerinin 1 olması, tedavi uygulanan bütün hastalarda aynı klinik etkisinin görülebileceği anlamına gelmektedir. Bu değer 2 olması, her iki kişiden birinde aynı tedavi etkisinin görülebileceğini ve tedavinin etkili olduğu anlamına gelmektedir. NNT değeri yalnızca pozitif değer almasına rağmen negatif değer gözleniyorsa bu duruma “yan etkiye gerekli sayı” (NNH, number needed to harm) denmekte ve NNH değeri tedavi yönteminin yan etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Altman, 1998; Schechtman, 2002). Meta analizinde pek kullanılan bir yöntem değildir.

#### 2.3.2.1.1.5. İkili Verinin Özet İstatistiklerinin Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler

##### 2.3.2.1.1.5.1. Mantel Haenszel Yöntemi

Mantel Haenszel yöntemi 2 x 2 düzeninde verilmiş veri kümesi şeklindeki çalışma sonuçlarını birleştirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup, çoğunlukla sabit etki varsayımı altında kullanılmaktadır.

Bu yöntemde özet istatistiği olarak odds oranı tercih edilmektedir. 2 x 2 düzenindeki tablolardan odds oranının hesaplanmasında tablodaki gözlerden biri sıfır değerini içeriyorsa, Cox, tüm dört göze de ½ eklemesi yapılmasını önermiştir. Mantel Haenszel yöntemi için Tablo 2.1. dikkate alındığında birleştirilmiş odds oranı

$$OR_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k OR_i \times W_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.21)$$

şeklinde elde edilir. Eşitlik 2.21'deki

$$Var_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i} \quad (2.22)$$

ve

$$W_i = \frac{1}{Var_i} \quad (2.23)$$

şeklinde hesaplanır. Burada,  $OR_i$  her bir çalışmanın özet istatistiği,  $k$  çalışma sayısı ve  $W_i$  her bir çalışmanın ağırlığını göstermektedir. Odds oranına göre % 95 güven aralığı,

$$VarOR_{MH} = \left[ \sum_{i=1}^k \left[ \frac{1}{(a_i)^{-1} + (b_i)^{-1} + (c_i)^{-1} + (d_i)^{-1}} \right] \right]^{-1} \quad (2.24)$$

olmak üzere,

$$\%95 \text{ G. A} = e^{\ln OR_{MH} \pm 1,96 \sqrt{VarOR_{MH}}} \quad (2.25)$$

şeklinde elde edilir (Petitti, 1994).

### 2.3.2.1.1.5.2. Peto Yöntemi

Peto yöntemi, Mantel Haenszel yönteminin değişik bir şeklidir. Mantel Haenszel yöntemi gibi çoğunlukla sabit etki varsayımı altında kullanılır (Petitti, 1994). Özet istatistiği oran olduğu zaman verileri birleştirmek için kullanılan alternatif bir yöntem olup Mantel Haenszel yöntemine benzer ancak hesaplaması daha kolaydır. Peto yöntemi ile odds oranı ve %95 güven aralığını hesaplamak için yine Tablo 2.1 dikkate alındığında aşağıdaki yol izlenir:

- I. Her bir çalışmanın hasta grubundaki olayların beklenen sayısı (2.26) eşitliğindeki gibidir.

$$E_i = \frac{(e_i \times g_i)}{n_i} \quad (2.26)$$

- II. Her bir çalışmanın hasta grubundaki olayların gözlenen sayısı ile beklenen sayısı arasındaki fark  $Fark_i = O_i - E_i$ 'dir.
- III. Her bir çalışmanın gözlenen ile beklenen olay sayısı farkının varyansı eşitlik (2.27) ile tahmin edilir.

$$Var_i = \frac{(E_i \times f_i \times h_i)}{n_i(n_i - 1)} \quad (2.27)$$

- IV. Gözlenen ve beklenen fark değerlerinin toplamı  $Toplam = \sum_{i=1}^k (O_i - E_i)$ 'dir.
- V. Varyans toplamları eşitlik (2.28)'deki gibidir.



$$Var_{Top} = \sum_{i=1}^k Var_i \quad (2.28)$$

VI. Toplam fark değerinin toplam varyansa bölünmesiyle birleştirilmiş odds oranının doğal logaritması, eşitlik (2.29) ile tahmin edilir.

$$\ln OR_{Peto} = \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k Var_i} \quad (2.29)$$

VII.  $\ln OR_{Peto}$ 'nin üstel değeri alınarak birleştirilmiş odds oranı

$OR_{Peto} = e^{\ln OR_{Peto}}$  ile tahmin edilir.

VIII. Odds oranının % 95 güven aralığı tahmini eşitlik (2.30)'deki gibidir (Petitti, 1994).

$$\%95 G.A = e^{\ln OR_{Peto} \pm 1,96 \sqrt{\sum_{i=1}^k Var_i}} \quad (2.30)$$

### 2.3.2.1.1.5.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem

Mantel-Haenszel ve Peto yöntemleri genellikle odds oranlarının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Risk farkı ve relatif risk ölçeklerinin birleştirilmesinde varyansa dayalı yöntemin kullanılmasının daha uygun olacağı ifade edilmiştir (Petitti, 1994).

Risk farkının ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki yol izlenir:

- I. Her bir çalışmanın risk farkı  $RD_i = P_{H_i} - P_{K_i}$ 'dir.
- II. Her çalışmaya verilecek olan ağırlıklar hesaplanarak, risk farkı eşitlik (2.33) ile tahmin edilir.

$$W_i = \frac{1}{Var_i} \quad (2.31)$$

$$Var_i = \frac{(g_i \times h_i)}{(e_i \times f_i \times n_i)} \quad (2.32)$$

$$RD_{GV} = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i \times RD_i)}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.33)$$

III. Risk farkı kestiriminin %95 güven aralığı,

$$Var_{GV} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.34)$$

olmak üzere,

$$\%95 G.A = RD_{GV} \pm 1,96 \sqrt{Var_{GV}} \quad (2.35)$$

şeklindedir.

Relatif risk için güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki yol izlenir:

- I. Hasta ve kontrol grubuna ilişkin olayların oranı logaritmik dönüşümünden sonra genel varyansa dayalı yöntem uygulanabilir. İlk önce her bir çalışmanın logaritmik relatif riskleri eşitlik (2.36)'daki gibi hesaplanır.

$$\ln RR_i = \ln \left( \frac{P_{Hi}}{P_{Ki}} \right) \quad (2.36)$$

- II. Logaritmik relatif risk ve varyansı eşitlik (2.37) ile tahmin edilir.

$$Var(\ln RR_i) = \frac{(1 - P_{Hi})}{(n_{Hi} \times P_{Hi})} + \frac{(1 - P_{Ki})}{(n_{Ki} \times P_{Ki})} \quad (2.37)$$

Burada,

$$\ln RR_{GV} = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i \times \ln RR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.38)$$

ve

$$W_i = \frac{1}{Var(\ln RR_i)} \quad (2.39)$$

şeklindedir.

- III. Logaritmik relatif riskin %95 güven aralığı

$$Var_{GV} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.40)$$

olmak üzere,

$$\%95 G.A = e^{\ln RR_{GV} \pm 1,96\sqrt{Var_{GV}}} \quad (2.41)$$

şeklindedir (Petitti, 1994).

#### 2.3.2.1.1.5.4. DerSimonian-Laird Yöntemi

DerSimonian Laird yöntemi (1986) rastgele etkili modele dayanmaktadır. Odds oranı eşitlik (2.42) ile hesaplanır.

$$\ln OR_{D\&L} = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i^* \times \ln OR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i^*} \quad (2.42)$$

Burada,

$OR_{D\&L}$ , DerSimonian-Laird birleştirilmiş odds oranını,

$W_i^*$ , i. çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörü ve  $OR_i$  ise, i. çalışmanın odds oranıdır. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyansı içeren  $W_i^*$  ağırlık faktörü,

$$W_i = \frac{1}{Var_i} \quad (2.43)$$

olmak üzere,

$$W_i^* = \frac{1}{\left[ D + \left( 1/W_i \right) \right]} \quad (2.44)$$

ile tahmin edilir. Buradaki  $i$ . çalışmanın varyansı ( $Var_i$ ), Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak tahmin edilir. Rastgele etki modeli hem çalışma içi hem de çalışmalar arası varyansı içerdiği için, çalışmalar arası varyans olan  $D$  değeri eşitlik (2.45)'deki gibi hesaplanır.

$$D = maks \left\{ 0, \frac{[Q - (S - 1)] \times \sum_{i=1}^k W_i}{\left[ \left( \sum_{i=1}^k W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^k W_i^2 \right]} \right\} \quad (2.45)$$

Buradaki  $S$ , toplam çalışma olup çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan ve  $(k-1)$  serbestlik dereceli  $\chi^2$  dağılımına sahip  $Q$  istatistiği,

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (\ln OR_i - \ln OR_{D\&L})^2 \quad (2.46)$$

eşitliği ile hesaplanır.  $D$  değerinin sıfırdan büyük bir değer çıkması, çalışmaların homojen olmadığını göstermektedir. Sabit etki modelinde bu etkinin de ağırlığa dâhil edilmesi gerekmektedir. Eğer  $D$ , sıfır ya da negatif değer alıyorsa birleştirilmiş odds oranı sabit etki modeliyle aynı sonucu verecektir. %95 güven aralığı,

$$Var_{GV}^* = \sum_{i=1}^k W_i^* \quad (2.47)$$

olmak üzere,

$$\%95 \text{ G. A} = e^{\ln OR_{D\&L} \pm 1,96 \sqrt{Var_{GV}^*}} \quad (2.48)$$

şeklinde ve daha geniş olacaktır (Petitti, 1994).

### 2.3.2.1.2. Sürekli Yapıda Kullanılan Özet İstatistikler

Sonuç değişkeni sürekli olduğunda meta analizi için kullanılan etki büyüklükleri farklı durumlar için elde edilebilir. Bu durumlar ortalamalar arası fark (Mean Difference, MD), standartlaştırılmış ortalamalar arası farklılıklar (Standardized Mean Difference, SMD) ve korelasyona dayalı etki büyüklüğü istatistiği olarak adlandırılmaktadır (Borenstein ve ark., 2009; Gliner, 2003; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

### 2.3.2.1.2.1. İki Değişken Arasındaki İlişkinin Derecesi

İki sürekli değişken arasındaki ilişki katsayısı (r) etki büyüklüğü istatistiği olarak kullanılmakta olup eşitlik (2.49)'daki gibi hesaplanmaktadır.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.49)$$

Korelasyon katsayısının varyansı ise,

$$Var_r = \frac{(1 - r^2)^2}{n - 1} \quad (2.50)$$

eşitliğiyle hesaplanmaktadır. Meta analizinde r ilişki katsayısı değeri doğrudan işleme alınmayıp Fisher'in Z değerine dönüştürüldükten sonra birleştirilir. Bu Z değeri ilişki katsayısının anlamlılık testi olan z değeriyle karıştırılmamalıdır. İlişki katsayısı değeri r, Z değerine eşitlik (2.51)'deki formülle dönüştürülür:

$$Z = 0,5 \ln \left( \frac{1 + r}{1 - r} \right) \quad (2.51)$$

Z değerinin varyansı;

$$Var_z = \frac{1}{(n - 3)} \quad (2.52)$$

şeklinde standart hatası ise,

$$SE_Z = \sqrt{Var_z} \quad (2.53)$$

şeklinde hesaplanır. Z değeri  $-\infty$  ile  $+\infty$  arasında değerler almaktadır. Z değerinin yorumu ilişki katsayısı r'nin yorumlanmasıyla aynıdır. Z değeri kullanıldığında, analizlerde Z değeri ile varyansı kullanılmaktadır. Bu değerlerden yararlanarak (2.54)'deki eşitlikle ilişki katsayısı r değeri tekrar elde edilebilir (Borenstein ve ark., 2009; Rosenberg ve ark., 2000).

$$r = \frac{e^{2Z} - 1}{e^{2Z} + 1} \quad (2.54)$$

### 2.3.2.1.2.2. İki Ortalama Arasındaki Farklılığın Derecesi

#### 2.3.2.1.2.2.1. Ortalamalar Arası Fark (MD)

Hasta ve kontrol gruplarına ait anakütle ortalamaları sırasıyla  $\mu_H$  ve  $\mu_K$ , varyansları ise  $\sigma_H^2$  ve  $\sigma_K^2$  ile gösterilmektedir. İki grup ortalaması arasındaki farklılık eşitlik (2.55) ile,

$$MD = d = \mu_H - \mu_K \quad (2.55)$$

iki grup ortalaması arasındaki farklılığın varyansı ise eşitlik (2.56) ile

$$Var(MD) = Var(d) = S_{pooled}^2 \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \quad (2.56)$$

elde edilir. Burada  $n_1$ , hasta grubundaki birey sayısı,  $n_2$  ise kontrol grubundaki birey sayısını göstermektedir.

$$S_{pooled} = \sqrt{\left( \frac{(n_1 - 1)S_H^2 + (n_2 - 1)S_K^2}{n_1 + n_2 - 2} \right)} \quad (2.57)$$

İki grup ortalaması arasındaki farklılığın varyansı bu tip bir durumda eşitlik (2.58)'deki gibi elde edilir:

$$Var(MD) = \sqrt{\left( \frac{(n_1 - 1)S_H^2 + (n_2 - 1)S_K^2}{n_1 + n_2 - 2} \right)} \cdot \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \quad (2.58)$$

Ortalamalar arası farka ait % 95 güven aralığı,

$$\%95 \text{ G. A.} = MD \pm 1,96\sqrt{Var(MD)} \quad (2.59)$$

şekilde hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009; Sutton ve ark., 2000).

### 2.3.2.1.2.2.2. Standartlaştırılmış Ortalamalar Arası Fark

#### 2.3.2.1.2.2.2.1. Cohen'in d İstatistiği

Cohen tarafından 1969 yılında d istatistiği ileri sürülmüştür. Meta analizi çalışmalarındaki etki büyüklüğü hesabı için sıklıkla kullanılan ölçümlerden biridir ve değişik hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu hesaplamalardan biri eşitlik (2.60)'daki gibidir.

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sigma_{pooled}} \quad (2.60)$$

Eşitlik (2.59)'da,  $\bar{X}_1$  ve  $\bar{X}_2$ , sırasıyla hasta ve kontrol grupları ait ortalamaları ve  $\sigma_{pooled}$  ise ortak standart sapma değerini göstermektedir. Bununla birlikte  $\sigma_{pooled}$  eşitlik (2.61)'deki gibi hesaplanır (Burada  $\sigma_{pooled}$ ,  $\sigma_{within}$  olarak,  $S_{pooled}$ ,  $\sqrt{MS_{within}}$  olarak ifade edilir):

$$\sigma_{pooled} = \sqrt{\left( \frac{n_1\sigma_1^2 + n_2\sigma_2^2}{n_1 + n_2} \right)} \quad (2.61)$$

$$\sigma_{pooled} = S_{pooled} \sqrt{\left( \frac{n_1 + n_2 - 2}{n_1 + n_2} \right)} \quad (2.62)$$

$$\sigma_{pooled} = \sqrt{\left(\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}\right)} \sqrt{\left(\frac{n_1 + n_2 - 2}{n_1 + n_2}\right)} \quad (2.63)$$

Bu durumda Cohen'in d istatistiği ise,

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\left(\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2}\right)}} \quad (2.64)$$

olarak ifade edilir (Fern ve ark., 2009; Furr, 2008; Gliner, 2003; Hartung ve ark., 2008; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

Cohen'in d istatistiğinin varyansı;

$$Var_d = \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} + \frac{d^2}{2 \cdot (n_1 + n_2 - 2)}\right) \cdot \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 - 2}\right) \quad (2.65)$$

ve % 95 güven aralığı ise,

$$\%95 \text{ G. A.} = \frac{w_i d_i}{w_i} \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \quad (2.66)$$

şeklinde hesaplanır. Eşitlik (2.66)'da yer alan  $w_i$ , ağırlığı ifade etmektedir ve eşitlik (2.67)'deki gibi hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009; Rosenberg ve ark., 2000).

$$w_i = \frac{2n_1 n_2 (n_1 + n_2)}{2(n_1 + n_2)^2 + n_1 n_2 d} \quad (2.67)$$

Cohen'in d istatistiği için literatürdeki farklı hesaplamalara bazı örnekler aşağıda ifade edilmiştir.

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\left(\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}\right)}} \quad (2.68)$$

$n_1 = n_2 = n$  olduğu durumda formül eşitlik (2.69)'daki gibi olur (Durlak, 2009; Gliner, 2003; Ledesma ve ark., 2009; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\left(\frac{S_1^2 + S_2^2}{2}\right)}} \quad (2.69)$$

d istatistiği, t testi ne ait sonuçlarla da hesaplanabilmektedir. t değeri ile her bir gruptaki denek sayıları biliniyorsa d istatistiği eşitlik (2.70)'daki gibi hesaplanabilir (Huedo-Medina ve ark., 2006; Ledesma ve ark., 2009).

$$d = t \sqrt{\left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}\right) \cdot \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 - 2}\right)} \quad (2.70)$$

### 2.3.2.1.2.2.2.2. Glass'ın Delta ( $\Delta$ ) İstatistiği

Gene V. Glass tarafından 1976 yılında geliştirilen ve Glass'ın deltası olarak bilinen bu yöntemde  $\Delta$  değeri, iki ortalama arasındaki fark değerinin yalnızca kontrol grubunun standart sapmasına bölünmesiyle bulunur.  $\Delta$  istatistiği,  $S_2$ , kontrol grubunun standart sapma değerini göstermek üzere eşitlik (2.71)'deki gibi ifade edilmektedir.

$$\Delta = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_2} \quad (2.71)$$

Eşitlik (2.71)', anakütle parametre değerinin bir tahmin edicisi olarak kullanılmak için eşitlik (2.72)'deki hale dönüştürülebilir:

$$\Delta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma_2} \quad (2.72)$$

Eşitlik (2.71)'daki hasta ve kontrol grubuna ait ölçümlerin ortalamaları sırasıyla  $\mu_1$  ve  $\mu_2$  ile kontrol grubunun anakütle standart sapması ise  $\sigma_2$  gösterilmiştir. (Friedrich ve ark., 2008; Gliner, 2003; Hartung ve ark., 2008; Ledesma ve ark., 2009; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

Glass'ın delta istatistiğinin varyansı,

$$Var_{\Delta} = \frac{(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2} + \frac{\Delta^2}{2(n_2 - 1)} \quad (2.73)$$

şeklinindedir. Eşitlik (2.73)'deki  $n_1$ , hasta grubundaki örneklem büyüklüğünü,  $n_2$  ise kontrol grubundaki örneklem büyüklüğünü ifade etmektedir. Bu istatistiğe ait % 95 güven aralığı ise,

$$\%95 \text{ G. A.} = \frac{w_i \Delta_i}{w_i} \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \quad (2.74)$$

şeklinde hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009; Rosenberg ve ark., 2000).

### 2.3.2.1.2.2.2.3. Hedges'in g İstatistiği

$\Delta$  istatistiği, gruplar arasındaki fark sadece kontrol grubunun standart sapmasına bölünerek elde edilmekteydi ancak gerçekte, ortalamalar arası fark her iki grubun varyans değerlerine bağlıdır. Bu durumu dikkate alan Larry Hedges 1982 yılında, her iki grubun değişkenliğine dayanan bir ölçüm için kontrol grubunun

standart sapmasını hasta grubundaki ile değiştirmeyi önermiş ve Hedges'in g istatistiği olarak bilinen denklemi eşitlik (2.75)'deki gibi sunmuştur (Gliner, 2003; Ledesma ve ark., 2009; Rosenberg ve ark., 2000; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

$$g = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{pooled}} \quad (2.75)$$

Buradaki  $S_{pooled}$  değeri,

$$S_{pooled} = \sqrt{\left(\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}\right)} \quad (2.76)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Dolayısıyla, eşitlik (2.76) yardımıyla Hedges'in g istatistiği formülü,

$$g = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\left(\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{(n_1 + n_2)}\right)}} \quad (2.77)$$

şekline dönüşür. Dikkat edilecek olursa aslında bu formülün Cohen'in d istatistiğiyle aynı olduğu görülebilir. Hedges'in g istatistiğinin varyansı,

$$Var_g = \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} + \frac{g^2}{2 \cdot (n_1 + n_2 - 2)}\right) \quad (2.78)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (Rosenberg ve ark., 2000). Hedges'in g istatistiğinin anakütle parametresinin tahmin edicisi ise G ile gösterilir eşitlik (2.79)'daki gibi hesaplanır.

$$G = \frac{\mu_H - \mu_K}{\sigma} \quad (2.79)$$

Hedges'in g istatistiği her iki gruba ait örneklem varyanslarının birbirinden farklı olmasından etkilenmemekte olup, sadece örnek büyüklükleri küçük olduğunda gerçek değerinin üstünde bir değer olma yanlılığına sahip olma eğilimi göstermektedir. Yanlılığı gidermek için bir düzeltme terimi olarak Hedges ve Olkin (1985) tarafından küçük örnek genişliklerini hesaba katan ( $n < 10$ , hatta  $n = 5$  olacak kadar küçük olduğunda bile, bazı kaynaklarda da  $n < 20$ ) ve  $g^*$  olarak ifade edilen (bazı kaynaklarda Hedges'in d istatistiği olarak da ifade edilmektedir) bir yöntem geliştirmişlerdir (Borenstein ve ark., 2009; Durlak, 2009; Hartung ve ark., 2008; Huedo-Medina ve ark., 2006; Ledesma ve ark., 2009; Rosenberg ve ark., 2000).



$$g^* = g \left( 1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2 - 2) - 1} \right) = g \left( 1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2) - 9} \right) \quad (2.80)$$

Bu istatistiğe ait varyans,

$$Var_d = Var_{g^*} = \left( \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} + \frac{(g^*)^2}{2 \cdot (n_1 + n_2)} \right) \quad (2.81)$$

% 95 güven aralığı,

$$\%95 \text{ G. A.} = \frac{w_i g_i^*}{w_i} \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \quad (2.82)$$

eşitlikteki  $w_i$  değeri ise,

$$w_i = \frac{2n_1 n_2 (n_1 + n_2)}{2(n_1 + n_2)^2 + n_1 n_2 (g^*)^2} \quad (2.83)$$

şeklinde hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009).

#### 2.3.2.1.2.2.2.4. Yanıt Oranı Yöntemi (Response Ratio, Ratio of Means Method, RoM)

Bu yöntem ise, standardize edilmiş ortalamalar arası farkın etki büyüklüğü olarak açıklanan Cohen'in  $d$ , Glass'ın delta ve Hedges'in  $g$  istatistiği yöntemlerine alternatif olarak 1999 yılında Hedges ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. Yöntem, iki grubun ortalamalarının farkları yerine hasta grubunun sonuç değişkeninin ortalamasının kontrol grubununkine oranlanmasıyla hesaplanır. Bu yöntemde meta analizine dahil edilen her bir çalışmaya ait yanıt oranı değeri hesaplanır ve hesaplanan değerlerin logaritması alınır. Bu etki büyüklüğü,  $\bar{x}_1$  hasta grubunun ve  $\bar{x}_2$  kontrol grubunun ortalaması olmak üzere, eşitlik (2.84) ve (2.85)'deki gibi hesaplanmaktadır (Borenstein ve ark., 2009; Friedrich ve ark., 2008; Rosenberg ve ark., 2000).

$$RoM = \frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2} \quad (2.84)$$

$$\ln(RoM) = \ln\left(\frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2}\right) = \ln(\bar{x}_1) - \ln(\bar{x}_2) \quad (2.85)$$

Yanıt oranının varyansı,

$$Var(\ln(RoM)) = Var\left(\ln\left(\frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2}\right)\right) = Var[\ln(\bar{x}_1) - \ln(\bar{x}_2)] \quad (2.86)$$

gruplar bağımsız olduğunda,

$$Var(\ln(RoM)) = Var\left(\ln\left(\frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2}\right)\right) = Var[\ln(\bar{x}_1)] + Var[\ln(\bar{x}_2)] \quad (2.87)$$

ve % 95 güven aralığı ise,

$$\%95 G. A. = \exp(\ln(RoM) \pm 1,96\sqrt{Var(\ln(RoM))}) \quad (2.88)$$

aşağıdaki şekilde hesaplanır (Friedrich ve ark., 2008).

