

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TIBBİ İSTATİSTİKLERİN BİRLEŞTİRİLMESİNDE
KULLANILAN YÖNTEMLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Tuba ŞEKERCİ

Anabilim Dalı: İstatistik

Danışman: Doç. Dr. Mehmet GÜRCAN

ELAZIĞ-2017

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ İSTATİSTİKLERİN BİRLEŞTİRİLMESİNDE
KULLANILAN YÖNTEMLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuba ŞEKERCİ

142133101

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 17.08.2017

Tezin Savunulduğu Tarih: 15.09.2017

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet GÜRCAN

Diğer Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Sinan ÇALIK

Prof. Dr. Cemil ÇOLAK

ELAZIĞ-2017

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım esnasında gerek ders gerekse tez dönemimde yardımlarını esirgemeyen, çalışmamın her aşamasındaki, düşünceleri ve ilgilerinden dolayı başta danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Gürcan'a, benden hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve her konuda yanımda olan, hiçbir desteği ve yardımı esirgemeyen sevgili eşime en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

TUBA ŞEKERCİ
ELAZIĞ-2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
TABLolar LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Meta Analizin Tarihsel Gelişimi	2
2. MATERYAL VE METOT	5
2.1. Meta Analizinde Çalışma Sonuçlarını Birleştirmenin Avantajları	5
2.2. Meta-analizin Uygulandığı Çalışmalar	5
2.3. Meta-analizin Uygulama Aşamaları	6
2.4. Meta-analizine Alınacak Çalışmaların Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar	6
2.5. Kayıp Çalışmaların Meta-analizine Etkileri	8
2.6. Meta-analizinde Heterojenlik	9
2.7. Bir Meta-analizi Çalışmasının Değerlendirilmesi	10
2.7.1. Hedefler	10
2.7.2. Çalışmaların ayırt edilmesi ve seçilmesi	10
2.7.3. Çalışmalar Hakkında Bilgi	11
2.7.4. Analiz Yöntemleri	11
2.7.5. Bulgular	12
2.8. Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	13
2.8.1. Etki Ölçümleri	14
2.8.1.1. Odds oranı	14
2.8.1.2. Risk oranı	14
2.8.1.3. Hız oranı	15
2.8.1.4. Prevelans	15
2.8.1.5. Görel Risk	15
2.8.2. Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	15
2.8.2.1. Mantel-Haenzel Yöntemi	15
2.8.2.2. Peto Yöntemi	17
2.8.2.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem	18
2.8.2.4. Snedecor Yöntemi	20
2.8.2.5. Cochran testi	20
2.8.2.6. Woolf testi	21

2.8.3.	Olasılık Değerlerinin Birleştirilmesi	22
2.8.3.1.	Tippett Yöntemi	22
2.8.3.2.	Stouffer Yöntemi.....	22
2.8.3.3.	Fisher Yöntemi	22
2.8.3.4.	Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi	23
2.8.3.5.	Logit Yöntemi	23
2.8.4.	Etki Büyüklüğünün Belirlenmesi	24
2.8.5.	Korelasyon Katsayılarının Birleştirilmesi ve Kullanılan Yöntemler	25
2.8.5.1.	Hunter ve Schmid Yöntemi.....	25
2.8.5.2.	Fisher Yöntemi.....	26
2.8.5.2.1.	<i>d</i> -İstatistiğinin Standart Hatası.....	30
2.8.6.	Sürekli Olmayan Değişkenlerin Birleştirilmesi.....	32
2.8.6.1.	Der-Simonian - Laird Yöntemi	32
2.8.6.2.	Hedges ve Olkin'in Ağırlıklı İntegrasyon Yöntemi	33
2.8.6.3.	Hunter ve Schmid'in Bare Bones Yöntemi	34
2.8.7.	Homojenlik Kavramı.....	35
2.8.7.1.	Moderatör Değişken	36
2.8.7.2.	Moderatör Değişkenlerin Analizi	36
2.8.7.2.1.	Çalışmaların alt gruplara ayrılması.....	36
2.8.7.2.2.	Çalışma Karakterlerinin Korelasyonu.....	37
2.8.8.	Hedges ve Olkin 'in (1985) Sabit Etki Modelleri İçin Homojenlik Test İstatistikleri.....	37
2.8.8.1.	Mantel-Haenzel Yöntemi	37
2.8.8.2.	Peto Yöntemi.....	38
2.8.8.3.	Genel Varyansa Dayalı Yöntem.....	38
2.8.8.4.	Heterojenlik.....	39
2.8.8.5.	Meta Analizin Gücü	40
2.8.8.6.	Meta Regresyon.....	41
2.8.8.6.1.	Meta Regresyon Analizi için Bazı Formüller	43
3.	BULGULAR	44
3.1.	Üretilmiş Veri Setleri	44
3.2.	2x2 Tipindeki Klinik Veriler İçin Olasılık Değerleri	54
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
	EKLER.....	58
	KAYNAKLAR.....	76
	ÖZGEÇMİŞ.....	78

ÖZET

Günümüzde hızlı bir şekilde artan, sıklıkla farklı bulgulara sahip araştırmalar meta-analizi ihtiyacını arttırmıştır. Meta-analizi, belirli bir konuda yapılmış birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir. Meta analizin spesifik yönü, tek başına yargıya güvenmekten ziyade nicel yöntemleri kullanmasıdır. Bu özellik, onu literatürlerin klasik gözden geçiriminden ayırır.

Bu tez çalışmasında, belirli bir konu üzerinde farklı yer ve zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından yapılmış olan yayınlanmış veya yayınlanmamış ancak erişilebilir olan birçok çalışmayı bir araya getirmek için hemen hemen her bilim dalında ihtiyaç duyulan bir istatistiksel yöntem olan meta analizinin tanıtımı yapılmıştır. Üretilen veri setleri üzerinde odds oranları hesaplanarak meta analizi yöntemiyle farklı çalışmalardaki odds oranları literatürde kullanılan iki farklı yöntemle birleştirilmiştir. Ayrıca odds oranına alternatif olarak yeni bir etki büyüklüğü kriteri sunularak bu kriterin farklı çalışmalardaki değerlerinin nasıl birleştirileceği veri seti üzerinde gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meta Analiz, Mantel Haenzel Yöntemi, Genel Varyansa Dayalı Yöntem, Kullbec Leibler Divercans.

SUMMARY

Methods Used in Combining Medical Statistics

The rapidly increasing volume of research, often with discrepant findings, has lead to an increase in the need for meta-analysis today. Meta-analysis refers to the critical review and integration of the findings of seperate studies. Meta-analysis of spesific feature is the use of quantitative methods rather than reliance on judgment alone. This feature distinguishes it from most traditional literature reviews.

The main objective of current study was to explain the Meta Analysis which is essentially carried out to re-analyses the reported or unreported data obtained at different time and places by various researchers from widespread of scientific disciplines. Odds ratios were calculated on the generated data sets and the odds ratios in different studies were combined with the two different methods used in the literature by the meta-analysis method. In addition, a new effect size criterion is presented as an alternative to the odds ratio and the data set shows how to combine the values of this criterion in different studies.

Key Words: Meta analysis, Mantel-Haenzel, General Variance, Kullbec Leibler Divercans.

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1. Bazı Veri tabanlarında Yayınlanmış Meta Analiz Sayısı.....	4
Tablo 2.1. 2x