Bahsedilen yöntemlerdeki etki büyüklüğü değerlerinin tümü  $-\infty$  ile  $+\infty$  arasında değer almaktadır. Etki büyüklüğünün negatif bir değer alması kontrol grubunun hasta grubuna göre daha etkili olduğunu, 0 değerini alması, hasta ve kontrol grubu arasında etki bakımından farklılığın olmadığını, pozitif bir değer alması ise hasta grubunun kontrol grubundan daha etkili olduğu anlamına gelmektedir (Rosenberg ve ark., 2000).

#### **2.3.2.1.2.2.5. Ortak Dilde Etki Büyüklüğü İstatistiği (Common Language Effect Size, CLES)**

McGraw ve Wong tarafından 1992 yılında geliştirilmiş olan başka bir yöntem ise ortak dilde etki büyüklüğü istatistiğidir (McGraw ve Wong, 1992).

Diğerlerine göre daha kolay yorumlanan bu yöntem, farklılığın büyüklüğünü olasılık olarak vermektedir. Başka bir ifadeyle CLES istatistiği hasta grubundan rasgele olarak alınmış bir birime ait skoru, kontrol grubundan rasgele alınmış bir birime ait skordan daha büyük olacağını bildiren bir olasılık tahminidir. Z skoru eşitlik (2.89)'daki gibi hesaplanmaktadır (Ledesma ve ark., 2009; McGraw ve Wong, 1992).

$$Z = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{(S_1^2 - S_2^2)}} \quad (2.89)$$

Standart normal dağılım tablosundaki olasılık değeri bulunan z değeri yüzde (%) ile ifade edildiğinden kolay yorumlanmaktadır. Hasta grubundan rasgele seçilmiş bir birim, kontrol grubundan rasgele çekilmiş birimin skorundan % olarak kaç kat daha büyük değerlendirilmektedir. Etki büyüklüğünün bir olasılık olarak elde edilen bu dönüşümü, diğer etki büyüklüklerine de kolaylıkla dönüştürülebilir. Standartlaştırılmış etki büyüklüğü değeri  $\sqrt{2}$ 'ye bölünerek de bir Z değeri elde edilir (Ledesma ve ark., 2009; McGraw ve Wong, 1992).

### 2.3.2.1.3. Etki Büyüklükleri Arasındaki Dönüşümler

Sadece bir çalışma için etki büyüklüğünün değerinin hesaplanmasında önemli olan iki husustan ilki, etki büyüklüğü değerlerinin, diğer etki büyüklüğü değerlerine dönüştürülebilmesidir (Gliner, 2003; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

Cohen'in  $d$  istatistiğinin Hedges'in  $g$  istatistiğine dönüştürülmesi ( $df$  serbestlik derecesini göstermek üzere),

$$g = d \sqrt{\left(\frac{df}{n_1 + n_2}\right)} \quad (2.90)$$

Cohen'in  $d$  istatistiğinin  $r$ 'ye dönüştürülmesi,

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + \frac{(n_1 + n_2)^2}{n_1 n_2}}} \quad (2.91)$$

$n_1 = n_2$  ise,

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + 4}} \quad (2.92)$$

Hedges'in  $g$  istatistiğinin Cohen'in  $d$  istatistiğine dönüştürülmesi,

$$d = \frac{g}{\sqrt{df_{hata}}} = g \sqrt{\left(\frac{n_1 + n_2}{df}\right)} \quad (2.93)$$

Hedges'in  $g$  istatistiğinin  $r$ 'ye dönüştürülmesi,

$$r = \sqrt{\frac{g^2 n_1 n_2}{g^2 n_1 n_2 + (n_1 + n_2) df}} \quad (2.94)$$

Glass  $\Delta$  istatistiğinin Cohen'in  $d$  istatistiğine dönüştürülmesi,

$$d = \frac{\Delta}{\sqrt{df_{hata}}} \quad (2.95)$$

Glass  $\Delta$  istatistiğinin  $r$ 'ye dönüştürülmesi,

$$r = \sqrt{\frac{\Delta^2 n_1 n_2}{\Delta^2 n_1 n_2 + (n_1 + n_2) df}} \quad (2.96)$$

$r$ 'nin Hedges'in  $g$  istatistiğine dönüştürülmesi

$$g = \frac{r}{\sqrt{(1 - r^2)}} \sqrt{\frac{df(n_1 + n_2)}{n_1 n_2}} \quad (2.97)$$

r'nin Cohen'in d istatistiğine dönüştürülmesi,

$$d = \frac{2r}{\sqrt{(1-r^2)}} \quad (2.98)$$

şeklinde yapılmaktadır (Gliner, 2003).

Sürekli veri tipinde kullanılan etki büyüklükleri ile ikili değer alan veri tipinde kullanılan etki büyüklükleri arasında da dönüşümler yapılabilmektedir (Borenstein ve ark., 2009). OR'den standartlaştırılmış ortalamalar arası farka dönüştürme;

$$\log(OR) = d \frac{\pi}{\sqrt{3}} \quad (2.99)$$

şeklinde yapılmaktadır. Eşitlik (2.99)'daki  $\pi$  değeri 3.14159 olan matematiksel sabit değeridir.  $\log(OR)$ 'ye ait varyans ise,

$$Var_{\log(OR)} = Var_d \frac{\pi^2}{3} \quad (2.100)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

Standartlaştırılmış ortalamalar arasındaki fark istatistiğinin  $\log(OR)$ 'ye dönüştürülmesi,

$$d = \log(OR) \frac{\sqrt{3}}{\pi} \quad (2.101)$$

ve d'ye ait varyans değeri ise,

$$Var_d = Var_{\log(OR)} \frac{3}{\pi^2} \quad (2.102)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

#### **2.3.2.1.4. Anlamlılık Testinden Yararlanarak Etki Büyüklüklerinin Hesaplanması**

Sadece bir çalışma için etki büyüklüğünün değerinin hesaplanmasında önemli olan diğer nokta ise, etki büyüklüğü değerlerinin, değişkene ait ortalama ve standart sapma değeri bilinmediğinde anlamlılık testlerine ait test istatistiğinden hesaplanabilmesidir. İki grup karşılaştırıldığında, tanımlayıcı değerleri verilmeyip sadece t testinin sonuçları verilir ise etki büyüklüğü değeri t değerinden aşağıdaki gibi bulunabilir (Gliner, 2003; Rosenthal ve DiMatteo, 2001).

Cohen'in d istatistiğine dönüştürme yöntemi,

$$d = t \frac{(n_1 + n_2)}{\sqrt{n_1 n_2} \sqrt{df}} \quad (2.103)$$

$n_1 = n_2$  ise,

$$d = \frac{2t}{\sqrt{df}} \quad (2.104)$$

Hedges'in g istatistiğine dönüştürme yöntemi,

$$g = t \sqrt{\frac{(n_1 + n_2)}{n_1 n_2}} \quad (2.105)$$

$n_1 = n_2$  ise,

$$g = \frac{2t}{\sqrt{n_1 + n_2}} \quad (2.106)$$

r istatistiğine dönüştürme yöntemi,

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}} \quad (2.107)$$

şeklinde yapılmaktadır (Cooper ve Hedges, 1994; Fern ve Monroe, 2009; Furr, 2008; Rosenberg ve ark., 2000).

### 2.3.2.2. Çalışmaların Birleştirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Model Seçimi

Meta analizinde istatistiksel model seçimi önem arz etmekte olup, sabit etki modeli (fixed effect model) ya da rasgele etki modelinden (random effects model) birisinin seçilmesiyle analizler uygulanmaktadır. Model seçiminde gözlenen etki ve gerçek etki büyüklüğü kavramlarının açıklanması gereklidir. Bir çalışmaya ait gerçek etki büyüklüğü, anakütlenin etki büyüklüğüdür. Örneklem büyüklüğü arttıkça gözlenen etki büyüklüğü ile gerçek etki büyüklüğü arasındaki fark azalacaktır. (Borenstein ve ark., 2009).

#### 2.3.2.2.1. Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)

Meta analizine alınan her bir çalışmanın tamamen ortak bir etki büyüklüğüne sahip olması varsayımına dayanmaktadır. Yani, etki büyüklüğünü etkileyen bütün faktörler meta analizine alınan tüm çalışmalarda aynı olduğu varsayıldığı için gerçek etki büyüklüğünün tüm çalışmalarda sabit olduğu kabul edilmektedir. Gerçek etki büyüklüğü  $\theta$  ile gösterilir ve tüm çalışmalardaki gerçek etki büyüklüklerinin ortalamasına eşittir (Borenstein ve ark., 2009).

Her bir çalışmaya ait gözlenen etki büyüklükleri, rasgele hatadan dolayı çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekte iken, tüm çalışmalarda gerçek etki büyüklükleri aynıdır. Her bir çalışmadaki örneklem büyüklüğü çok büyüyerek

anakütle değerine ulaşırsa, bu durumda örnekleme hatası “0” olacak ve her bir çalışmaya ait gözlenen ve gerçek etki büyüklükleri birbirine eşit olacaktır (Bland, 2006; Borenstein ve ark., 2009; Bouzas ve ark., 2001).

Genel olarak, her bir çalışmaya ait gözlenen etki büyüklüğü ( $Y_i$ ), her bir çalışmaya ait gerçek etki büyüklüğü (anakütlenin ortalaması) ile çalışmanın örnekleme hatasının toplamıdır. Buna ait formül eşitlik (2.108)'de verilmiştir (Borenstein ve ark., 2009).

$$Y_i = \mu + \varepsilon_i \quad (2.108)$$

Rasgele hataya sahip herhangi bir çalışmada hatanın örnekleme dağılımı tahmin edilmeye çalışılır (Borenstein ve ark., 2009).

Meta analizinde gözlenen etki büyüklükleriyle anakütlenin etki büyüklüğü tahmin edilmeye çalışılır. Anakütle etki büyüklüğünün gerçek değerini tahmin etmek için eşitlik (2.109)'da sunulan ağırlıklı ortalama (M) hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009).

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k w_i Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.109)$$

Burada ( $Y_i$ ), i. çalışmadaki gözlenen etki büyüklüğü değeridir (örneğin, tedavi etkisinin) ve  $N(\theta, v_i)$  ile normal dağılmaktadır. k, meta analizine alınan çalışma sayısı,  $w_i$  ise her bir çalışmanın ağırlığını göstermektedir. Her bir çalışmanın ağırlığı, o çalışmaya ait varyansın (çalışma içi varyans) tersi olarak ifade edilmekte olup,  $w_i = \frac{1}{w_{Y_i}}$  şeklinde hesaplanır. (Borenstein ve ark., 2009).

$$v_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.110)$$

$$SE_M = \sqrt{v_M} \quad (2.111)$$

ve % 95 Güven aralığı ise,

$$\%95 \text{ G. A.} = M \pm 1,96 SE_M \quad (2.112)$$

olarak ifade edilmektedir.

Bu bilgiler ışığında, sabit etki modelinde, etki büyüklükleri ve bunlara ait % 95 güven aralıkları aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

OR ve % 95 güven aralığı,

$$OR = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^k w_i \ln(OR)}{\sum_{i=1}^k w_i}\right) \quad (2.113)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( OR \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \right) \quad (2.114)$$

şeklinde, RR ve % 95 güven aralığı,

$$RR = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k w_i \ln(RR)}{\sum_{i=1}^k w_i} \right) \quad (2.115)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( RR \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \right) \quad (2.116)$$

şeklinde, RD ve % 95 güven aralığı,

$$RD = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k w_i RD}{\sum_{i=1}^k w_i} \right) \quad (2.117)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( RD \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \right) \quad (2.118)$$

şeklinde ve NNT ve % 95 güven aralığı ise,

$$NNT = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k w_i NNT}{\sum_{i=1}^k w_i} \right) \quad (2.119)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( NNT \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \right) \quad (2.120)$$

şeklinde hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009).

### 2.3.2.2.2. Rasgele Etki Modeli (Random Effect Model)

Meta analizinde karar verilirken, analize alınan çalışmaların etki büyüklüklerinin benzer olduğu varsayılırken gerçek etki büyüklüğü bütün çalışmalarda tamamen benzer olmamaktadır (Borenstein ve ark., 2009).

Meta analizinde rasgele etki modelinin kullanıldığında gözlenen ( $Y_i$ ) ve gerçek etki büyüklüğü normal dağılım göstermektedir ( $N(\theta_i, \sigma^2)$ , buradaki ( $\theta_i$ )'de  $N(\mu, \tau^2)$  ile normal dağılım göstermektedir) (Borenstein ve ark., 2009).

Rasgele etki modelinde her bir çalışma için gözlenen etki büyüklüğü ( $Y_i$ ), gerçek etki büyüklüğü ( $\theta_i$ ) ve anakütle ortalaması ( $\mu$ ) arasındaki değişim ( $(\theta - \mu) = \xi_i$ ) ile çalışmanın gerçek ve gözlenen etki büyüklüğü arasındaki değişimin ( $(Y_i - \theta) = \varepsilon_i$ ) toplamı olarak verilmekte olup eşitlik (2.121)'deki gibi verilir (Borenstein ve ark., 2009).

$$Y_i = \mu + \xi_i + \varepsilon_i \quad (2.121)$$

Her bir çalışmaya ait gözlenen etki büyüklüğünün anakütle ortalamasından uzaklığı çalışmalar arasındaki gerçek etki büyüklüğünün standart sapmasından kaynaklanmaktadır. Standart sapma değeri, çalışmalar arası değişkenlikle ilgili hataya ait standart sapma değeridir ve  $\tau$  ile gösterilir. Her bir çalışma için gerçek etki büyüklüğü biliniyor ve varyansı hesaplanabiliyorsa, hesaplanan bu varyans çalışmalar arası varyansı ( $\tau^2$ ) göstermektedir (Borenstein ve ark., 2009).

Her iki etki modelinde de her bir çalışma varyansın tersi ile ağırlıklandırılırken rasgele etki modelindeki çalışmanın varyansının, çalışma içi varyans ile çalışmalar arası varyansın ( $\tau^2$ ) toplamına eşit olması sabit etki modelinin rasgele etki modelinden farkı olarak öne çıkmaktadır. Rasgele etki modelinde, her bir çalışmanın ağırlığı sabit etki modelindeki ile aynı olmakla birlikte sadece gösterimde “\*” ile vurgulanmaktadır (Borenstein ve ark., 2009).

$$w_i^* = \frac{1}{v_{Y_i}^*} \quad (2.122)$$

Burada ( $v_{Y_i}^*$ ), i. çalışmanın çalışma içi varyans ile çalışmalar arası varyans tahmininin toplamıyla elde edilir.

$$v_{Y_i}^* = v_{Y_i} + \tau^2 \quad (2.123)$$

Ağırlıklı ortalama ( $M^*$ ) ise eşitlik (2.124) ile hesaplanır.

$$M^* = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (2.124)$$

$$v_{M^*} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (2.125)$$

$$SE_{M^*} = \sqrt{v_{M^*}} \quad (2.126)$$

ve % 95 Güven aralığı ise,

$$\%95 \text{ G. A.} = M^* \pm 1,96 SE_{M^*} \quad (2.127)$$

olarak ifade edilmektedir (Borenstein ve ark., 2009).

Bu bilgiler ışığında, rasgele etki modelinde, etki büyüklükleri ve bunlara ait %95 güven aralıkları aşağıdaki ifade edildiği gibi gösterilmiştir.

OR ve % 95 güven aralığı,

$$OR = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \ln(OR)}{\sum_{i=1}^k w_i^*}\right) \quad (2.128)$$



$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( OR \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i^*}} \right) \quad (2.129)$$

şeklinde, RR ve % 95 güven aralığı,

$$RR = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \ln(RR)}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \right) \quad (2.130)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( RR \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i^*}} \right) \quad (2.131)$$

şeklinde, RD ve % 95 güven aralığı,

$$RD = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* RD}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \right) \quad (2.132)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( RD \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i^*}} \right) \quad (2.133)$$

şeklinde ve NNT ve % 95 güven aralığı ise,

$$NNT = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* NNT}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \right) \quad (2.134)$$

$$\%95 \text{ G. A.} = \exp \left( NNT \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{w_i^*}} \right) \quad (2.135)$$

şeklinde hesaplanır (Borenstein ve ark., 2009).

### 2.3.2.2.3. Sabit Etki Modeli ile Rasgele Etki Modelinin Karşılaştırılması

Sabit etki modelinde, gerçek etki büyüklüğünün analizine alınan tüm çalışmalarda aynı olduğu varsayılır ve tanımlayıcı istatistikleri bu ortak etki büyüklüğünün bir tahminidir. Örnekleme hatası, etki büyüklüklerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesinin tek nedenidir. Farklı çalışmalar ağırlıklandırılırken, örneklem büyüklüğü büyük olan çalışmalarda aynı etki büyüklüğü hakkında daha fazla bilgi sahibi olduğumuzdan dolayı örneklem büyüklüğü küçük olan çalışmalarda çok fazla bilgi kaybı oluşmaktadır. Rasgele etki modelinde gerçek etki büyüklüğünün meta analizine alınacak her bir çalışmada aynı olmadığı varsayılır. Etki büyüklüğünü tahmin etmek yerine bunların dağılımlarının ortalamasını tahmin etmek rasgele etki modelinin amacıdır. Dolayısıyla, tanımlayıcı istatistikler bu etkilerin ortalamasının bir tahminidir (Borenstein ve ark., 2009).

Sabit etki modeli altında meta analizine dahil olan çalışmalarda örneklem büyüklüğü çok büyük olan çalışmalar varsa, toplam etki büyüklüğü örneklem büyüklüğü büyük olan çalışmanın yönünde olur ve sınırları onlara yakındır. Rasgele etki modeli altında ise etki büyüklüğünün yönü örneklem büyüklüğü büyük olan çalışma yerine örneklem büyüklüğü küçük olan çalışmalar tarafındadır (Borenstein ve ark., 2009).

Sonuç olarak, sabit etki modeli ile elde edilen ağırlıklardansa rasgele etki modeli ile elde edilen ağırlıklar daha uygundur. (Borenstein ve ark., 2009).

Sabit etki modelinde varyans, çalışma içi varyans olarak değerlendirilirken, rasgele etki modelinde çalışma içi ve çalışmalar arası varyansın toplamı olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle sabit etki modeli rasgele etki modeline göre daha dar güven aralığına sahiptir (Borenstein ve ark., 2009).

Sabit etki modeli, meta analizine alınan tüm çalışmaların gerçek etki büyüklüklerinin aynı olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Ayrıca, çalışmanın amacı, tanımlanmış bir anakütle için ortak bir etki büyüklüğü hesaplamak ve diğer anakütleler için bir genelleme yapmamak olduğunda da sabit etki modeli tercih edilmelidir (Borenstein ve ark., 2009).

Meta analizinde homojenlik testi sonucunda homojen çalışmalar için sabit etki modeli, heterojen çalışmalar için ise rasgele etki modeli kullanılmaktadır (Borenstein ve ark., 2009).

#### **2.3.2.3. Ağırlık**

Genellikle, meta analizine alınan her bir çalışma, farklı örneklem büyüklüklerinde olmaktadır. Çok büyük örneklem büyüklüklerindeki çalışmaların tahminlerinin, daha küçük örneklem büyüklüklerindeki çalışmaların tahminlerinden daha iyi olma olasılığı yüksektir. Analize alınan çalışmalardaki toplam birey sayısı, meta analizine esas alınan tüm çalışmalardaki toplam birey sayısına oranlanmasıyla her bir çalışmanın meta analizindeki ağırlığı elde edilir (Gliner, 2003).

#### **2.3.2.4. Meta Analizinde Heterojenlik**

Heterojenlik meta analizine alınan çalışmalar arasındaki değişkenlik gösterirken homojenlik analizi ise, etki büyüklüklerinin bir çalışmadan diğerine nasıl değiştiğini gösteren istatistiksel bir yöntemdir. Etki büyüklüğünün varyans değeri ile örneklemin beklenen hatasının farklılık gösterip göstermediği homojenlik testi

yapılarak incelenir. Meta analizinde farklı çalışmaların etki büyüklüklerinin nokta tahminlerinin farklılık göstermesi beklenmektedir. Burada dikkat edilecek husus, etki büyüklüğüne ait nokta tahminlerinin farklı olması ya da olmaması değil, farklılığın makul bir şekilde göz ardı edilip edilmeyeceğidir. Meta analizinden sonra birleştirilen sonuçların heterojenlik durumunu belirlemek için istatistiksel testler ve grafiksel gösterimler değerlendirilmelidir (Lipsey ve Wilson, 2001). Daha sonra ise uygun istatistiksel model seçilerek meta analizi gerçekleştirilir.

Çalışma sonuçlarının güven aralıkları ile sunulması birleştirilen etki büyüklüğü değerinin homojen olup olmadığını görebilmemizi biraz daha kolaylaştıracaktır. Bize sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını ve her bir tahminin ne kadar doğru olduğunu güven aralıkları göstermektedir. Bütün çalışmalar gerçekte benzer bir değeri tahmin ediyorsa birleştirilmiş sonuçların dağılım aralığı daha dar olacaktır. Büyük örneklem için güven aralıkları daha dar olmakla birlikte örneklem büyüklüğü azaldıkça güven aralıkları da artacaktır (Abramson, 1994).

Meta analizinde çalışma içi değişkenlik (örneklem hatası) ve çalışmalar arasındaki değişkenlik olmak üzere iki heterojenlik kaynağı vardır. Meta analizine alınan her bir çalışmanın değişik örneklemelerden oluşması örneklem hatasının daima var olmasını sağlamaktadır. Tek bir çalışma ile tahmin edilen anakütle etki büyüklükleri arasında dikkate değer düzeyde bir heterojenlik olduğundaysa çalışmalar arasındaki değişkenlik çok açık bir şekilde görülebilmektedir (Huedo-Medina ve ark., 2006).

Heterojenlik, çalışmalar arası varyans anlamlı derecede arttığında ortaya çıkar ve çalışmalarda bireysel olarak yapılan analizlerde etki büyüklüğünün farklı olması ile çalışmalar arasında kullanılan yöntem farklılığı buna neden olmaktadır. Heterojenlik nedeniyle artan varyans değeri, heterojenlik testi ve heterojenlik ölçümleri ile doğrudan ilişkilidir (Mittlböck ve Heinzl, 2006; Sutton ve ark., 2000).

#### **2.3.2.4.1. Cochran'ın Q İstatistiği ile Heterojenlik Testi**

Cochran tarafından 1954 yılında önerilen ve çalışmalar arasındaki gerçek heterojenliğin olup olmadığını değerlendirmede kullanılan en basit ve çok yaygın olan yaklaşım (k-1) serbestlik dereceli  $\chi^2$  dağılımına sahip Q istatistiği olarak bilinen

Ki-kare heterojenlik testidir. Literatürde standart  $\chi^2$  testi olarak da adlandırılmaktadır (Cochran, 1954).

$H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta$  (tüm çalışmaların etki büyüklükleri eşittir) ya da  $H_0: \sigma_{\zeta.A.}^2 = 0$  (çalışmalar arası varyanslar eşittir) şeklinde kurulan yokluk hipotezi, “en az bir etki büyüklüğü farklıdır” veya “en az bir varyans farklılık göstermektedir” şeklinde olan hipotezlere karşı sınıranır.  $Q$  test istatistiği eşitlik (2.136)’daki gibi ifade edilir.

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (Y_i - M)^2 \quad (2.136)$$

Burada  $M$  gözlenen etki büyüklüklerinin ağırlıklı ortalamasıdır ve eşitlik (2.136)’de yerine konulduğunda,

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i \left( Y_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \right)^2 \quad (2.137)$$

ve buradan da,

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.138)$$

elde edilir. Test  $\chi_{k-1}^2$  dağılımına göre  $Q$  değerinin karşılaştırılmasıyla yapılır (Hardy ve Thompson, 1998; Rucker, 2008; Xu ve ark., 2008).  $Q$  test istatistiğinin beklenen değeri,

$$E[Q] = \sigma_{\zeta.A.}^2 \left( \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \right) + (k - 1) \quad (2.139)$$

şeklinde hesaplanır.  $Q$  eşitliği ile çalışmalar arası varyans ( $\sigma_{\zeta.A.}^2$ ) için ya aralık tahminiyle ya da maksimum likelihood tahmini yöntemiyle,

$$\hat{\sigma}_{\zeta.A.}^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\left( \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \right)} \quad (2.140)$$

elde edilir (Hardy ve Thompson, 1998; Mittlböck ve Heinzl, 2006).

Eğer  $Q < (k - 1)$  ise  $\hat{\sigma}_{\zeta.A.}^2$  negatif bir değer alır. Bu durumla karşılaşıldığında  $\hat{\sigma}_{\zeta.A.}^2$  değeri  $\max(0, \hat{\sigma}_{\zeta.A.}^2)$  şeklinde kullanılır. Böylece, sabit etki modelinin etki

büyükliğünün ağırlığındaki  $(\frac{1}{V_F})$  rasgele etki modelinin etki büyüklüğünün ağırlığından  $(\frac{1}{V_R})$ , daha küçük olmayacaktır (Mittlböck ve Heinzl, 2006).

İki farklı tahminle çalışma içi varyansın tahmini elde edilmektedir. Tahminlerin ilki, Takkouche ve arkadaşları (1999) tarafından ifade edilmiş ve eşitlik (2.141)'de verilmiştir.

$$\hat{\sigma}_{\zeta.i.1}^2 = kv_F = \frac{k}{(\sum_{i=1}^k w_i)} \quad (2.141)$$

İkinci tahmin ise,

$$\hat{\sigma}_{\zeta.i.2}^2 = \frac{(k-1) \sum_{i=1}^k w_i}{(\sum_{i=1}^k w_i)^2 - \sum_{i=1}^k w_i^2} \quad (2.142)$$

şeklinde verilmektedir. Çalışma içi varyans tahminine  $(\sigma_{\zeta.i.2}^2)$ , dayalı  $Q$  test istatistiğinin beklenen değeri ise aşağıdaki gibi hesaplanır (Mittlböck ve Heinzl, 2006).

$$E[Q] = (k-1) \left( \left( \frac{\sigma_{\zeta.A.}^2}{\sigma_{\zeta.i.2}^2} \right) + 1 \right) \quad (2.143)$$

$(\sigma_{\zeta.i.2}^2)$  değeri, hem heterojenlik testinin gücü hem de  $E[Q]$  ile doğrudan ilişkilidir. Diğer bir ifadeyle,  $(\sigma_{\zeta.i.2}^2)$ 'nin kullanımı heterojenlik etkisini daha iyi göstermektedir. Dolayısıyla,  $(\sigma_{\zeta.i.2}^2)$ , heterojenlik testinin gücü üzerine çalışma içi varyansın etkisini değerlendirmek için  $(\sigma_{\zeta.i.1}^2)$ 'e göre daha çok kullanılır. Eğer  $w_1 = w_2 = \dots = w_k$  ise  $\sigma_{\zeta.i.1}^2 = \sigma_{\zeta.i.2}^2$  olduğuna dikkat etmek gerekir (Mittlböck ve Heinzl, 2006).

Meta analizine alınan çalışma sayısı az ise ( $k < 20$ ) Cochran Q testinin gücü düşük, fazla ise testin gücü yüksek olmaktadır (Baujat ve ark., 2002). Ayrıca, çalışma sayısı arttıkça Q değeri de artmaktadır. Analize çok sayıda çalışma alınmışsa, meta analizinde anlamsız olacak küçük miktardaki heterojenlik istatistiksel olarak anlamlı bulunabilir. Bu durumda heterojenlik olup olmadığına karar vermek zorlaşacaktır. Bu yüzden Q test istatistiğini, tek başına heterojenlik ölçüsü gibi kullanılmak yerine heterojenlik ölçüsü değerleri de hesaplanmalıdır. (Huedo-Medina ve ark., 2006; Mittlböck ve Heinzl, 2006; Rucker ve ark., 2008; Virgili ve ark., 2009).

Cochran Q testi ve heterojenlik ölçümlerinin meta analizine alınan çalışma sayısından ve örneklem büyüklüğünden etkilenmeleri araştırılmıştır. Bununla birlikte literatürde Cochran Q istatistiğinin anlamlılık seviyesi için 0,05 yerine 0,10 alınması önerilmektedir (Petitti, 2001).

#### 2.3.2.4.2. Heterojenlik Ölçümleri

Heterojenlik durumu mevcut olduğunda heterojenliğin miktarının belirlenmesi için literatürde bazı heterojenlik ölçümleri yer almaktadır. Bu ölçümlerden en çok kullanılan,  $H^2$ ,  $R^2$ ,  $\tau^2$  ve  $I^2$  istatistikleridir. Bu istatistiklerden  $H^2$  ve  $R^2$  istatistiklerinin karekökü alınarak  $H$  ve  $R$  değerleri kullanılır (Mittlböck ve Heinzl, 2006; Rücker ve ark., 2008).

##### 2.3.2.4.2.1. H istatistiği

Birge'nin oranı olarak da adlandırılan  $H$  istatistiği, 2002'de Higgins ve Thompson tarafından ortaya atılmıştır. Cochran'ın Q istatistiği yardımıyla aşağıdaki gibi verilmektedir (Higgins ve Thompson, 2002).

$$H^2 = \begin{cases} \frac{Q}{(k-1)}, & Q > df \\ 1, & Q \leq df \end{cases} \quad (2.144)$$

$H^2$  değeri 1 ile  $\infty$  arasındadır ve H değerinin 1 olduğunda homojenliğin mükemmel olduğu söylenmektedir. H değeri, çalışma sayısı ile sistematik olarak bir artış göstermektedir. H istatistiğinin beklenen değeri ve % 95 güven aralığı sırasıyla eşitlik (2.145) ve (2.146)'deki gibi verilmiştir (Huedo-Medina ve ark., 2006; Mittlböck ve Heinzl, 2006; Rücker ve ark., 2008).

$$E[H^2] = \frac{E[Q]}{(k-1)} = \left( \left( \frac{\sigma_{\zeta.A.}^2}{\sigma_{\zeta.i.2}^2} \right) + 1 \right) = \left( \frac{\sigma_{\zeta.A.}^2 + \sigma_{\zeta.i.2}^2}{\sigma_{\zeta.i.2}^2} \right) \quad (2.145)$$

$$\exp[\ln(H) \pm 1,96 SE(\ln(H))] \quad (2.146)$$

Eşitlik (2.146)'daki  $SE(\ln(H))$ , Q istatistiğinin çalışma sayısından büyük ya da küçük olma durumuna göre farklı şekilde hesaplanmaktadır. Eğer,  $Q > k$  olduğu durumda,

$$SE(\ln(H)) = \frac{1}{2} \left( \frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{2k-3}} \right) \quad (2.147)$$

şeklinde,  $Q \leq k$  olduğu durumda,

$$SE(\ln(H)) = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)} \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2}\right)} \quad (2.148)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (Huedo-Medina ve ark., 2006; Higgins ve Thompson, 2002).  $H$  istatistiğinin değeri çalışma sayısı küçük olduğu durumlarda ( $k < 8$ ) küçük bir yanlılık gösterebilir.  $H$  istatistiğinin değişkenliği çalışma sayısı az olduğunda büyüktür, bu nedenle orta derecede olan bir heterojenliği bile ayırt etmek zorlaşabilmektedir ancak çalışma sayısı artırıldığında değişkenlik gittikçe azalacaktır. Bununla birlikte, homojenlikten bahsedebilmek için  $H$  istatistiğinin güven aralığı mutlaka 1 değerini içermelidir. Aksi durumda heterojenliğin olduğundan bahsedilmektedir (Higgins ve Thompson, 2002).

$H$  istatistiği heterojenlikten dolayı varyans şişirme faktörü olarak ifade edilmektedir. Uygulamada  $\max(1, H^2)$  olarak kullanılmaktadır.  $H^2$  istatistiğinin düzenlenmiş hali ise eşitlik (2.149)'daki gibi verilmektedir (Mittlböck ve Heinzl, 2006).

$$H_M^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{(k - 1)}, & Q > df \\ 0, & Q \leq df \end{cases} \quad (2.149)$$

Formül homojenliğin sağlandığı durumda “0” değerini almaktadır. Uygulamada  $\max(1, H_M^2)$  olarak kullanılmakta ve anlaşılacağı gibi 0 ile  $\infty$  arasında bir değer almaktadır. Düzeltilmiş  $H^2$  istatistiğinin beklenen değeri ise,

$$E[H_M^2] = \frac{\sigma_{\zeta.A.}^2}{\sigma_{\zeta.i.2}^2} \quad (2.150)$$

olarak hesaplanmaktadır (Mittlböck ve Heinzl, 2006).

#### 2.3.2.4.2.2. $\tau^2$ İstatistiği

$\tau^2$  istatistiği de çalışmalar arası varyansı ifade etmektedir ve meta analizindeki rasgele etki modelinde olduğu gibi tahmin edilir. Meta analizinde  $\tau^2$  istatistiğinin tahmini için eşitlik (2.151)'de verilen DerSimonian Laird yönteminden yararlanılır (Borenstein ve ark., 2009).

$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{C} \quad (2.151)$$

Buradaki C aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$C = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.152)$$

Dolayısıyla eşitlik (2.152) yardımıyla yeni  $\tau^2$  çalışmalar arası varyans aşağıdaki gibi elde edilir.

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{\sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i}}, & Q > (k - 1) \\ 0, & Q \leq (k - 1) \end{cases} \quad (2.153)$$

$\tau^2$  istatistiğinin dağılımı normal dağılıma uygunluk göstermemektedir.  $\tau^2$  istatistiği için % 95 güven aralığını elde edebilmek için literatürde bir çok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler içerisinde en basit olanına ait %95 güven aralığının Alt ve üst sınır değerleri eşitlik (2.154) ve (2.155)'de sunulmuştur.

$$A = \exp\left(0,5 \cdot \ln\left(\frac{Q}{k}\right) - 1,96 \cdot B\right) \quad (2.154)$$

$$U = \exp\left(0,5 \cdot \ln\left(\frac{Q}{k}\right) + 1,96 \cdot B\right) \quad (2.155)$$

Alt ve üst sınır değerlerinde yer alan B standart hata değeri olup, çalışma sayısının büyük veya küçük oluşuna bağlı olarak Cochran Q istatistiğinden elde edilen farklı formüllerle hesaplanmaktadır.

Eğer  $Q > k$  ise,

$$B = \frac{1}{2} \left( \frac{\ln(Q) - \ln(k - 1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{2k - 3}} \right) \quad (2.156)$$

ve  $Q \leq k$  ise,

$$B = \sqrt{\frac{1}{2(k - 2) \left(1 - \frac{1}{3(k - 2)^2}\right)}} \quad (2.157)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. % 95 Güven aralığına ait alt ve üst sınır değerleri,

$$A_{\tau^2} = \frac{(k - 1)(A^2 - 1)}{C} \quad (2.158)$$

$$U_{\tau^2} = \frac{(k - 1)(U^2 - 1)}{C} \quad (2.159)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (Borenstein ve ark., 2009).



$\tau^2$  istatistiğinin, alt veya üst sınır değerlerinden herhangi biri “0”dan küçükse gerçek değeri yerine “0” değeri atanır. Eğer alt sınır değeri 0’den büyük ise  $\tau^2$  istatistik olarak anlamlı kabul edilir. Ayrıca,  $\tau^2$  değeri Cochran Q değerinden elde edildiğinden ve Q istatistiğinin örnekleme dağılımı daha iyi bilindiğinden anlamlılık için tercih edilecek yöntem Q testi olmalıdır. Bununla birlikte,  $H_0$  hipotezi reddedildiğinde, yani heterojen olduğunda kullanılacak olan heterojenlik ölçümü  $\tau^2$  olmalıdır (Borenstein ve ark., 2009).

### 2.3.2.4.2.3. R İstatistiği

Bu istatistik ise sabit etki modelin daha çok rasgele etki modeline ait güven aralıklarının etkisini tanımlamakta kullanılır. Meta analizine alınacak olan çalışma sayısından bağımsız olan yöntem H istatistiğine benzemekle birlikte  $\tau^2$  istatistiğinden hesaplanır ve aşağıdaki şekilde formüle edilir (Higgins ve Thompson, 2002; Rücker ve ark., 2008).

$$R^2 = \frac{\tau^2 + \sigma^2}{\sigma^2} \quad (2.160)$$

R değerinin “1” olması homojenliğin mükemmel olduğunu göstermektedir. R istatistiğinin ve % 95 güven aralıklarının hesaplanmaları ve yorumlanmaları H istatistiği ile çok benzerdir. R istatistiğinin % 95 güven aralığı aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır.

$$\exp[\ln(R) \pm 1,96 SE(\ln(R))] \quad (2.161)$$

Eşitlik (2.161)’deki  $SE(\ln(H))$ , Cochran Q istatistiğinin çalışma sayısından büyük ya da küçük oluşuna göre farklı şekilde hesaplanmaktadır. Buna göre,  $Q > k$  olduğu durumda,

$$SE(\ln(R)) = \frac{1}{2} \left( \frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{(2k-3)}} \right) \quad (2.162)$$

$Q \leq k$  olduğu durumda,

$$SE(\ln(H)) = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)} \left( 1 - \frac{1}{3(k-2)^2} \right)} \quad (2.163)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (Higgins ve Thompson, 2002).

### 2.3.2.4.2.4. $I^2$ İstatistiği

Higgins ve Thompson tarafından 2002 yılında önerilen yöntem, Cochran Q istatistiğinden ve  $H^2$  istatistiğinden yararlanarak oluşturulmuş bir istatistik olup

aşağıdaki verildiği gibi farklı şekillerde elde edilmektedir (Huedo-Medina ve ark., 2006; Rucker ve ark., 2008).

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{Q} \cdot 100, & Q > (k - 1) \\ 0, & Q \leq (k - 1) \end{cases} \quad (2.164)$$

$$I^2 = \begin{cases} \frac{H^2 - 1}{H^2} \cdot 100, & Q > (k - 1) \\ 0, & Q \leq (k - 1) \end{cases} \quad (2.165)$$

$$I^2 = \begin{cases} \frac{c\tau^2}{Q} \cdot 100, & Q > (k - 1) \\ 0, & Q \leq (k - 1) \end{cases} \quad (2.166)$$

$I^2$  istatistiğinin beklenen değeri,

$$E(I^2) = \frac{\tau^2}{\tau^2 + \sigma^2} \quad (2.167)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.  $\tau^2=0$  için  $Q$  yaklaşık olarak  $(k-1)$  serbestlik dereceli  $\chi^2$  dağılımı göstermekte ve  $1/Q$ 'nun beklenen değeri  $df > 2$  olacak veya  $k > 3$  olacak şekilde  $1/(df-2)$  olasılıkla ters ki-kare dağılımı göstermektedir. Bu yüzden  $I^2$  istatistiğinin beklenen değeri  $\tau^2=0$  ve  $k > 3$  için,

$$E(I^2) = \frac{-2}{k - 3} \cdot 100 \quad (2.168)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Bu olasılık, meta analizine alınan çalışma sayısına bağlı olmakta ve en az 4 çalışma için tanımlanmaktadır. Bununla birlikte eğer çalışma sayısı artırılırsa bu bağımlılık daha küçük olacaktır (Mittlböck ve Heinzl, 2006).  $I^2$  için %95 güven aralığının Alt ve üst sınır değerleri eşitlik (2.169) ve (2.170)'de sunulmuştur.

$$A = \exp\left(0,5 \cdot \ln\left(\frac{Q}{k - 1}\right) - 1,96 \cdot B\right) \quad (2.169)$$

$$U = \exp\left(0,5 \cdot \ln\left(\frac{Q}{k - 1}\right) + 1,96 \cdot B\right) \quad (2.170)$$

Alt ve üst sınır değerlerinde yer alan  $B$  standart hata değeri olup, çalışma sayısının büyük veya küçük oluşuna bağlı olarak Cochran  $Q$  istatistiğinden elde edilen farklı formüllerle hesaplanmaktadır.

Eğer  $Q > k$  ise,

$$B = \frac{1}{2} \left( \frac{\ln(Q) - \ln(k - 1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{2k - 3}} \right) \quad (2.171)$$

ve  $Q \leq k$  ise,

$$B = \sqrt{\frac{1}{2(k-2) \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2}\right)}} \quad (2.172)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. % 95 Güven aralığına ait alt ve üst sınır değerleri,

$$A_{I^2} = \frac{(A^2 - 1)}{A^2} \cdot 100 \quad (2.173)$$

$$U_{I^2} = \frac{(U^2 - 1)}{U^2} \cdot 100 \quad (2.174)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.  $I^2$  istatistiğinin, alt sınır veya üst sınır değerlerinden herhangi biri “0”dan küçükse bu değere “0” değeri atanır. Eğer alt sınır 0’den büyük ise  $I^2$  istatistik olarak anlamlı kabul edilir. Ayrıca,  $I^2$  değeri Cochran Q değerinden elde edildiğinden ve Q istatistiğinin örnekleme dağılımı daha iyi bilindiğinden anlamlılık için tercih edilecek yöntem Q testi olmalıdır. Bununla birlikte,  $H_0$  hipotezi reddedildiğinde, yani heterojen olduğunda kullanılacak olan heterojenlik ölçümü  $I^2$  olmalıdır (Borenstein ve ark., 2009).

Heterojenlik ölçüsü bir ölçek üzerinde doğal olarak 0 ile % 100 arasında görülmektedir. % 100’e yakın değerler için heterojenlik çok büyük, sıfıra yakın değerler için ise küçük heterojenlik şeklinde değerlendirilir.  $I^2$  değeri hiçbir zaman % 100’e ulaşmaz ve çok nadiren % 90’ın üzerinde bir değer alır (Bland, 2006). Higgins ve Thompson,  $I^2$  değeri için %25’in düşük, %50’nin orta ve %75’in ise yüksek heterojenliği ifade ettiği üç kategori belirlemişlerdir. Dolayısıyla, %50’nin üzerindeki değerler için heterojenliğin önemli olduğu düşünülmelidir (Mittlböck ve Heinzl, 2006). Patsopoulos ve arkadaşları 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada  $I^2$  değerini, %25’in altında ise düşük, %25-50 arasında ise orta ve %50’nin üzerinde ise heterojenliğin yüksek olduğu şeklinde yorumlamaktadır (Patsopoulos ve ark., 2008).

#### **2.3.2.4.3. Meta Analizindeki Heterojenliğin Nedenleri ve Açıklanması**

Meta analizine alınan çalışmaların sonuçları arasında heterojenlik olduğu sonucuna varılırsa, farklılıkların kaynağını araştırmak gerekir. Şansa bağlı durumlar, rasgele örnekleme hatası, tedavi etkilerinin tanımlanması, bazı deneme özellikleri ve diğer faktörler meta analizindeki heterojenliğin nedenlerinden bazılarıdır (Bailey, 1987). Heterojenliğe neden olan durumlardan birini örneklendirmek gerekirse,

rasgele değişkenlik çok küçük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarda oldukça büyük ve çok büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarda ise azalır. Bir meta analizi, oldukça fazla sayıda çalışmadan oluşuyorsa ve çalışmalar içindeki farklılık yalnızca rasgele değişkenlikten kaynaklanıyor ise çalışma sonuçları ortalama etrafında dağılma eğilimi gösterecektir. Sonuçlar ortalamadan uzaklaştıkça daha az sayıda çalışmanın meta analizine alındığı düşünülebilir ve istatistiksel yöntemlerle rasgele hatanın büyüklüğü tahmin edilebilir.

Meta analizinde çalışmalar içindeki gözlenen heterojenlik, genellikle sadece rasgele değişkenlikle ifade edilemez. Çalışmaya alınan bireylerin özellikleri ve uygulanan müdahaleler de heterojenliğin klinik nedenlerindedir. Farklı çalışmaların sonuçları farklı olabilir çünkü farklı çalışmalardaki çalışmaya alınan bireyler farklıdır ve bu yüzden tedaviye farklı cevap verirler. Klinik çalışmalarda heterojenliğin nedenleri olarak bireylerin özelliklerini tanımlamak (hastalığın şiddeti, tanı, yaş, cinsiyet vb) tedavinin daha az veya daha fazla yararlı olabileceğini teşhis etmek için önemlidir. Bu hastalara uygulanan tedavinin daha iyi uyarlanmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, zaman, ortam ve müdahalelerdeki çeşitlilik çalışmalar içindeki sonuçlardaki farklılıklar oldukça fazla olabilir. (Bailey, 1987).

Meta analizinde heterojenlik olduğu durumda, sonuçların yorumlanması ve değerlendirilmesi aşamalarının nasıl yapılacağı ile ilgili tam olarak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Leandro'a göre, meta analizine alınan çalışmalar arasında farklılık anlamlı değilse yani çalışmalar homojen ise daima sabit etki modeli kullanılmalıdır. İstatistiksel heterojenlik anlamlı ise yani heterojenlik varsa, asla görmezden gelinmemelidir. Heterojenliğin olduğu durumda, uç çalışmaların tespit edilmesi gereklidir ve analizler uç çalışmaların olup olmasına göre değerlendirilmelidir. Analiz aşamasında, çalışmalar arasında daha fazla homojenlik sağlamak ve heterojenliği ortadan kaldırmak amacıyla uç çalışmaların analiz dışında tutulması tavsiye edilmektedir. Uç çalışmaların analiz dışında bırakılması durumunda, bazı analizlerde homojenlik sağlanırken, bazılarında homojenliğin hala sağlanamadığı gözlenebilmektedir. Bu durumlarda heterojenliğin neden kaynaklandığı, çalışmalar çok dikkatli incelenmesine rağmen yine de tespit edilemiyorsa, böyle bir durumda rasgele etki modeli kullanılmalıdır. Çalışmalardaki bireylerin karakteristik özelliklerinde, çalışmaya dâhil etme ve dışlama kriterlerindeki olası farklılığı

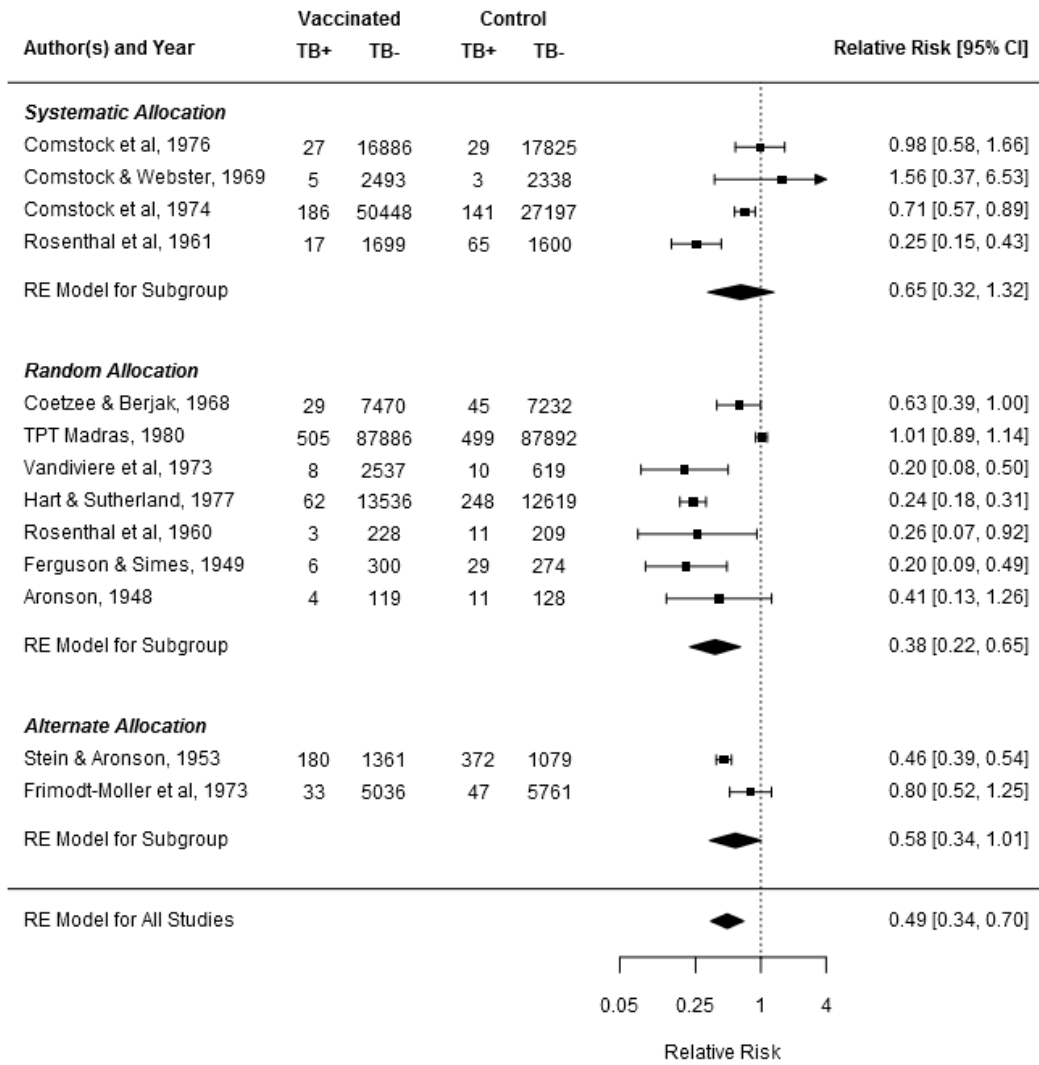
tanımlamak için çalışmalar farklı homojen gruplar içerisinde sınıflandırılarak, heterojenlik testi öncelikle her bir homojen alt grup içinde yapılır. Alt gruplarda homojenlik sağlanabilmişse sabit etki modeli tercih edilmeli, eğer homojenlik sağlanamamışsa da rasgele etki modeli kullanılmalıdır (Leandro, 2005; Sutton ve ark., 2000; Whitehead, 2002).

### **2.3.2.5. Meta Analizindeki Grafikler**

Meta analizinde, grafikler çalışmaların etki büyüklüğüne ilişkin bazı bilgileri de içermektedir. Grafikler, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını ve her bir tahminin ne kadar doğru olduğunu, çalışma sonuçlarının güven aralıklarıyla birlikte verilmesinden dolayı görsel olarak da değerlendirmemizi sağlamaktadır (Song F ve ark., 2001). Meta analizinde Forest grafiği, Radial (Galbraith) grafiği, L'abbe grafiği, Funnel grafiği, Normal QQ grafiği, Baujat grafiği, GOSH grafiği gibi değişik birçok grafik türü kullanılmaktadır. Ancak bunlardan meta analizlerinde en yaygın olarak kullanılan dört grafik aşağıdaki gibi açıklanmıştır.

#### **2.3.2.5.1. Forest Grafiği**

Meta analizinde sıklıkla kullanılan bir grafiktir. Kaynakların çoğunda meta analiz diyagramı olarak adlandırılmaktadır. Sonuç değişkeni ikili değer alan değişken olup OR ya da RR ile verilmişse genellikle etki büyüklüklerinin logaritmik ölçüm değerleri sunulmaktadır. Grafikte dikey eksen analize alınan çalışmaları, yatay eksen ise OR ya da RR'nin logaritma değeri göstermektedir (Şekil 2.1.). Forest grafiği, hem birleştirilmiş hem de bireysel çalışmalara ait tanımlayıcı istatistikler için nokta tahminlerini ve %95 güven aralıklarını göstermektedir. Forest grafiği, her bir çalışmanın tahminleri arasındaki değişkenlik ve denemeler arasındaki heterojenlik hakkında bilgi vermektedir (Bax L ve ark., 2009; Hedges LV, 1985; Xu H ve ark., 2008).



Şekil 2.1. Forest grafik (Guddat ve ark., 2012)

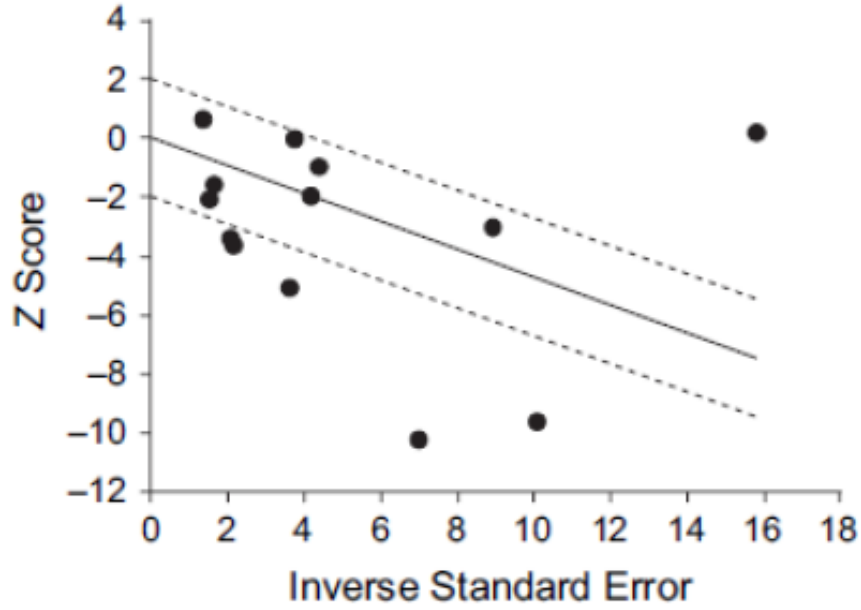
### 2.3.2.5.2. Radial (Galbraith) Grafiği

Galbraith grafik ya da radial grafik olarak bilinmektedir. Galbraith (1988a, 1988b) tarafından geliştirilmiş olup heterojenliği ortaya koyan bir grafikdir. Grafik, çalışmalardan elde edilen sonuçların varyansın kareköküne bölünmesinden elde edilen değerle  $\left(\frac{Ln(OR)}{SE}\right)$  (z istatistiği) standart hatanın tersine  $\left(\frac{1}{SE}\right)$  karşılık çizilir. Yatay eksen de standart hatanın tersi ve dikey eksen de çalışmalara ait z istatistiği değerleri yer almaktadır.

Yatay eksen de bulunan değişken sıfır değerini alıyorsa standart hata sonsuz değerini alacağından dikey eksen de sıfır değerini alacaktır.

Grafikte, standart hatası büyük ağırlığı küçük olan noktalar y eksenine yaklaşır. Orjinden geçen doğrunun eğimi, çalışmada tahmin edilen sonuca karşılık

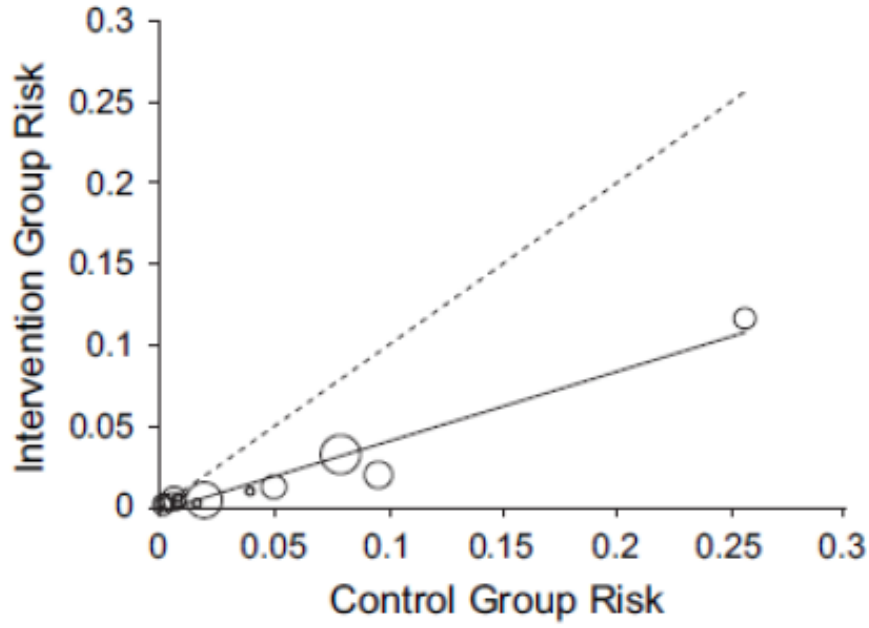
gelir. Şekil 2.2’de gözlenen eğim ve %95 güven aralıkları yer almaktadır. Noktalar %95 güven aralığının sınırları içerisindeyse analize alınan çalışmaların homojen olduğu varsayılır. Şekil 2.2’de %95 güven aralıklarının dışında 6 adet çalışma düştüğünden analize alınan çalışmaların heterojen olduğu söylenebilir (Bax L ve ark., 2009; Song F ve ark., 2001).



Şekil 2.2: Galbraith Radial grafik (Bax L ve ark., 2009)

### 2.3.2.5.3. L’abbe Grafiği

Bu grafik Labbe ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir ve yalnızca sonuç değişkeni ikili değer alan değişkenler için kullanılır. Grafik, iki gruba ait risk oranlarıyla çizdirilmektedir. Şekil 2.3’de yatay eksen kontrol, dikey eksen ise hasta grubuna ait risk değerlerini göstermektedir. Grafikte, ortadaki köşegen çizgisine (kesikli çizgi) göre her bir gruptaki hesaplanan risk değerlerini (OR) gösteren daireler ve regresyon çizgisi (düz çizgi) yer almaktadır. Dairelerin boyutları çalışmanın ağırlığı ile orantılıdır (Bax L ve ark., 2009; Xu H ve ark., 2008).



**Şekil 2.3. L'abbe grafik** (Bax L ve ark., 2009)

Analizine alınan çalışmalar heterojense çizgiden büyük sapmalar veya saçılmalar olacak, homojense noktalar kesikli çizgiye yaklaşacaktır. Kesikli doğrunun altındaki noktalar, hasta grubundaki riskin kontrol grubundakinden daha büyük olduğunu göstermektedir. Doğrunun üstünde olan noktalar ise hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yeni tedavinin etkinliğini göstermektedir (Song F ve ark., 2001).

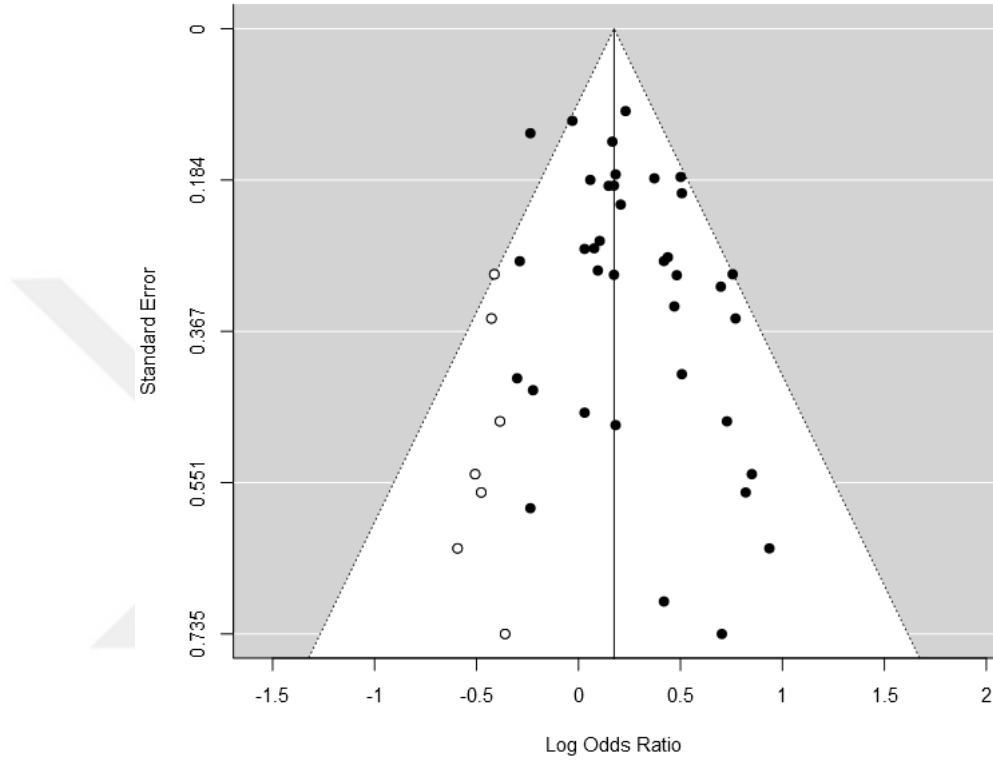
#### 2.3.2.5.4. Funnel Grafiği

Grafik, 1984 yılında Light ve Pillemer tarafından geliştirilmiştir. Funnel grafiği (huni grafik), meta analizlerindeki çalışmaların saçılma grafiğidir. Yatay ekseninde etki büyüklüğü ( $\ln(OR)$ ), dikey ekseninde ise standart hatanın kendisi, standart hatanın tersi ( $1/SE$ ), örneklem büyüklüğü ya da ağırlık yer almaktadır. Eşit büyüklükteki noktalar her bir çalışmayı ifade etmektedir.

Şekil 2.4'de dikey düz çizgiler etki büyüklüğü değerlerini ( $\ln(OR)$ ), eğik çizgiler ise etki büyüklüğüne ait %95 güven aralıklarını göstermektedir. Funnel grafiği için en çok kabul gören grafik türü, Şekil 2.4'de verilen etki büyüklüğü ve %95 güven aralıklarına göre standart hatanın çizdirilmesiyle elde edilen grafik türüdür. Grafikte, bazı çalışmaları %95 güven aralıkları dışına düştüğü ve çalışmaların asimetrik bir şekilde dağıldığı görülmektedir. Buradaki asimetriklik, çalışmalardaki örneklem sayısının küçük olmasından kaynaklanan yanlılığın olduğu



şeklinde yorumlanırken, %95 güven aralıkları dışına düşen çalışmaların ise heterojenliğe neden olduğu şeklinde yorumlar yapılabilmektedir. Asimetrikliğe çalışmaların heterojen olması neden olabilir ve böyle bir asimetrikliğin nedeninin yayın yanlılığı (publication bias) olduğu varsayılabılır (Peters JL ve ark., 2007; Sterne JAC, 2001).



**Şekil 2.4. Funnel Grafiği (Duval, 2005)**

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışmasında, odds oranını birleştirmek için meta analizinde en çok tercih edilen Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin performansları simülasyon çalışması ile incelenmiştir. Tez çalışmasında farklı hastalık-etken oranlarında 1.000.000 birimden oluşan varsayımsal anakütller oluşturulmuştur. İlk aşamada, Cochran Q testine ( $\alpha=0,10$ ) göre meta analizine alınan çalışmaların homojen olması sağlanacak şekilde farklı hastalık-etken oranlarına (P) sahip her bir varsayımsal ana kütlede farklı örneklem büyüklükleri (n) ve farklı çalışma sayılarında (k) alınan örneklemelerden elde edilen veriler ile OR'ler üretilerek Mantel Haenszel ve Peto yöntemleri uygulanmıştır. İkinci aşamada ise yine farklı örneklem büyüklükleri ve farklı çalışma sayıları kullanılırken sabit bir hastalık-etken oranına sahip varsayımsal anakütle yerine, Cochran Q testine göre heterojenliği sağlamak için her bir çalışma belirlenen örneklem büyüklüğü ve çalışma sayısı ile farklı bir varsayımsal anakütleden alınarak veri elde edilmiş ve OR'ler üretilerek Mantel Haenszel ve Peto yöntemleri uygulanmıştır. Simülasyon sonuçlarından yararlanarak, Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin, OR birleştirmedeki etkinliklerinin çalışma sayısından, örneklem büyüklüğünden ve hastalık-etken oranlarından etkilenip etkilenmedikleri ve hangi yöntemin daha tutarlı sonuçlar verdiği ortaya konmaya çalışılmıştır.

Yöntemlerin tutarlılığını karşılaştırmak amacıyla, iki ölçüden yararlanılmıştır. Ölçülerden ilki Relatif Bias (Relative Bias, RB) ve diğeri ise Relatif Hata Kareleri Ortalaması (Relative Mean Squared Error, RMSE)'dir (Xing ve Nabendu, 2010). Bu ölçülerin OR özet istatistiği için düzenlenmiş şekli (3.1) ve (3.2) eşitliklerinde verilmiştir:

$$RB = \sum_{i=1}^n \frac{\left(\frac{\widehat{OR}_i}{OR} - 1\right)}{n} \quad (3.1)$$

$$RMSE = \sum_{i=1}^n \frac{\left(\frac{\widehat{OR}_i}{OR} - 1\right)^2}{n} \quad (3.2)$$

Verilen ölçülerden RB, negatif ve pozitif değerler alabilmektedir. RB'nin almış olduğu değer negatif ise bu tahmin değerinin anakütle değeri altında (under estimate) olduğunu, pozitif ise tahmin değerinin anakütle değeri üzerinde (over estimate) olduğunu ve "0" değerini alıyor ise tahmin değerinin anakütle değerine eşit olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu ölçü için 0'a yakın değerlere ulaşmak, tahminlerin iyi olduğu ve anakütle değerine yaklaştığını ifade etmektedir. Bununla birlikte RMSE ölçüsü ise 0 ile  $\infty$  aralığında değerler almaktadır. Bu ölçü ise "0" değerine yaklaştıkça tahmin değerinin anakütle değerine yaklaştığını ifade etmektedir.

### 3.1. Simülasyon Senaryoları

Simülasyon çalışmasında, binom dağılımı ile kontrol grubu ( $H^-$ ) için etken olması ( $E^+$ ) olasılığı  $P(E^+|H^-)=0,5$  olan  $N_K=1.000.000$  ve hasta grubu ( $H^+$ ) için etken olması ( $E^+$ ) olasılıkları ise  $P(E^+|H^+)=0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9$  olan  $N_H=1.000.000$  (her bir hasta grubu için) olan varsayımsal anakütller oluşturulmuştur. Bununla birlikte, üretilen her bir varsayımsal anakütleden örneklem büyüklükleri  $n_H=n_K= 4, 8, 12, 16, 25, 50$  ve  $100$  olacak şekilde rasgele örneklemeler alınmış ve meta analizine alınacak çalışma sayıları ise  $k= 4, 6, 8, 10, 25$  ve  $50$  olacak şekilde ayarlanmıştır. Simülasyon çalışmasında tekrar sayısı  $1000$  olarak alınmıştır. Simülasyon senaryolarının daha iyi anlaşılması için ilgili karakteristikler Tablo 3.1.'de özetlenmiştir. Simülasyon çalışması R-project v3.2.5 açık kaynak kodlu program kullanılarak yapılmıştır. Meta analizleri için R-project programındaki "metabin" fonksiyonu kullanılmıştır.

<b>Tablo 3.1. Simülasyon senaryolarında kullanılan değişkenler</b>			
<b>Kontrol grubu için etken olma olasılığı</b>	<b>Hasta grupları için etken olma olasılıkları</b>	<b>Kontrol ve hasta grubundan rasteyele çekilecek örneklem sayıları</b>	<b>Meta analizine alınan çalışma sayısı</b>
$P(H^- E^+)=0,50$ olarak ayarlandı.	$P(H^+ E^+)=0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9$ olacak şekilde ayarlandı.	$n_K=n_H=4, 8, 12, 16, 25, 50$ ve $100$ olacak şekilde ayarlandı	$k=4, 6, 8, 10, 25$ ve $50$ olacak şekilde ayarlandı
$N_K=1.000.000$	Belirlenen her bir olasılık değeri için $N_H=1.000.000$ olacak şekilde		

### 3.1.1. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Homojen Olduğu Durum İçin Simülasyon Senaryoları

Oluşturulan varsayımsal anakütlelerden rastgele örneklemeler alınan örneklerden homojen özelliği gösterenler için hesaplanan OR değerleri Mantel Haenszel ve Peto yöntemleri ile özet OR değerleri ( $OR_{MH}$  ve  $OR_{Peto}$ ) hesaplanmıştır. Çalışmaların homojen olmasından dolayı sabit etki modeli kullanılmıştır.

Simülasyon senaryolarının daha kolay anlaşılması için verilen bilgiler Tablo 3.2'de daha detaylı bir şekilde sunulmuştur.



<b>Tablo 3.2.</b> Meta analizine alınan çalışmalar homojen olduğunda simülasyon senaryoları					
<b>k</b>	<b>n<sub>H</sub>=n<sub>K</sub></b>	<b>P(H<sup>-</sup> E<sup>+</sup>)</b>	<b>P(H<sup>+</sup> E<sup>+</sup>)</b>	<b>OR<sub>MH</sub></b>	<b>OR<sub>Peto</sub></b>
4	4 8 ⋮ 100	0,5	0,5	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,7	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,8	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,9	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
6	4 8 ⋮ 100	0,5	0,5	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,7	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,8	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,9	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
⋮ 50	4 8 ⋮ 100	0,5	0,5	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,7	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,8	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮
	4 8 ⋮ 100	0,5	0,9	⋮ ⋮ ⋮ ⋮	⋮ ⋮ ⋮ ⋮

Çalışmaların homojen olmasından dolayı sabit etki modeline göre elde edilen  $OR_{MH}$  ve  $OR_{Peto}$  değerleri kullanılarak RB ve RMSE değerleri hesaplanmıştır.

### **3.1.2. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Heterojen Olduğu Durum İçin Simülasyon Senaryoları**

Oluşturulan varsayımsal anakütlelerden rastgele örneklemeler alınan örneklerden heterojen özelliği gösterenler için hesaplanan OR değerleri Mantel Haenszel ve Peto yöntemleri ile özet OR değerleri ( $OR_{MH}$  ve  $OR_{Peto}$ ) hesaplanmıştır. Çalışmaların heterojen olmasından dolayı rastgele etki modeli kullanılmıştır.

Heterojenliğin sağlanması için her bir çalışma farklı anakütleden örneklemeler alınarak analiz yapılmıştır. Örneğin,  $k=4$  olduğunda, kontrol grubu için oluşturulmuş varsayımsal anakütlesinden 4 adet çalışma alınırken, bu çalışmaların her birine karşılık olarak 1. çalışma, etken maruziyet oranı  $P(H^+|E^+)=0,6$ , 2. çalışma  $P(H^+|E^+)=0,7$ , 3. çalışma  $P(H^+|E^+)=0,8$  ve 4. çalışma  $P(H^+|E^+)=0,9$  olan hasta varsayımsal anakütlelerinden rasgele alınmıştır. Meta analizine alınacak çalışma sayısı  $k$  arttıkça etkene maruziyet oranlarına göre oluşturulmuş varsayımsal hasta anakütlelerinden seçilen çalışmalar modal olarak tekrar edilerek alınmıştır. Örneğin,  $k=8$  olduğunda hasta grubu için 1. çalışma 0,6, 2. çalışma 0,7, 3. çalışma 0,8, 4. çalışma 0,9 ve 5. çalışma tekrar 0,6 etkene maruziyet oranına sahip anakütleden başlanarak alınmış ve son olan 8. çalışma ise 0,9 etkene maruziyet oranına sahip anakütleden alınarak çalışma sayısı tamamlanmıştır.

Simülasyon senaryolarının daha kolay anlaşılması için verilen bilgiler Tablo 3.3.'de daha detaylı bir şekilde sunulmuştur.

<b>Tablo 3.3.</b> Meta analizine alınan çalışmalar heterojen olduğunda simülasyon senaryoları					
<b>k</b>	<b>n<sub>H</sub>=n<sub>K</sub></b>	<b>P(H<sup>-</sup> E<sup>+</sup>)</b>	<b>P(H<sup>+</sup> E<sup>+</sup>)</b>	<b>OR<sub>MH</sub></b>	<b>OR<sub>Peto</sub></b>
4	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6 0,7 0,8 0,9	...	...
6	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6 0,7 0,8 0,9 0,6 0,7	...	...
8	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6 0,7 0,8 0,9 0,6 0,7 0,8 0,9	...	...
⋮ 50	4 8 ⋮ 100	0,5	0,6 0,7 0,8 0,9 0,6 0,7 0,8 0,9 ⋮ 0,6 0,7	...	...

## 4. BULGULAR

### 4.1. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Homojen Olduğu Duruma ait Bulgular

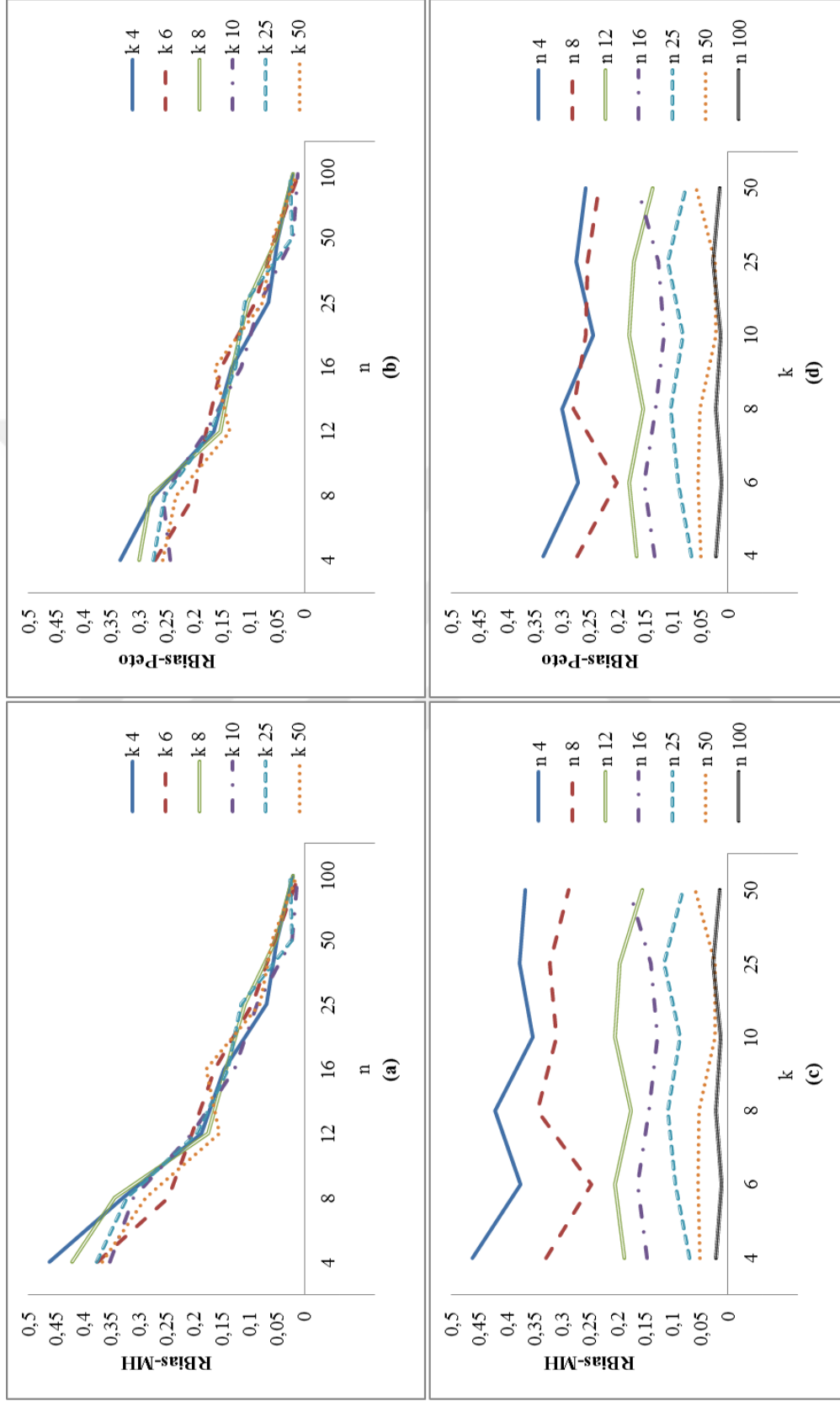
Meta analizine alınan çalışmaların homojen olduğu durum dikkate alınarak yapılan simülasyon çalışması ile elde edilen veriler analiz edilmiş ve analizlerden elde edilen bulgular tablolar (Tablo 4.1. – 4.5.) ve grafikler (Şekil 4.1. – 4.10.) aracılığıyla sunulmuştur. Hasta grubunda etkene maruziyet oranlarına göre ayrı ayrı sunulan tablolarda anakütle OR değerleri ile Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinden elde edilmiş RB ve RMSE değerleri sunulmuştur.

Grafikler iki farklı şekilde sunulmuştur. İlki, çalışmada belirlenmiş olan örneklem büyüklüğü (n) değerlerine göre Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinden elde edilmiş olan RB ve RMSE değerlerinin çizdirilmesidir. Burada amaç örneklem sayısının değişiminden, verilen iki yönteme ait RB ve RMSE değerlerinin nasıl etkilendiğinin incelenmesidir. İkincisi ise, çalışmada belirlenmiş olan meta analizine alınan çalışma sayısına (k) göre Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinden elde edilmiş olan RB ve RMSE değerlerinin çizdirilmesidir. Burada ise amaç meta analizine alınan çalışma sayısının değişiminden, verilen iki yönteme ait RB ve RMSE değerlerinin nasıl etkilendiğinin incelenmesidir.

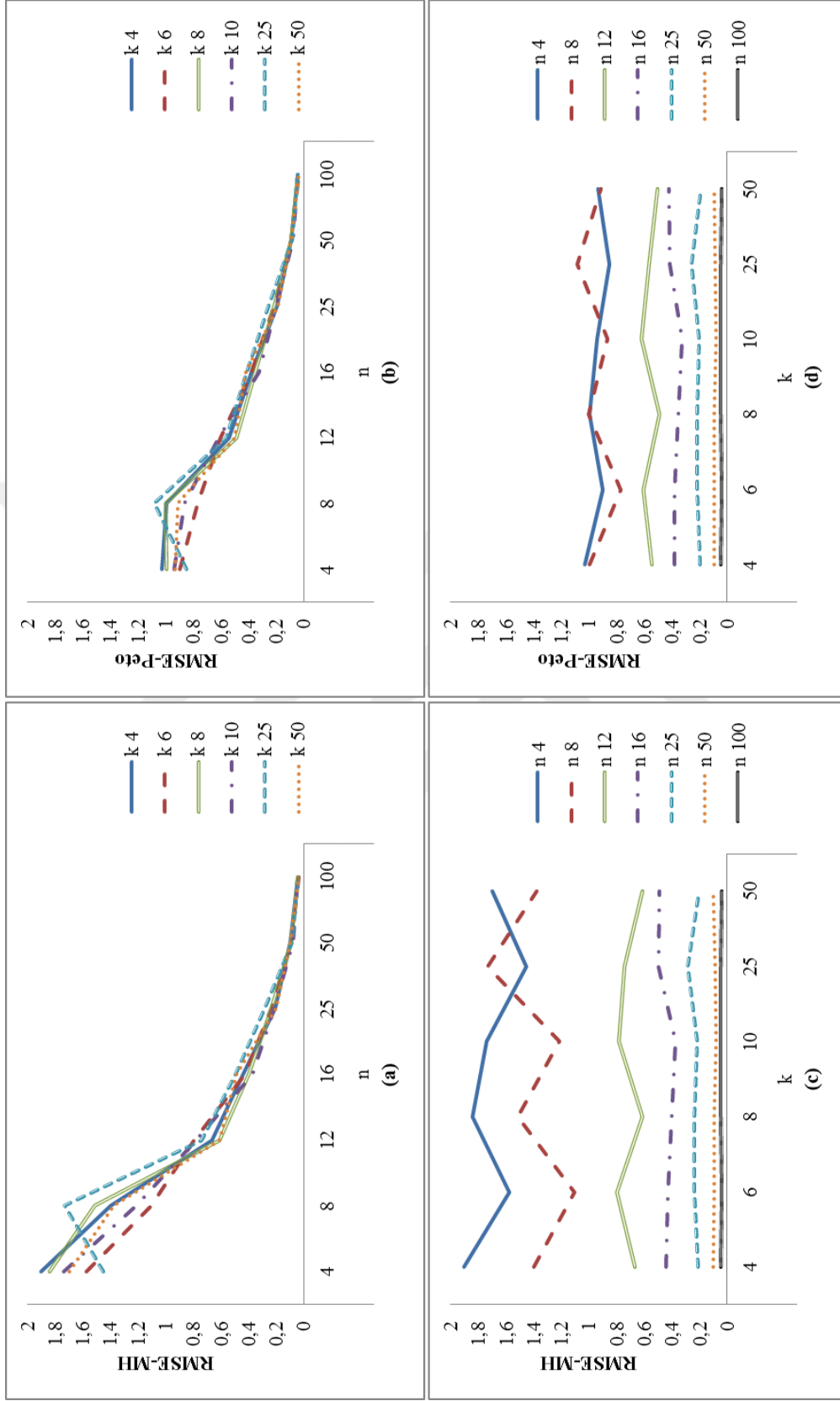


**Tablo 4.1.** Sabit Etki Modelinde  $P(E^+|H^-)=0,5$  vs  $P(E^+|H^+)=0,5$  için Simülasyon Sonuçları

$P(E^+ H^-)$	$P(E^+ H^+)$	Anakütle OR	k	$n_H=n_K$	RBias <sub>MH</sub>	RBias <sub>Peto</sub>	RMSE <sub>MH</sub>	RMSE <sub>Peto</sub>
0,50	0,50	1,0024	4	4	0,462098	0,333909	1,901242	1,030578
				8	0,329941	0,272935	1,395921	0,993030
				12	0,187162	0,164469	0,670643	0,545051
				16	0,145819	0,133091	0,445336	0,378916
				25	0,069509	0,065709	0,208475	0,195083
				50	0,050384	0,049117	0,100429	0,097430
				100	0,022140	0,021875	0,044700	0,044109
			6	4	0,375709	0,270677	1,577866	0,898351
				8	0,246322	0,200818	1,106543	0,771324
				12	0,205220	0,178535	0,794926	0,604290
				16	0,164092	0,151159	0,431261	0,378518
				25	0,095089	0,090439	0,234508	0,218415
				50	0,055012	0,053828	0,094988	0,092254
				100	0,012057	0,011865	0,040335	0,039836
			8	4	0,420534	0,300299	1,842286	0,993638
				8	0,344598	0,279884	1,515727	1,004009
				12	0,175396	0,154014	0,614704	0,491645
				16	0,142236	0,130861	0,398164	0,352425
				25	0,108316	0,103054	0,235798	0,219435
				50	0,052675	0,051397	0,097057	0,094058
				100	0,021910	0,021628	0,047912	0,047261
			10	4	0,352265	0,243599	1,742362	0,943330
				8	0,309770	0,257720	1,216740	0,863022
				12	0,205290	0,178383	0,783988	0,617433
				16	0,126963	0,116218	0,373069	0,327923
				25	0,086227	0,081744	0,218234	0,203796
				50	0,022995	0,022232	0,082771	0,080527
				100	0,014005	0,013774	0,044818	0,044212
			25	4	0,376961	0,275240	1,452914	0,853376
				8	0,322265	0,254327	1,730928	1,083314
				12	0,195865	0,169730	0,746126	0,562819
				16	0,140260	0,126072	0,495326	0,414324
				25	0,116285	0,109595	0,287107	0,260091
				50	0,023701	0,022848	0,086730	0,084176
				100	0,026861	0,026540	0,047215	0,046573
			50	4	0,365933	0,257868	1,701611	0,935741
				8	0,288091	0,232970	1,376200	0,916297
				12	0,155057	0,135549	0,611170	0,500484
				16	0,178473	0,163536	0,490452	0,423356
				25	0,080897	0,076619	0,206222	0,192332
				50	0,059565	0,058298	0,099550	0,096637
				100	0,015719	0,015469	0,042771	0,042112

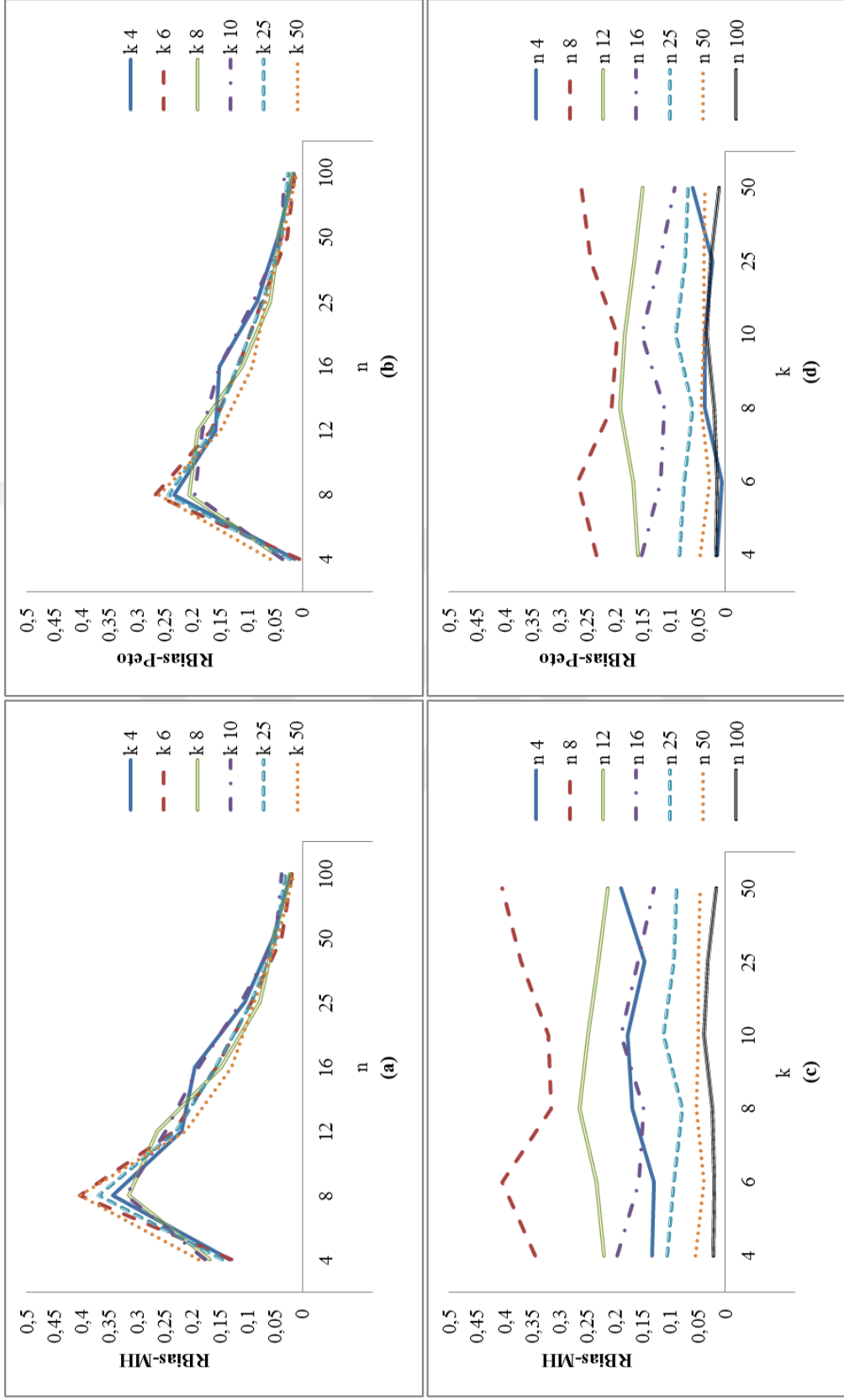


**Şekil 4.1.**  $P(E^+|H^-)=0,5$  ve  $P(E^-|H^+)=0,5$  için n e ve k' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif Bias değerleri grafiği.

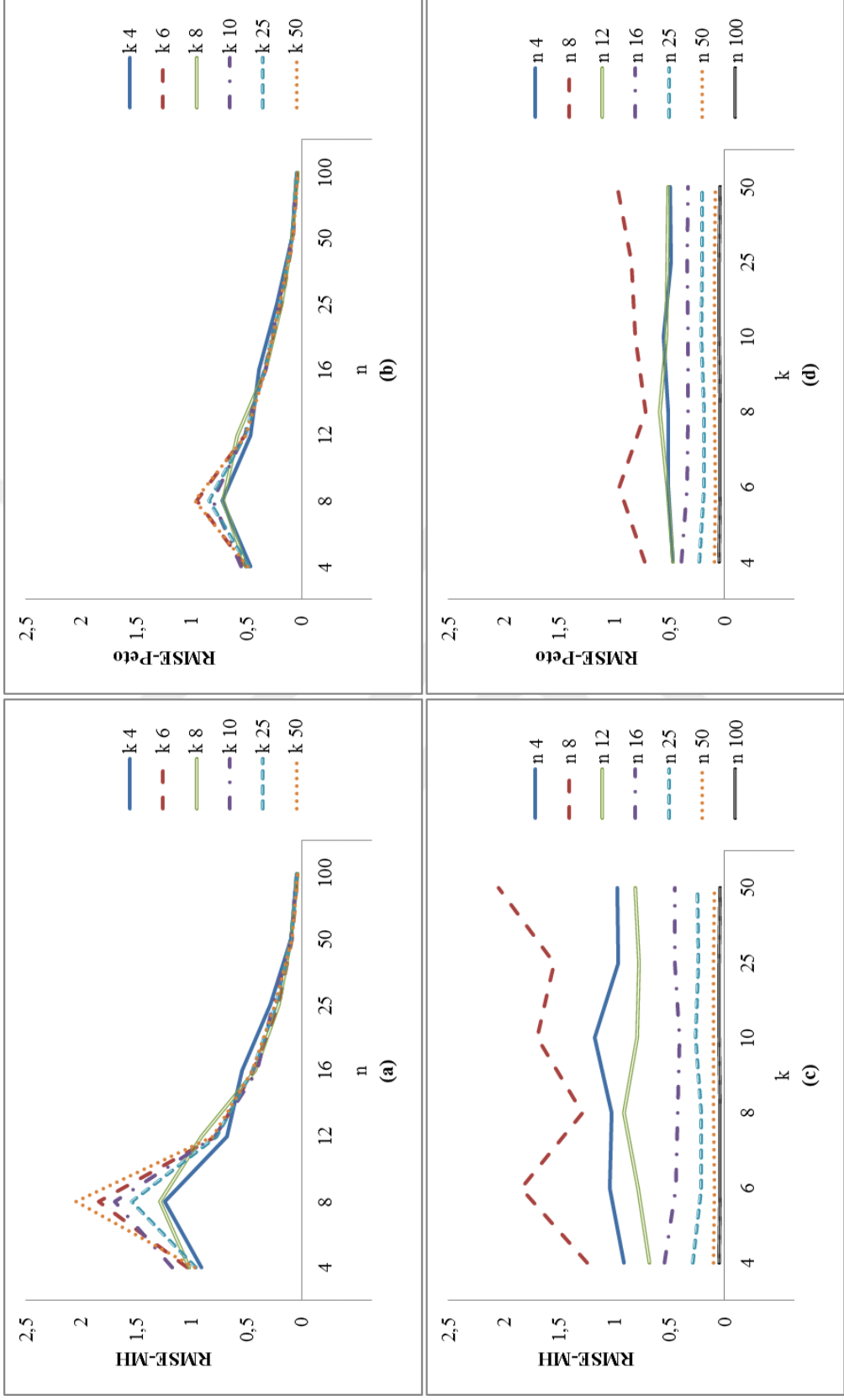


**Şekil 4.2.**  $P(E+VH^-)=0,5$  ve  $P(E+VH^+)=0,5$  için n' e ve k' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif MSE değerleri grafiği.

<b>Tablo 4.2. Sabit Etki Modelinde <math>P(E^+ H^-)=0,5</math> vs <math>P(E^+ H^+)=0,6</math> için Simülasyon Sonuçları</b>								
$P(E^+ H^-)$	$P(E^+ H^+)$	Anakütle OR	k	$n_H=n_K$	RBias <sub>MH</sub>	RBias <sub>Peto</sub>	RMSE <sub>MH</sub>	RMSE <sub>Peto</sub>
0,50	0,60	1,5074	4	4	0,132975	0,015518	0,913589	0,468629
				8	0,344781	0,233596	1,245146	0,721450
				12	0,219286	0,158935	0,684725	0,471482
				16	0,196423	0,151013	0,546213	0,393683
				25	0,106113	0,082950	0,284852	0,230974
				50	0,055082	0,045544	0,104091	0,094966
			6	4	0,129409	0,005717	1,038091	0,510534
				8	0,404034	0,266911	1,840990	0,957578
				12	0,233505	0,166552	0,781080	0,515299
				16	0,155991	0,117053	0,439253	0,336001
				25	0,094043	0,074694	0,211485	0,182120
				50	0,038353	0,029323	0,095982	0,087501
			8	4	0,168254	0,037830	1,021450	0,511976
				8	0,315374	0,206851	1,291048	0,714301
				12	0,264673	0,191516	0,914087	0,590141
				16	0,148438	0,111152	0,421065	0,328094
				25	0,077978	0,059064	0,211857	0,181851
				50	0,053335	0,043951	0,102213	0,093065
			10	4	0,176518	0,037604	1,179668	0,554933
				8	0,320555	0,196543	1,694299	0,806036
				12	0,249718	0,182954	0,791567	0,530743
				16	0,188606	0,151179	0,408765	0,327767
				25	0,112562	0,090054	0,259516	0,212819
				50	0,048297	0,039001	0,100729	0,091604
			25	4	0,145909	0,023405	0,960947	0,486438
				8	0,370699	0,243835	1,539505	0,842090
				12	0,229856	0,164567	0,770627	0,519693
				16	0,158231	0,118629	0,451232	0,339265
				25	0,093701	0,073255	0,238354	0,201381
				50	0,049078	0,039709	0,099894	0,090795
			50	4	0,188536	0,059187	0,970055	0,492354
				8	0,404375	0,261565	2,049195	0,969640
				12	0,212259	0,149219	0,807554	0,506461
				16	0,129053	0,091999	0,448599	0,334748
				25	0,089164	0,068264	0,241431	0,201862
				50	0,045878	0,036829	0,094650	0,086051
			100	4	0,016389	0,011685	0,043964	0,041782



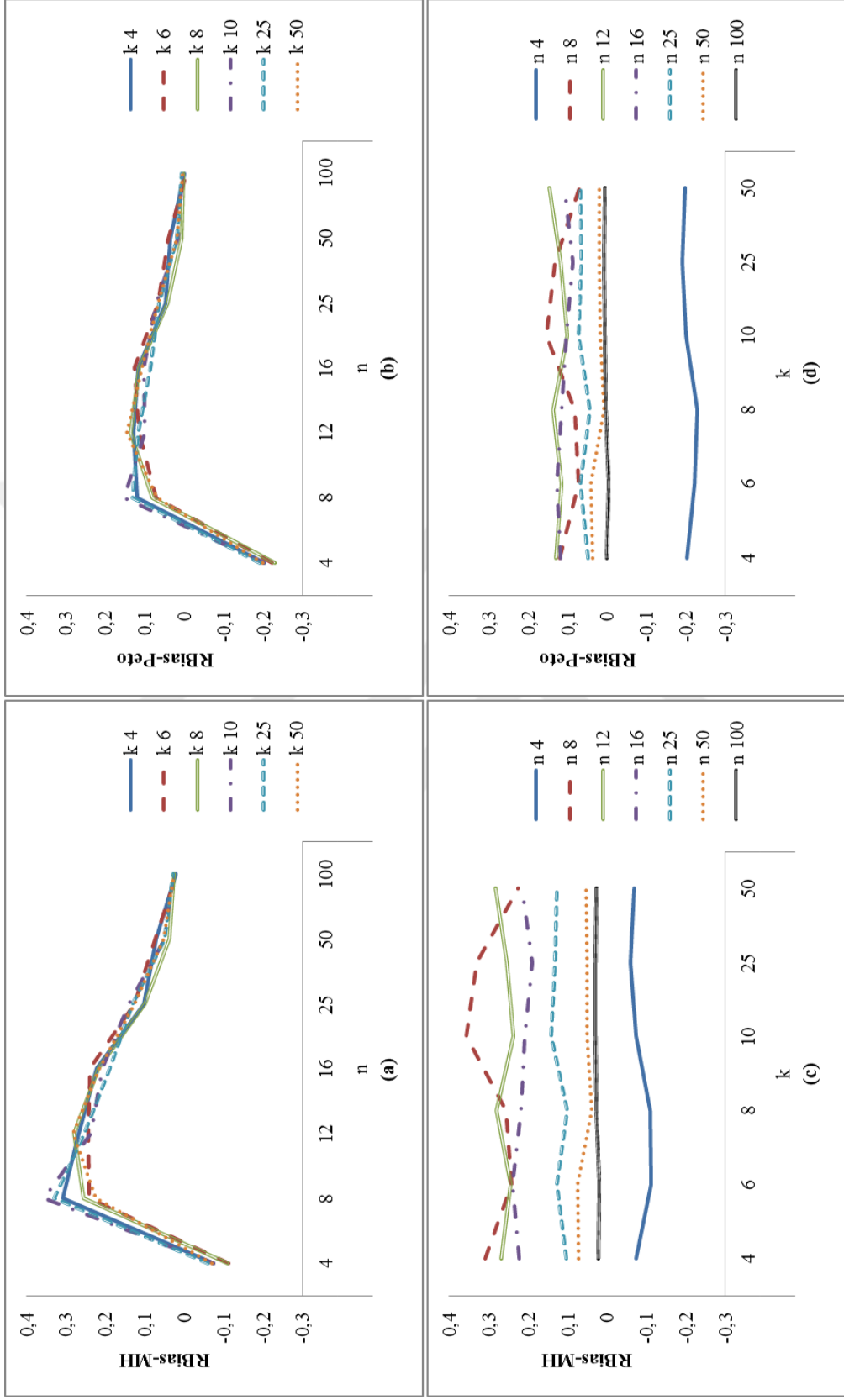
**Şekil 4.3.**  $P(E^{+} \setminus H^{-})=0,5$  ve  $P(E^{+} \setminus H^{+})=0,6$  için  $n'$  e ve  $k'$  ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif Bias değerleri grafiği.



**Şekil 4.4.**  $P(E+VH^-)=0,5$  ve  $P(E+VH^+)=0,6$  için  $n$  e ve  $k$ ' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif MSE değerleri grafiği.

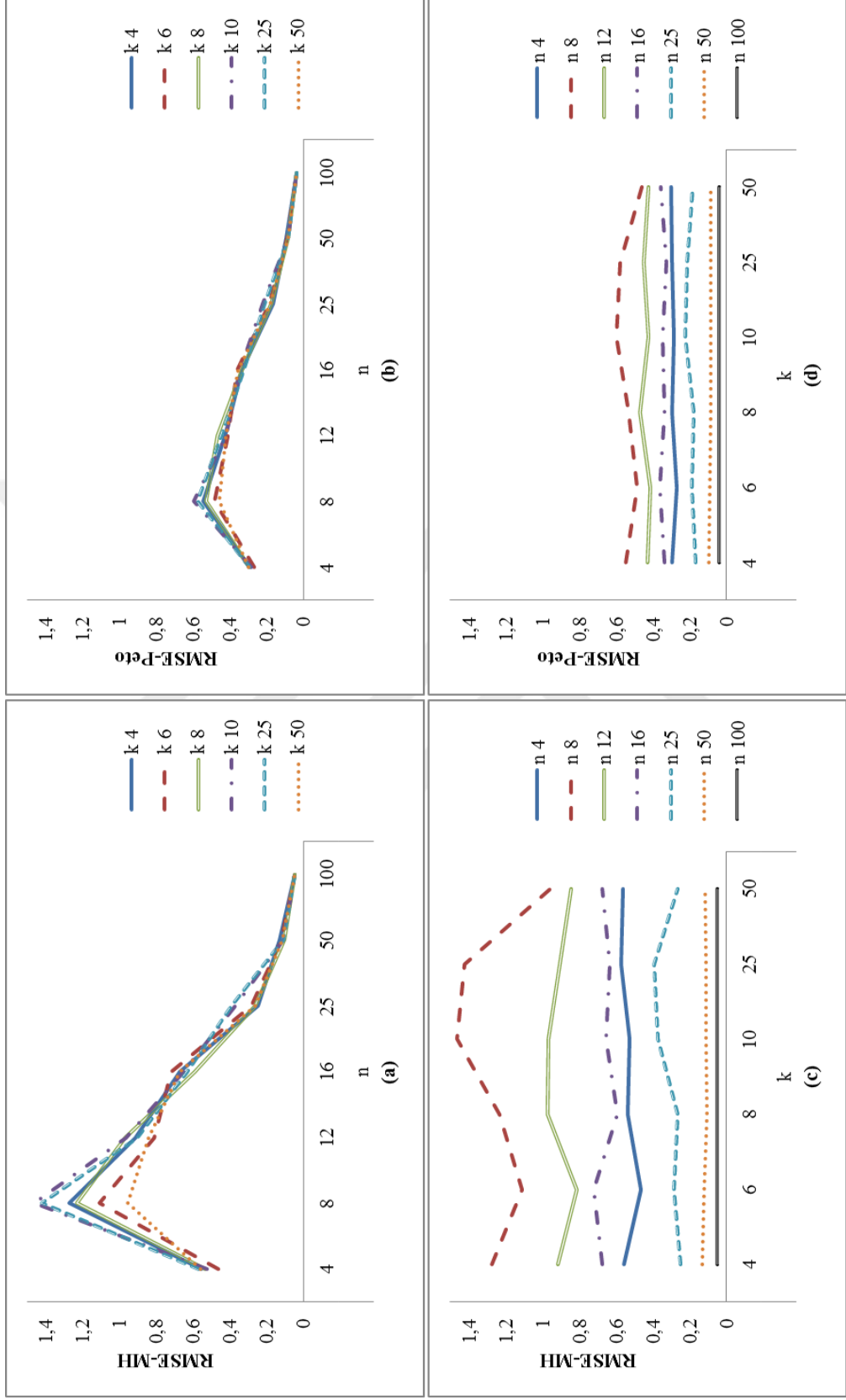
**Tablo 4.3.** Sabit Etki Modelinde  $P(E^+|H^-)=0,5$  vs  $P(E^+|H^+)=0,7$  için Simülasyon Sonuçları

$P(E^+ H^-)$	$P(E^+ H^+)$	Anakütle OR	k	$n_H=n_K$	RBias <sub>MH</sub>	RBias <sub>Peto</sub>	RMSE <sub>MH</sub>	RMSE <sub>Peto</sub>
0,50	0,70	2,3362	4	4	-0,074140	-0,202870	0,559364	0,298021
				8	0,309560	0,120233	1,274341	0,546096
				12	0,267254	0,129353	0,915314	0,428083
				16	0,223135	0,116615	0,673553	0,336171
				25	0,103374	0,047755	0,249753	0,169357
				50	0,072063	0,036106	0,130373	0,096053
				100	0,022602	0,000228	0,048987	0,040420
			6	4	-0,111420	-0,222750	0,466630	0,271065
				8	0,240911	0,073447	1,110399	0,484455
				12	0,245215	0,116515	0,811617	0,414848
				16	0,239685	0,127618	0,719642	0,364611
				25	0,126459	0,066384	0,283182	0,189193
				50	0,075504	0,040124	0,119731	0,091040
				100	0,018883	-0,003310	0,048986	0,040932
			8	4	-0,109420	-0,228450	0,534920	0,295735
				8	0,256107	0,081670	1,233090	0,530093
				12	0,280834	0,136826	0,970717	0,470672
				16	0,217549	0,116002	0,593568	0,335865
				25	0,101343	0,044769	0,264102	0,178719
				50	0,039155	0,007062	0,107409	0,083577
				100	0,026380	0,003656	0,048422	0,039807
			10	4	-0,072980	-0,199590	0,523934	0,284283
				8	0,356661	0,153228	1,462850	0,597384
				12	0,236137	0,101401	0,968045	0,423090
				16	0,207624	0,103797	0,655284	0,345039
				25	0,141540	0,073029	0,373018	0,224250
				50	0,051528	0,018262	0,113610	0,086719
				100	0,028398	0,005395	0,050822	0,041432
			25	4	-0,058560	-0,191780	0,570191	0,297749
				8	0,329602	0,132747	1,423221	0,575671
				12	0,253890	0,117113	0,903099	0,447422
				16	0,188712	0,087863	0,635908	0,325616
				25	0,132017	0,064344	0,394999	0,215549
				50	0,051914	0,018893	0,110356	0,084527
				100	0,029766	0,006892	0,049021	0,040301
			50	4	-0,068010	-0,198870	0,563492	0,301799
				8	0,224212	0,068777	0,956645	0,460556
				12	0,282044	0,145243	0,845874	0,424770
				16	0,215437	0,108937	0,672824	0,356156
				25	0,127137	0,067814	0,265334	0,182031
				50	0,052336	0,019248	0,115152	0,088340
				100	0,027506	0,004835	0,049405	0,040091



Şekil 4.5.  $P(E^{+} \setminus H^{-})=0,5$  ve  $P(E^{+} \setminus H^{+})=0,7$  için  $n'$  e ve  $k'$  ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif Bias değerleri grafiği.

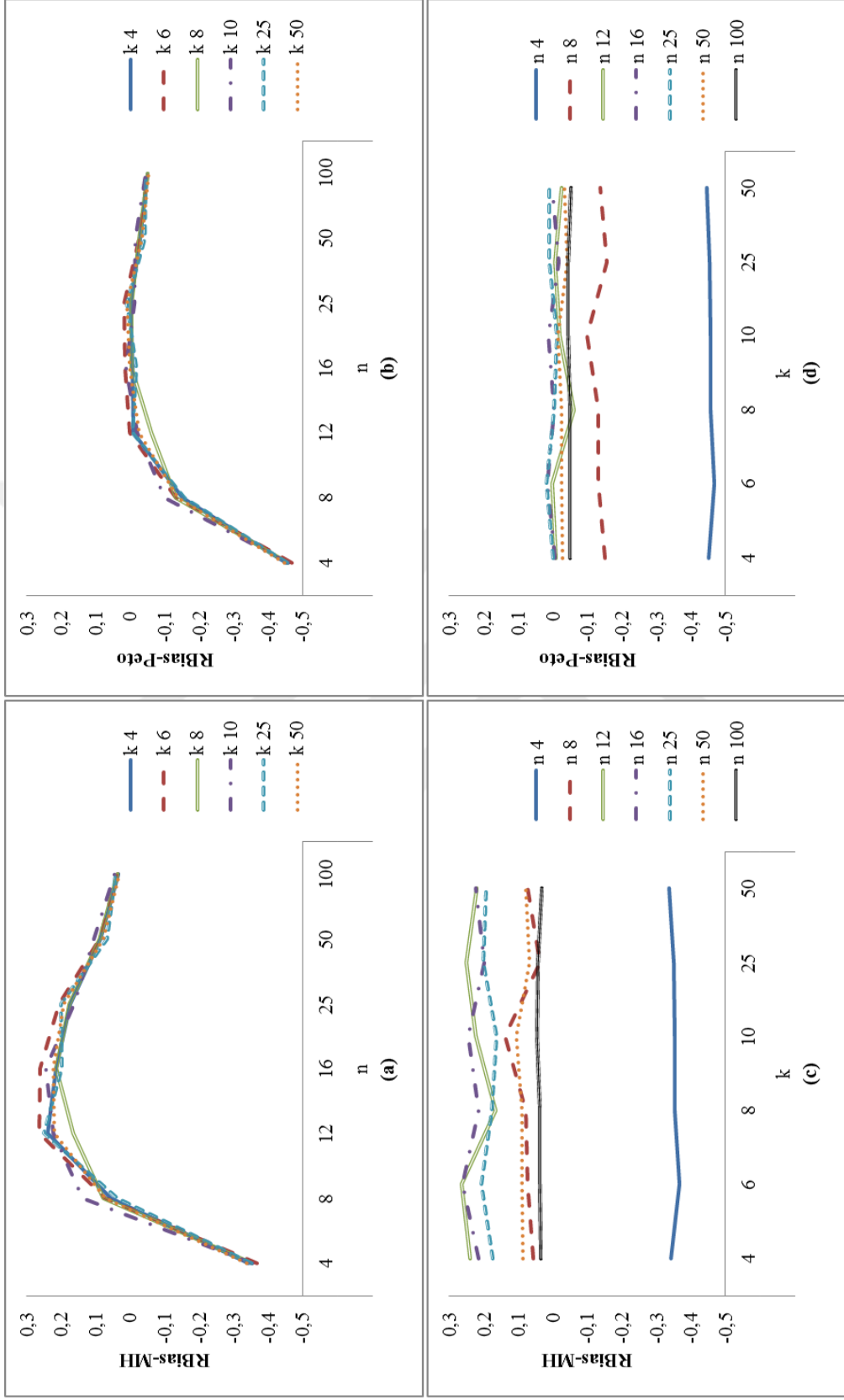




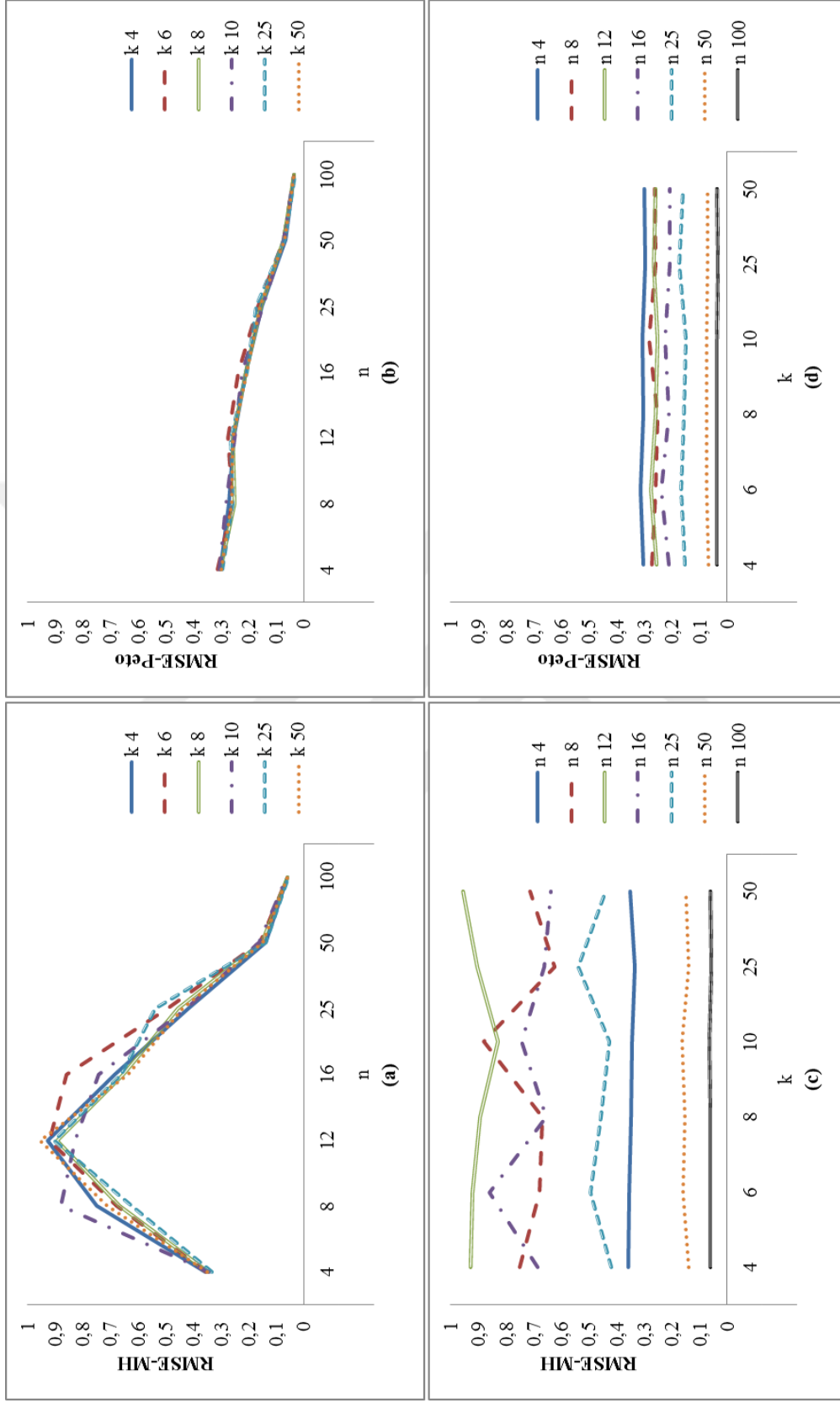
**Şekil 4.6.**  $P(E+VH_-)=0,5$  ve  $P(E+VH_+)=0,7$  için  $n$ ' e ve  $k$ ' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif MSE değerleri grafiği.

**Tablo 4.4. Sabit Etki Modelinde  $P(E^+|H^-)=0,5$  vs  $P(E^+|H^+)=0,8$  için Simülasyon Sonuçları**

$P(E^+ H^-)$	$P(E^+ H^+)$	Anakütle OR	k	$n_H=n_K$	RBias <sub>MH</sub>	RBias <sub>Peto</sub>	RMSE <sub>MH</sub>	RMSE <sub>Peto</sub>
0,50	0,80	4,0131	4	4	-0,341839	-0,451360	0,358788	0,304516
				8	0,058004	-0,149855	0,749671	0,271674
				12	0,240601	-0,008095	0,927307	0,255203
				16	0,215264	-0,006575	0,685994	0,210228
				25	0,174666	0,000263	0,420085	0,152301
				50	0,085395	-0,027224	0,137617	0,066879
				100	0,035951	-0,050586	0,061314	0,037438
			6	4	-0,367782	-0,468301	0,354429	0,314667
				8	0,071972	-0,132426	0,677584	0,259264
				12	0,264583	0,002921	0,921973	0,274466
				16	0,261954	0,015235	0,860739	0,238394
				25	0,207026	0,019006	0,493551	0,165397
				50	0,090060	-0,026459	0,158545	0,073971
				100	0,037081	-0,049647	0,059861	0,036284
			8	4	-0,352193	-0,456448	0,347601	0,304032
				8	0,077867	-0,131403	0,669381	0,250529
				12	0,165490	-0,060366	0,894972	0,258993
				16	0,215544	-0,003079	0,654264	0,210495
				25	0,176799	-0,002764	0,456829	0,155931
				50	0,088856	-0,026151	0,152117	0,073207
				100	0,037131	-0,049561	0,060005	0,036829
			10	4	-0,353925	-0,457115	0,342424	0,304828
				8	0,139019	-0,097943	0,881788	0,283852
				12	0,222841	-0,019355	0,828414	0,252088
				16	0,245287	0,012544	0,744059	0,225920
				25	0,163284	-0,010379	0,426561	0,151066
				50	0,105221	-0,014466	0,163825	0,073968
				100	0,044425	-0,044111	0,062418	0,036309
			25	4	-0,351751	-0,454120	0,332425	0,297505
				8	0,037416	-0,155744	0,623276	0,259599
				12	0,251025	-0,005313	0,903757	0,265205
				16	0,199145	-0,016524	0,662915	0,208213
				25	0,202567	0,009463	0,537356	0,174749
				50	0,067686	-0,041056	0,138315	0,069915
				100	0,043318	-0,044619	0,058505	0,034683
			50	4	-0,336000	-0,446780	0,352342	0,301242
				8	0,072970	-0,135961	0,713862	0,261334
				12	0,219345	-0,026425	0,954154	0,258992
				16	0,222849	0,002751	0,638327	0,206465
				25	0,191945	0,010466	0,440884	0,159451
				50	0,077542	-0,034294	0,148410	0,071871
				100	0,032458	-0,053748	0,060648	0,037117



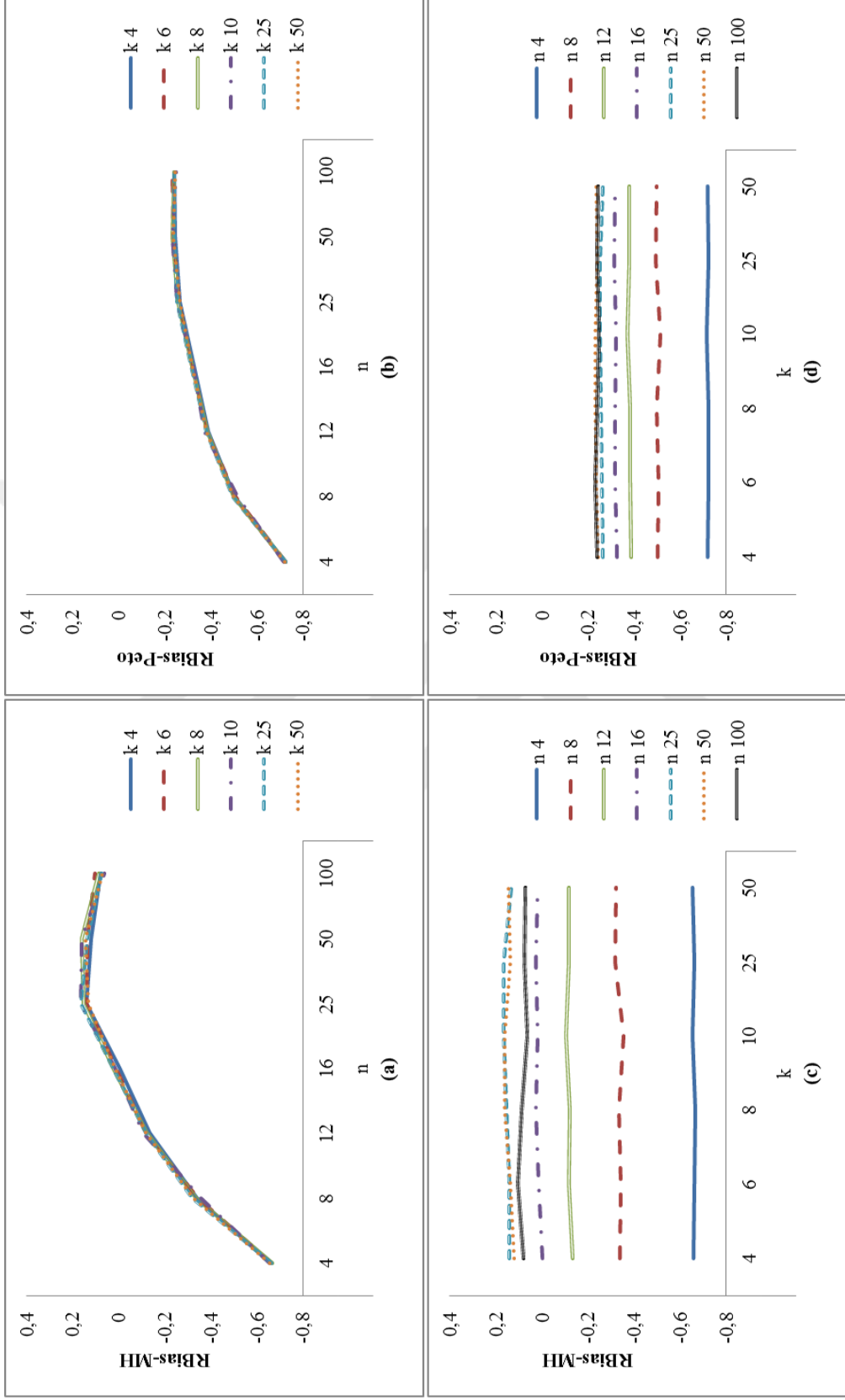
**Şekil 4.7.**  $P(E^{+} \setminus H^{-})=0,5$  ve  $P(E^{+} \setminus H^{+})=0,8$  için  $n'$  e ve  $k'$  ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif Bias değerleri grafiği.



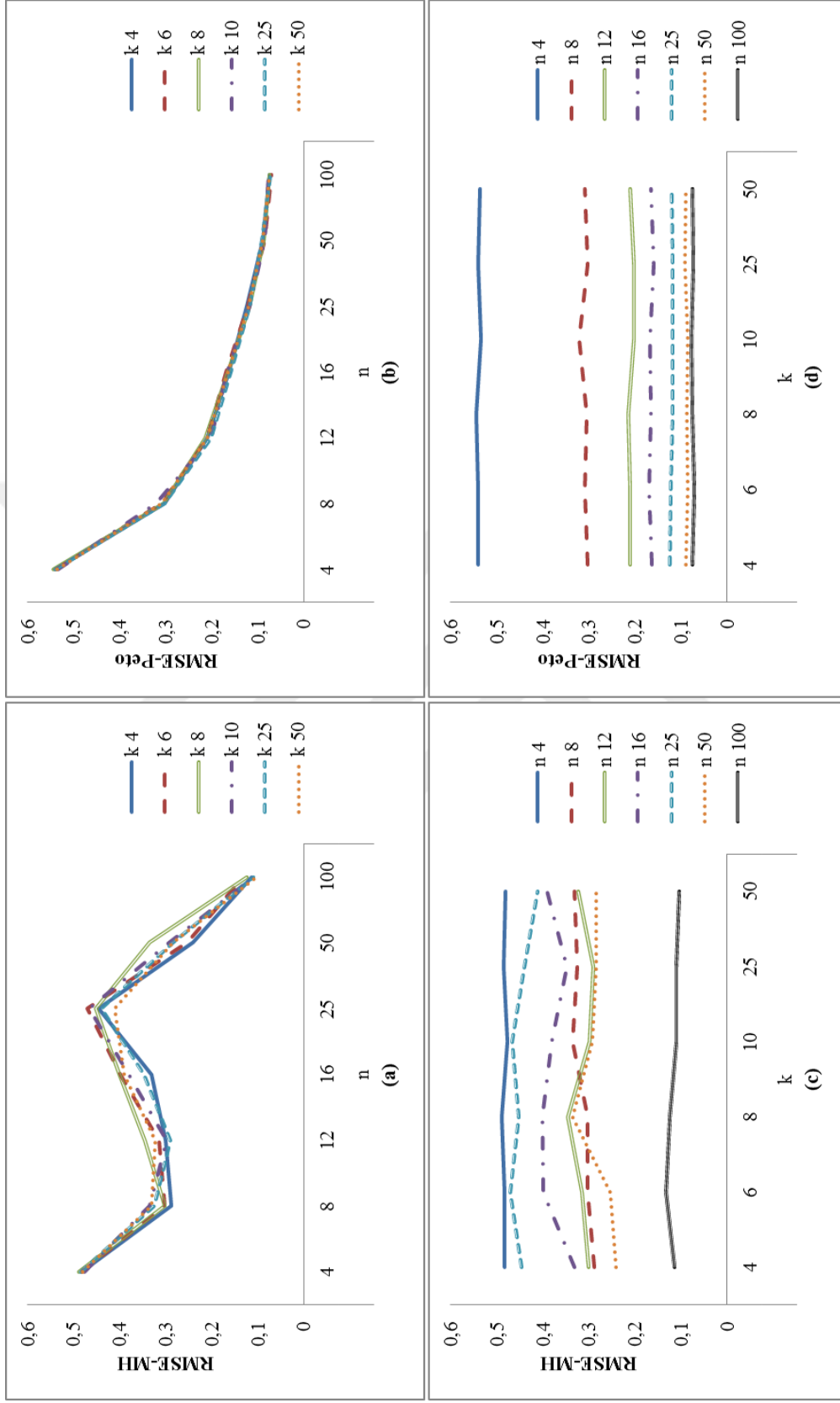
**Şekil 4.8.**  $P(E+VH^-)=0,5$  ve  $P(E+VH^+)=0,8$  için  $n$  e ve  $k$ ' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif MSE değerleri grafiği.

**Tablo 4.5.** Sabit Etki Modelinde  $P(E^+|H^-)=0,5$  vs  $P(E^+|H^+)=0,9$  için Simülasyon Sonuçları

$P(E^+ H^-)$	$P(E^+ H^+)$	Anakütle OR	k	$n_H=n_K$	RBias <sub>MH</sub>	RBias <sub>Peto</sub>	RMSE <sub>MH</sub>	RMSE <sub>Peto</sub>
0,50	0,90	9,0080	4	4	-0,659081	-0,720863	0,484049	0,539451
				8	-0,338268	-0,500239	0,289201	0,302212
				12	-0,131917	-0,385325	0,299686	0,210849
				16	-0,003268	-0,325260	0,331885	0,163951
				25	0,140306	-0,262116	0,446144	0,123609
				50	0,122377	-0,241984	0,241798	0,090600
				100	0,080909	-0,239808	0,113249	0,075019
			6	4	-0,660458	-0,721489	0,483801	0,539690
				8	-0,340883	-0,504040	0,302950	0,309596
				12	-0,117560	-0,382132	0,315003	0,210171
				16	0,016243	-0,318937	0,399634	0,168718
				25	0,143127	-0,261819	0,470657	0,123053
				50	0,137433	-0,235801	0,253376	0,086265
				100	0,103084	-0,230280	0,133428	0,071160
			8	4	-0,664314	-0,724193	0,489010	0,543643
				8	-0,332703	-0,498631	0,301782	0,305426
				12	-0,121830	-0,384454	0,345402	0,214709
				16	0,027767	-0,316408	0,401611	0,165117
				25	0,153287	-0,255717	0,452511	0,118354
				50	0,162133	-0,231560	0,335784	0,087487
				100	0,086961	-0,237988	0,124674	0,075905
			10	4	-0,651502	-0,716012	0,477070	0,533246
				8	-0,352691	-0,512395	0,335361	0,320283
				12	-0,102912	-0,371612	0,298434	0,202661
				16	0,017224	-0,321094	0,379599	0,167542
				25	0,167195	-0,250829	0,467475	0,119132
				50	0,160270	-0,229805	0,293422	0,085039
				100	0,064223	-0,246212	0,110680	0,077541
			25	4	-0,661936	-0,722010	0,485264	0,540233
				8	-0,318128	-0,492005	0,326085	0,302562
				12	-0,117445	-0,377376	0,289809	0,202327
				16	0,027582	-0,311424	0,347651	0,159297
				25	0,167186	-0,252539	0,440889	0,117721
				50	0,137831	-0,238866	0,284643	0,090998
				100	0,077087	-0,239381	0,110438	0,074230
			50	4	-0,652773	-0,718256	0,481104	0,537197
				8	-0,323136	-0,497703	0,331758	0,308087
				12	-0,116339	-0,380277	0,322458	0,210597
				16	0,020563	-0,317542	0,390274	0,165886
				25	0,132473	-0,262850	0,41156	0,121083
				50	0,146399	-0,236426	0,283927	0,089228
				100	0,071748	-0,242024	0,103639	0,075052



**Şekil 4.9.**  $P(E^{+}H^{-})=0,5$  ve  $P(E^{+}H^{+})=0,9$  için  $n'$  e ve  $k'$  ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif Bias değerleri grafiği.



**Şekil 4.10.**  $P(E+|H-)=0,5$  ve  $P(E+|H+)=0,9$  için  $n'$  e ve  $k'$  ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif MSE değerleri grafiği.

## **4.2. Meta Analizine Alınan Çalışmaların Heterojen Olduğu Duruma ait Bulgular**

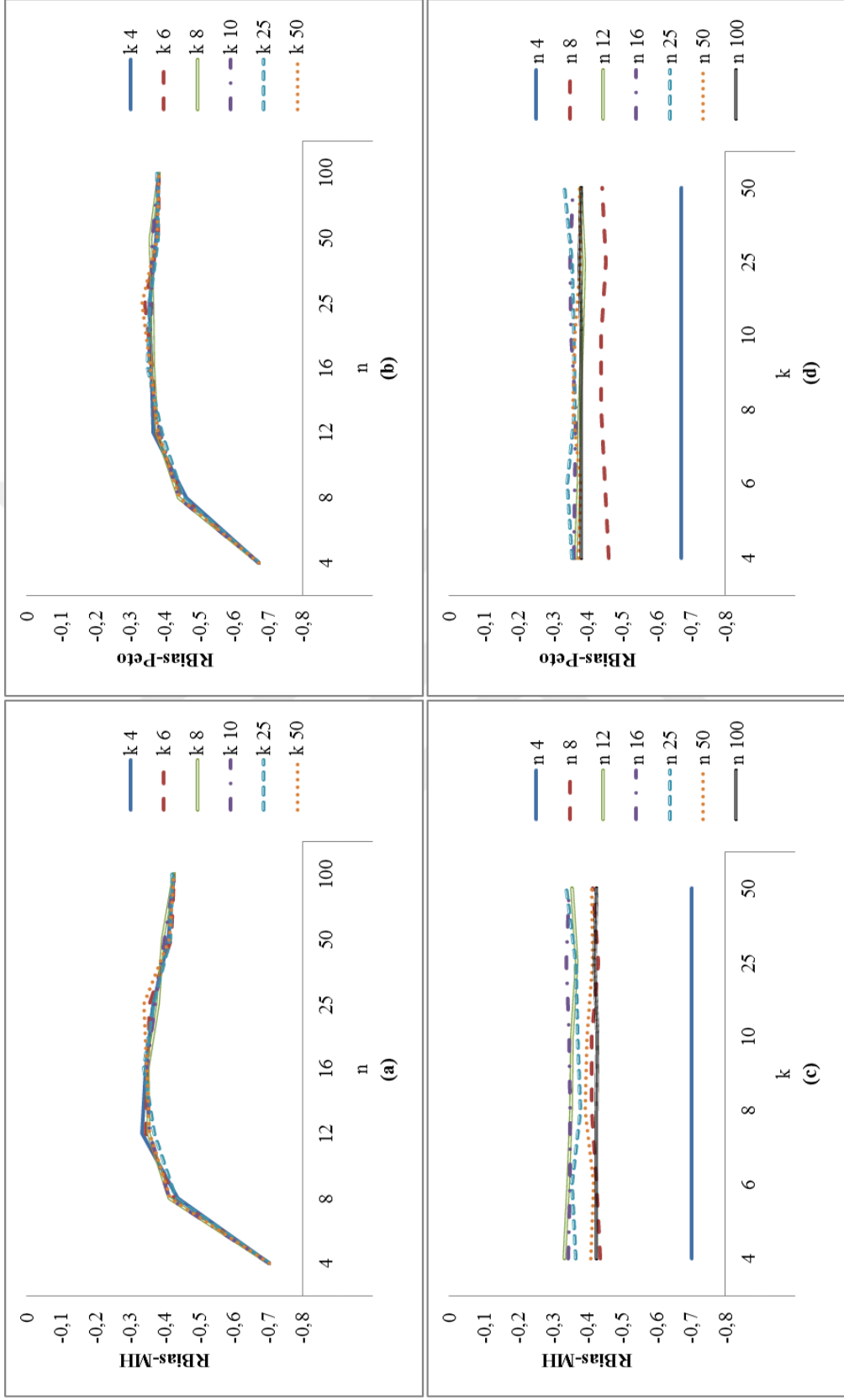
Meta analizine alınan çalışmaların heterojen olduğu durum dikkate alınarak yapılan simülasyon çalışması ile elde edilen veriler analiz edilmiş ve analizlerden elde edilen bulgular Tablo 4.6., Şekil 4.11. ve 4.12. aracılığıyla sunulmuştur. Hasta grubunda farklı etkene maruziyet oranlarına göre elde edilen varsayımsal anakütlelere ilişkin anakütle OR değerleri yine meta analiz ile birleştirilerek Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerine göre birleştirilmiş anakütle OR değerleri elde edilmiştir. Bu birleştirilmiş anakütle OR değerleri ile hesaplanan RB ve RMSE değerleri sunulmuştur.

Burada da grafikler yine iki farklı şekilde sunulmuştur. İlki, çalışmada belirlenmiş olan örneklem büyüklüğü ( $n$ ) değerlerine göre Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinden elde edilmiş olan RB ve RMSE değerlerinin çizdirilmesidir. Burada amaç örneklem sayısının değişiminden, verilen iki yönleme ait RB ve RMSE değerlerinin nasıl etkilendiğinin incelenmesidir. İkincisi ise, çalışmada belirlenmiş olan meta analizine alınan çalışma sayısına ( $k$ ) göre Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinden elde edilmiş olan RB ve RMSE değerlerinin çizdirilmesidir. Burada ise amaç meta analizine alınan çalışma sayısının değişiminden, verilen iki yönleme ait RB ve RMSE değerlerinin nasıl etkilendiğinin incelenmesidir.

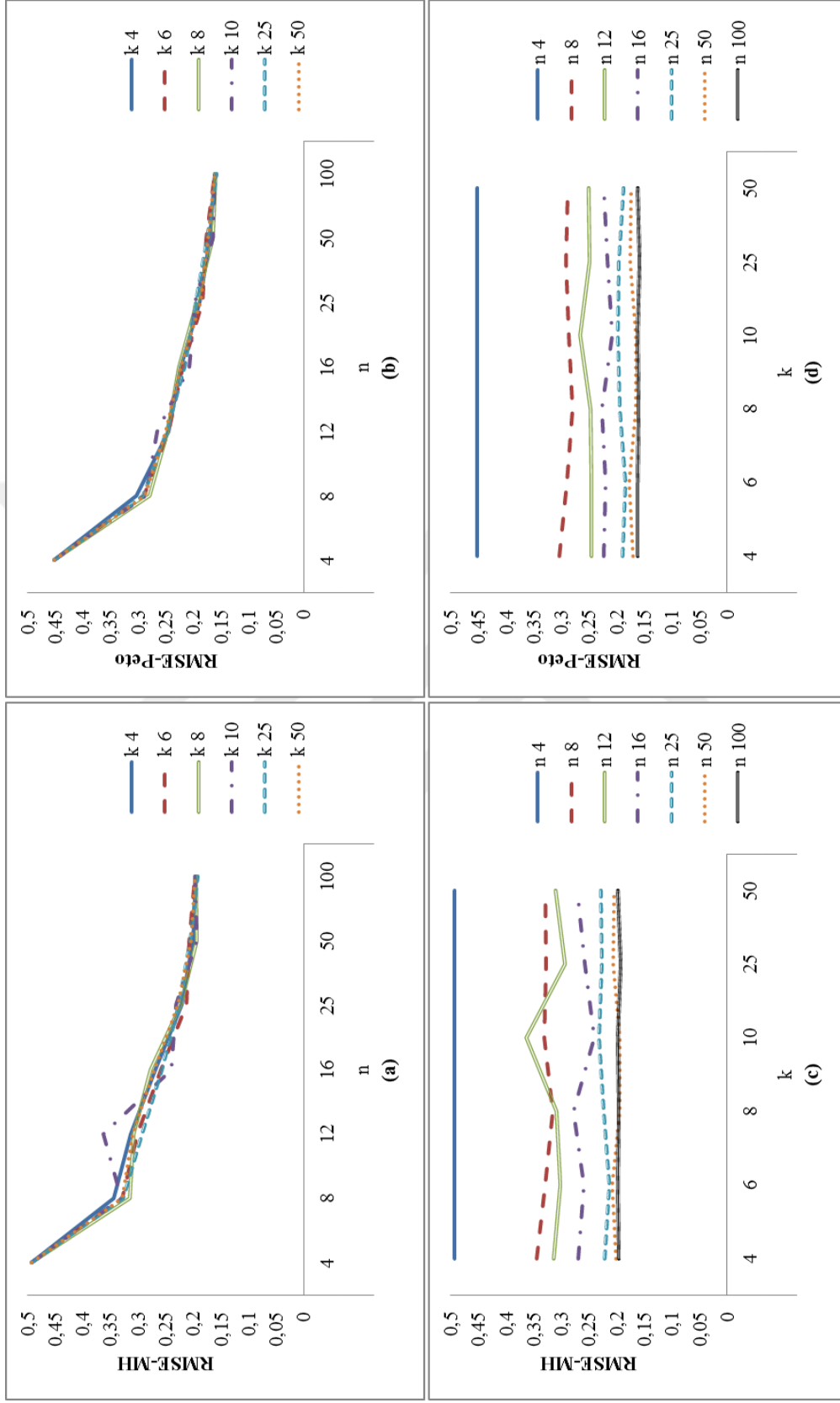


**Tablo 4.6.** Rastgele Etki Modelinde  $P(E^+|H^-)=0,5$  vs  $P(E^+|H^+)=0,6, 0,7,0,8$  ve  $0,9$  için Simülasyon Sonuçları

$P(E^+ H^-)$	$P(E^+ H^+)$	Anakütle OR Değerleri	Birleştirilmiş Anakütle OR Değerleri	k	$n_H=n_K$	$R_{Bias_{MH}}$	$R_{Bias_{Peto}}$	$RMSE_{MH}$	$RMSE_{Peto}$
0,5	0,6 0,7 0,8 0,9	OR <sub>0,6</sub> =1,502 OR <sub>0,7</sub> =2,344 OR <sub>0,8</sub> =4,000 OR <sub>0,9</sub> =9,036	OR <sub>MH</sub> =3,3595 OR <sub>Peto</sub> =3,0573	4	4	-0,702345	-0,672919	0,493289	0,452820
					8	-0,437646	-0,461380	0,343904	0,302672
					12	-0,334154	-0,365497	0,314550	0,245600
					16	-0,343564	-0,360030	0,270037	0,223174
					25	-0,367191	-0,353996	0,221843	0,189809
					50	-0,410646	-0,373975	0,200219	0,169892
				6	4	-0,702345	-0,672919	0,493289	0,452820
					8	-0,426849	-0,450440	0,328716	0,289313
					12	-0,344806	-0,373152	0,302234	0,244972
					16	-0,350961	-0,362582	0,259506	0,219230
					25	-0,356494	-0,342939	0,212763	0,184270
					50	-0,417549	-0,381083	0,207415	0,176874
				8	4	-0,702345	-0,672919	0,493289	0,452820
					8	-0,413159	-0,440708	0,316207	0,279409
					12	-0,353322	-0,378157	0,308453	0,247929
					16	-0,349732	-0,365308	0,278660	0,226260
					25	-0,380216	-0,364429	0,223714	0,194966
					50	-0,394484	-0,359292	0,194829	0,164938
				10	4	-0,702345	-0,672919	0,493289	0,452820
					8	-0,413765	-0,441333	0,331657	0,286871
					12	-0,356594	-0,386454	0,363882	0,265729
					16	-0,345948	-0,353649	0,240041	0,207475
					25	-0,373099	-0,360408	0,231788	0,198155
					50	-0,399672	-0,363354	0,193581	0,164379
				25	4	-0,702345	-0,672919	0,493289	0,452820
					8	-0,431748	-0,454995	0,327004	0,291429
					12	-0,369241	-0,389996	0,292952	0,248214
					16	-0,339439	-0,350944	0,256832	0,216068
					25	-0,366399	-0,355236	0,226344	0,195570
					50	-0,416552	-0,380467	0,206811	0,176262
				50	4	-0,702345	-0,672919	0,493289	0,452820
					8	-0,416456	-0,443983	0,329267	0,287354
					12	-0,356129	-0,381081	0,309955	0,249986
					16	-0,346600	-0,359322	0,271829	0,224117
					25	-0,339834	-0,334060	0,228045	0,186903
					50	-0,412194	-0,376365	0,203867	0,173587
				100	-0,427177	-0,382913	0,197359	0,161927	



Şekil 4.11.  $P(E^{+|H})=0,5$  ve  $P(E^{+|H^+})=0,6, 0,7, 0,8$  ve  $0,9$  olasılıklarına göre birleştirilmiş değerler için n e ve k' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif Bias değerleri grafiği.



**Şekil 4.12.**  $P(E+|H_-)=0,5$  ve  $P(E+|H_+)=0,6, 0,7, 0,8$  ve  $0,9$  olasılıklarına göre birleştirilmiş değerler için n' e ve k' ya göre Mantel Haenszel yöntemine (a, c) ve Peto yöntemine (b, d) ait Relatif MSE değerleri grafiği.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meta analizi, farklı yer ve zamanda yapılmış, yayınlanmış ve yayınlanmamış araştırma sonuçlarını birleştirme ve anakütleyle ilişkin parametre tahminleri yapma yöntemlerini içeren analitik bir yöntemdir (Hunter ve Schmidt, 1990).

Sağlık bilimlerinde, kategorik (nitel) veriler yaygın olarak kullanılan veri türlerinden birisidir. Özellikle, ilgilenilen değişkenin iki kategorili olduğu durumlarda, hesaplanan değişik tipte özet istatistikleri mevcuttur. Bunlar sırasıyla, iki olasılık farkından hesaplanan risk farkı (RD), bu iki olasılığın oranından elde edilen relatif risk (RR) ve bir olayın olma olasılığının, olmama olasılığına oranlanmasıyla bulunan odds oranı (OR) ve tedaviye gerekli sayı (NNT)'dir. Odds oranı, vaka kontrol araştırmalarından elde edilen verilerin analizinde, neden-sonuç ilişkisinin derecesinin hesaplanmasını sağlayan ve uygulama etkisini ortaya koyan bir özet istatistiğidir.

Tez çalışmasında, ikili değer alan veriler için özet istatistiği olan odds oranını birleştirmek için meta analizi yöntemlerinden en çok tercih edilen Mantel Haenszel (MH) ve Peto yöntemlerinin performansları örneklem büyüklüğüne ve meta analize alınan çalışma sayısına göre değerlendirilmiştir. İki yöntemin performanslarının değerlendirilmesinde anakütle parametresinin tahmininde yukarı veya aşağı tahmin yönünü gösteren relatif bias (RB) ve tahminde genel büyüklüğü veren relatif hata kareleri ortalaması (RMSE) olarak adlandırılan iki ölçü kullanılmıştır (Xing ve Nabendu, 2010).

Çalışmaların homojen olduğu durumda, hastalık-etken oranı eşit ( $P(H^+|E^+)=0,5$ ) olduğu durumu analize alınan çalışma sayısından bağımsız olarak örneklem büyüklüğü açısından değerlendirdiğimizde, küçük örneklerde Mantel Haenszel yönteminin istatistik tahmin değeri Peto yönteminin istatistik tahmin değerine göre anakütle parametre değerinden daha yüksek olan tahmin değerleri vermektedir. Örneklem büyüklüğü artarak özellikle orta ve büyük örneklem büyüklüklerine geldiğinde iki yöntemle ait istatistik değerleri birbirine oldukça yakın değerler verdiği görülmüştür. Ayrıca örneklem büyüklüğü arttıkça istatistik

değerlerinin azalarak 0'a yaklaştığı yani istatistik tahminlerinin anakütle parametre değerine yaklaştığı görülmektedir.

Benzer şekilde, genel büyüklük için  $P(H^+|E^+)=0,5$  olan durumu k'dan bağımsız olarak n açısından değerlendirdiğimizde ise, yine küçük örneklerde Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin istatistik tahmin değerleri anakütle parametre değerinden büyük sapmalar gösterdiği görülmüştür. Örneklem büyüklüğü artarak özellikle orta ve büyük örneklem büyüklüklerine doğru gelindiğinde iki yonteme ait istatistik tahmin değerleri birbirine oldukça yakın değerler vermektedir. Ayrıca örneklem büyüklüğü arttıkça genel büyüklüğün de azalarak 0'a yaklaştığı yani istatistik tahminlerinin anakütle parametre değerine yaklaştığı görülmektedir. Dolayısıyla genel büyüklük bakımından da anakütle tahmin değerine göre yukarı ve aşağı tahminlerdeki aynı durumun söz konusu olduğu söylenebilir.

Hastalık-etken oranının eşit ( $P(H^+|E^+)=0,5$ ) olduğu durumu analize alınan çalışma sayısı açısından değerlendirdiğimizde ise rasgeleliğe bağlı olarak önemsenmeyecek kadar küçük bazı dalgalanmalarla birlikte çalışma sayısının artışıyla hem yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerlerinde hem de genel büyüklük istatistik tahmin değerlerinde dikkate değer bir değişiklik olmamaktadır.

Hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,6$  olduğu durumu k'dan bağımsız olarak n açısından yukarı ve aşağı istatistik tahmin değeri için değerlendirilirse, örneklem büyüklüğünün 4 olduğu durum Mantel Haenszel yönteminin tahmin değeri Peto yönteminin tahmin değerine göre anakütle parametre değerinden daha yüksek olan tahmin değerleri vermektedir. Örneklem sayısı 8 olduğu durumda her iki yonteme ait yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerinin bir miktar yükseldiği ve n arttıkça azalarak 0'a doğru yaklaştığı görülmektedir.

Hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,6$  olduğu durumu k'dan bağımsız olarak n açısından genel büyüklük istatistik tahmin değeri için değerlendirilirse benzer bir durum söz konusu olacaktır. Burada da örneklem büyüklüğünün 4 olduğu durum her iki yöntemin tahmin değeri anakütle parametre değerinden büyük sapmalar gösteren tahmin değerleri vermektedir. Örneklem sayısı 8 olduğu durumda her iki yonteme ait genel büyüklük istatistik tahmin değerinin bir miktar yükseldiği ve n arttıkça azalarak 0'a doğru yaklaştığı görülmektedir.

Hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,6$  olduğu durumu analize alınan çalışma sayısı açısından değerlendirdiğimizde ise yine rasgeleliğe bağlı olarak önemsenmeyecek kadar küçük bazı dalgalanmalarla birlikte çalışma sayısının artışı hem yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerlerinde hem de genel büyüklük istatistik tahmin değerlerinde önemsenecek bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,7$  durumu için oluşturulan simülasyon senaryosunun sonuçları,  $k$ 'dan bağımsız olarak  $n$  açısından yukarı ve aşağı istatistik tahmin değeri için değerlendirildiğinde, örneklem büyüklüğünün 4 olduğu durum her iki yöntemin tahmin değerine göre anakütle parametre değerinden daha düşük olmakla birlikte Peto yönteminin tahmin değerinin Mantel Haenszel yönteminin tahmin değerine göre bir miktar daha düşük tahmin değeri vermektedir. Örneklem sayısı 8 olduğu durumda her iki yönteme ait yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerinin bir miktar yükselerek anakütle parametre değerinden yüksek istatistik tahmin değerleri verdiği görülmüş ve  $n$  arttıkça azalarak yine 0'a doğru yaklaştığı görülmüştür.

Aynı hastalık-etken oranı için  $k$ 'dan bağımsız olarak  $n$  açısından genel büyüklük istatistik tahmin değeri için değerlendirildiğinde ise örneklem büyüklüğünün 4 olduğu durum her iki yöntemin tahmin değeri anakütle parametre değerine göre bir miktar sapmalar gösteren tahmin değerleri vermektedir. Örneklem sayısı 8 olduğu durumda her iki yönteme ait genel büyüklük istatistik tahmin değerinin bir miktar yükseldiği ve bu yükselişin Mantel Haenszel yönteminde biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak  $n$ 'in artışıyla yine her iki yönteme ait genel büyüklük değerleri azalarak 0'a doğru yaklaştığı görülmektedir. Ayrıca her iki yöntemin genel büyüklük değerleri özellikle büyük örneklerde bir birine yakın tahminler vermektedir.

Hastalık-etken oranının  $P(H^+|E^+)=0,7$  olduğu durum için analize alınan çalışma sayısı açısından yaptığımız değerlendirme de ise yine önemsenmeyecek kadar küçük bazı dalgalanmalarla birlikte çalışma sayısının artışıyla hem yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerleri hem de genel büyüklük istatistik tahmin değerlerinde dikkate değer bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Hastalık-etken oranı artarak  $P(H^+|E^+)=0,8$  olduğunda ise bulgular biraz daha farklılaşmaktadır.  $k$ 'dan bağımsız olarak  $n$  açısından yukarı ve aşağı istatistik tahmin

değeri incelendiğinde her iki yöntem küçük örneklerde istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametre değerinden düşük olduğu görülmektedir. Her iki yöntemde de örneklem büyüklüğü orta büyüklüğe doğru arttığında istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametre değerini aşarak daha da büyük değerler vermektedir. Örneklem büyüklüğünün büyük olduğu durumlarda ise Mantel Haenszel yönteminin tahmin değeri anakütle parametre değerinden yüksek kalırken Peto yönteminin tahmin değeri ise tekrar anakütle parametre değerinin altına düşmektedir.

Aynı hastalık-etken oranı için  $k$ 'dan bağımsız olarak  $n$  açısından genel büyüklük istatistik tahmin değeri için değerlendirildiğinde ise Mantel Haenszel yönteminin tahmin değerinin örneklem büyüklüğü orta büyüklüğe doğru arttığında tahmin değerinin arttığı ve büyük örneklem büyüklüğüne doğru ise tahmin değerinin azalarak 0'a doğru yaklaştığı görülmektedir. Aynı durumda Peto yönteminin genel büyüklük istatistik tahmin değerinin ise küçük örneklem büyüklüğünde büyükken örneklem büyüklüğü arttıkça azalarak yine 0'a yaklaştığı görülmüştür.

Hastalık-etken oranının  $P(H^+|E^+)=0,8$  olduğu durum için de yine analize alınan çalışma sayısını dikkate aldığımızda çalışma sayısının değişmesiyle her iki yönteme ait hem yukarı ve aşağı istatistik tahminlerinde hem de genel büyüklük istatistik tahmin değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Çalışmaların homojen olduğu durum için son olarak hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,9$  olan durum incelendiğinde ise hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,8$  olduğu duruma benzer bir yapı ortaya çıkmaktadır. Yöntemler  $k$ 'dan bağımsız olarak  $n$  açısından değerlendirildiğinde, her iki yöntemin küçük örneklerde istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametre değerinden düşük olduğu görülmektedir. Mantel Haenszel yönteminde örneklem büyüklüğünün küçük olduğu durumlarda istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametre değerinden düşük olduğu tahminler görülürken, örneklem büyüklüğündeki artışla istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametre değerinden yüksek olduğu tahminler görülmektedir. Peto yönteminde ise hastalık-etken oranının yüksek olduğu durumlarda istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametre değerinden düşük olduğu tahminler görülmüştür.

Hastalık-etken oranı  $P(H^+|E^+)=0,9$  olan durum için  $k$ 'dan bağımsız olarak  $n$  açısından genel büyüklük istatistik tahmin değeri incelendiğinde ise küçük örneklem büyüklüğünde her iki yöntem de büyük tahmin değerleri vermektedir. Örneklem

büyükliğindeki artışla Mantel Haenszel yöntemine ait tahmin değeri önce bir miktar azalarak orta örneklem büyüklüğüne doğru küçük bir artış gösterip büyük örneklem büyüklüğüne doğru ise tekrar azalma eğilimi göstermektedir. Örneklem büyüklüğündeki artışla Peto yöntemine ait tahmin değeri ise giderek azalmaktadır.

Aynı hastalık-etken oranı için her iki yöntemde de  $k$  sayısının değişiminin yukarı ve aşağı tahmin değeri ile genel büyüklük tahmin değerlerini etkilemediği görülmektedir.

Çalışmaların homojen olduğu durumda her iki tahmin istatistiği için de hastalık-etken oranındaki artışla Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin birbirine yakın sonuçlar verme durumları daha büyük örneklemelerde gerçekleşmektedir. Genel olarak Peto yönteminin Mantel Haenszel yöntemine göre biraz daha tutarlı sonuçlar verdiği söylenebilir. Her iki yöntemde de yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerleri ve genel büyüklük istatistik tahmin değerlerinin çalışmalardaki  $n$  sayısından etkilendikleri görülmektedir.

Çalışmaların heterojen olduğu durum değerlendirildiğinde ise,  $k$ 'dan bağımsız olarak küçük örneklem büyüklüklerinde iki yöntem için de hem yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerleri hem de genel büyüklük istatistik tahmin değerleri açısından bir birine yakın tahmin değerleri vermektedir. Bununla birlikte Peto yönteminin istatistik tahmin değeri Mantel Haenszel yönteminin istatistik tahmin değerine göre anakütle parametre değerinden daha düşük olan tahmin değerleri vermektedir. Örneklem büyüklüğünün artışıyla iki yöntemde ait istatistik tahmin değerlerinin anakütle parametresine yaklaştığı ancak yine de anakütle parametre değerinden düşük olduğu görülmüştür.

Genel büyüklük istatistik tahmini bakımından ise Peto yönteminin istatistik tahmin değerinin Mantel Haenszel yönteminin istatistik tahmin değerine göre anakütle parametre değerine daha yakın sonuçlar verdiği görülmüştür.

Çalışmaların heterojen olduğu durumda da her iki yöntem için  $k$  sayısının değişiminin yukarı ve aşağı istatistik tahmin değerlerini ve genel büyüklük tahmin değerlerini etkilemediği görülmektedir.

Çalışmaların homojen olduğu durum göz önüne alındığında her iki yöntemin de hem örneklem büyüklüğünün değişiminden, hem de hastalık-etken oranının değişiminden etkilendiği görülürken, analize alınan çalışma sayısının değişiminden



etkilenmediği görülmüştür. Yöntemler hastalık-etken oranının değişiminden benzer şekilde etkilenerek hastalık-etken oranının artışıyla tahmin değerlerinin anakütle parametre değerinin üstündeki değerlerden anakütle parametre değerinin altındaki değerlere doğru bir eğilim gösterdiği görülmüştür.

Hastalık-etken oranı ne olursa olsun, örneklem artışı ile Peto yönteminin Mantel Haenszel yöntemine göre anakütle parametre değerine daha yakın ve tutarlı sonuçlar verdiği görülmüştür.

Çalışmaların heterojen olduğu durum göz önüne alındığında her iki yöntemin de yine örneklem büyüklüğünün değişiminden etkilendiği görülürken, analize alınan çalışma sayısının değişiminden etkilenmediği görülmüştür.

Çalışmaların homojen olduğu durumda benzer şekilde, örneklem artışı ile Peto yönteminin Mantel Haenszel yöntemine göre anakütle parametre değerine daha yakın ve tutarlı sonuçlar verdiği görülmüştür.

Sonuç olarak, gerek çalışmaların homojen olduğu durum gerekse çalışmaların heterojen olduğu durum göz önüne alındığında, her iki yöntemin örneklem büyüklüğü değişiminden etkilenirken analize alınan çalışma sayısından etkilenmediği ve Peto yönteminin Mantel Haenszel yöntemine göre daha tutarlı ve iyi tahmin sonuçları verdiği görülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abramson JH (1994) *Making Sense of Data*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press.
- Altman DG (1998) Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 317: 1309-1312.
- Anderson P, Green S (2002) *Cochrane Collaboration open learning material for reviewer*. Version 1.1. The Cochrane Collaboration.
- Bailer III JC, Mosteller F (1992) *Reviews and meta-studies, Medical Uses of Statistics*. 2nd ed. Boston, NEJM Books.
- Bailey KR (1987) Inter-study differences: How should they influence the interpretation and analysis of results? *Statistics in Medicine*. 6:351-358.
- Baujat B, Mah C, Pignon J, Hill C (2002) A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*. 21(18):2641–2652.
- Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KGM (2009) More than numbers: The Power of Graphs in Meta Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 169 (2):249-255.
- Bland M (2006) *Meta-analysis: dealing with heterogeneity*. Erişim Adresi: <https://www-users.york.ac.uk/~mb55/msc/systrev/week7/hetpub-compact.pdf> (22.08.2016)
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR (2009) *Introduction to Meta Analysis*. 1st ed., United Kingdom, John Wiley & Sons, Ltd.
- Bouzas JC, Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D (2001) HEpiMA: software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 64(2), 101-107.
- Burlak JA and Lipsey MW (1991) *A Practitioner's Guide to Meta- Analysis*. *American Journal of Community Psychology*, 19(3), 291-331.
- Cochran WG (1954) The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 10 (1):101–129.
- Cooper H, Hedges LV (1994) *The Handbook of Research Synthesis*. New York: Russell Sage Foundation.
- Deeks JJ (2002) Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Statistics in Medicine*. 21: 1575-1600.
- DerSimonian R and Laird N (1986) *Meta-Analysis in Clinical Trials*. *Controlled Clin Trials*, 7: 177-88.
- Durlak JA (2009) How to Select, Calculate and Interpret Effect Size. *Journal of Pediatric Psychology*. 1-12.
- Duval, SJ (2005) The trim and fill method. In H. R. Rothstein, A. J. Sutton, & M. Borenstein (Eds.) *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment, and adjustments* (pp. 127–144). Chichester, England: Wiley.
- Elwood M (2003) *Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials*. 3rd. Ed. New York: Oxford Medical Pub. 198-217.
- Furr M (2008) *Psychology Department, Wake Forest University, Summary of Effect Sizes and Their Links to Inferential Statistics*.
- Fern EF, Monroe KB (2009) Effect-size estimates: Issues and problems in Interpretation. *The Journal of Consumer Research*,; 23(2)(Sep, 1996): 89-105.

Friedrich JO, Adhikari NKJ, Beyene J (2008) The ratio of means methods as an alternative to mean difference for analyzing continuous outcome variables in meta-analysis: A simulation study. *BMC Medical Research Methodology*. 8:32.

Galbraith, RF (1988a) Graphical display of estimates having differing standard errors. *Technometrics*, 30(3), 271–281.

Galbraith, RF (1988b) A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 7(8), 889–894.

Gliner JA, Morgan GA, Harmon RJ (2003) Meta-Analysis: Formulation and Interpretation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(11): 1376-1379.

Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G. (2012) A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. *Systematic Reviews*, 1, 34.

Hardy RJ, Thompson SG (1998) Detecting and Describing Heterogeneity in Meta Analysis, *Statistics in Medicine*. 17(8): 841-856.

Hartung J, Knapp G, Sīnha BK (2008) *Statistical Meta Analysis with Applications*. John Wiley & Sons, Inc. Publication, New Jersey, page 63-68.

Hedges LV (1992) Meta Analysis. *Journal of Educational Statistics*, 17(4): 279- 296.

Hedges LV, Olkin I (1985) *Statistics Methods for Meta-analysis*, Academic Press, Boston.

Higgins JPT, Green S (2006) *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* 4.2.6. The Cochrane Collobariton.

Higgins JPT, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta analysis. *Statistics in Medicine*. 21 (11):1539-1558.

Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ (2009) A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A*, 172, 137-159.

Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J (2006) Assessing heterogeneity in metaanalysis: Q statistics or  $I^2$  Index? *Psychological Methods*,; 11(2):193-206.

Hunter JE and Schmidt FL (1990) *Methods of meta-analysis: Correcting error and bias in research findings*. Beverly Hills, CA: Sage.

Hunter J, Schmidt FL, Jackson GB (1982) *Meta-Analysis: Cumulating research findings across studies*, Sage Publication, California, page 56-62.

L'abble KA, Detsky, AS, O'Rourke K (1987) Meta analysis in clinical research. *Annals of Internal Medicine*, 107(2): 224-233.

Leandro G (2005) *Meta-Analysis in Medical Research - The Handbook for the Understanding and Practice of Meta-Analysis*, Blackwell Publishing. ISBN 1-4051-2733-3, page:39-42.

Ledesma RD, Macbeth G, Kohan NC (2009) Computing effect size measures with VİSta- The Visual Statistics System. *Tutorial in Quantitative Methods for Psychology*, 5(1): 25-34.

Light RJ, Pillemer DB (1984) *Summing up: The Science of Reviewing Research*. Cambridge, Massachusetts. Harvard University Press. ISBN 0-674-85431-4.

Lipsey MV and Wilson DB (2001) *Practical meta-analysis*. Sage Publication. Thousand Oaks, CA.

Marubini E and Valsecchi MG (1995) *Analysis Survival Data From Clinical Trials and Observational Studies*, West Sussex, England.

McGraw K, Wong S (1992) A common language effect size statistics. *Psychological Bulletin*. 111(2): 361-365.

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

Patsopoulos N, Evangelou E, Ioannidis JPA (2008) Sensitivity of between-study heterogeneity in metaanalysis: proposed metrics and empirical evaluation. *International journal of Epidemiology*. 37 (5): 1148-1157.

Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, 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 DB (1994) *Meta-Analysis Decision Analysis and Cost Effectiveness Analysis*. Oxford University Press. p.96–114.

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

Rosenthal R (1984) *Meta-Analytic Procedures For Social Research Vol. III*, Sage Publications, Beverly Hills, New Delhi, London.

Rosenberg MS, Adams DC, Gurevitch J (2000) *MetaWin Statistical Software for Meta-Analysis Version 2.0*, Sinauer Associates, Inc. page: 13-16.

Rosenthal R, DiMatteo MR (2001) Meta-analysis: Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu. Rev. Psychol*. 52: 59-82.

Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M (2008) Undue reliance on I<sup>2</sup> in assessing heterogeneity may mislead, *BMC Medical Research Methodology*. 8: 79.

Schechtman E (2002) Odds Ratio, Relative Risk, Absolute Risk Reduction and the Number Needed to Treat- Which of These Should We Use? *Value in Health*. 5(5): 431-436.

Song F, Sheldon TA, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR (2001) Methods for Exploring Heterogeneity in Meta-analysis. *Evaluation & The Health Professions*. 24(2):126-151.

Sterne Jonathan AC, Egger Matthias (2001) Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 54 (10): 1046–1045.

Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F (2000) *Methods for Meta-analysis in Medical Research*, Third Avenue, New York, John Wiley & Sons, Ltd.

Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D (1999) Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 150 (2): 206-215.

Virgili G, Conti AA, Moja L, Gensini GF, Gusino R (2009) Heterogeneity and meta analyses:do study results truly differ? *Internal and Emergency Medicine*. 4:423-427.

Whitehead A (2002) *Meta analysis of controlled clinical trials*, 1st Ed. England, JohnWiley& Sons.

Whitehead A and Whitehead JA (1991) *General Parametric Approach To The Meta-Analysis Of Randomised Clinical Trials*. *Statist. Med*. 10:1665–1677.

Wolf FM (1986) *Meta-Analyses: Quantitative Methods For Research Synthesis*, Vol. III 07-059, Sage Publications, Beverly Hills, New Delhi, London.

Yang X and Pal N (2010) Estimation of a population size through capture-mark-recapture method: a comparison of various point and interval estimators. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 80 (3): 335–354.

Xu H, Platt RW, Luo ZC, William S, Fraser WD (2008) Exploring heterogeneity in meta analyses: needs, resources and challenges. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 22 (Suppl.1): 18-28.



## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

$\chi^2$ : Ki-kare

CLES: Ortak dilde etki büyüklüğü istatistiği (Common Language Effect Size)

df: Serbestlik derecesi (Degrees of Freedom)

MD: Ortalamalar arası fark (Mean Difference)

MH: Mantel Haenszel yöntemi

NNT: Tedaviye gerekli sayı (The Number Needed To Treat)

OR: Odds oranı (Odds Ratio)

$OR_{MH}$ : Mantel Haenszel yönteminden elde edilen birleştirilmiş odds oranı

$OR_{Peto}$ : Peto yönteminden elde edilen birleştirilmiş odds oranı

$P_H$ : Hasta grubundaki durum riski olasılığı

$P_K$ : Kontrol grubundaki durum riski olasılığı

RB: Relatif Bias (Relative Bias)

RD: Risk farkı (Risk Difference)

RMSE: Relatif Hata Kareleri Ortalaması (Relative Mean Squared Error)

RoM: Yanıt oranı yöntemi (Ratio of Means Method, Response ratio)

RR: Relatif risk (Relative Risk)

SE: Standart Hata (Standard Error)

SMD: Standardize edilmiş ortalamalar arası fark (Standardized Mean Difference)

## **8. TEŞEKKÜR**

Doktora öğrenimi boyunca ve tez çalışmasının konusunun belirlenmesi, gerçekleşmesi ve sonuçlandırılması sırasında bilimsel, maddi manevi tüm desteklerini esirgemeyerek olağanüstü çaba sarf eden değerli hocam Prof. Dr. İlker ERCAN'a, tez savunma sınavına hazırlanmamdaki katkı ve desteklerinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na; ayrıca, bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde değerli katkılarını sunan tez izleme komitesinde yer alan değerli hocam Prof. Dr. Berna YAZICI'ya da şükranlarımı sunarım. Bunlarla beraber her koşulda gerek maddi gerek manevi yanımda olan anneme, babama kardeşlerime ve eşime büyük şükranlarımı sunarım.

## **9. ÖZGEÇMİŞ**

1983 yılında Elazığ'da doğan Mehmet Onur KAYA, yükseköğrenimini 2005 – 2009 yılları arasında Fırat Üniversitesinde tamamlamıştır. 2009 – 2011 yılında Fırat Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı, Uygulamalı İstatistik Bilim Dalında yüksek lisans eğitimini tamamlamıştır. Daha sonra askerlik görevini yerine getirerek 2013 yılında terhis olmuş ve hemen akabinde 2013 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında doktora eğitimine başlamıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalında Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktadır.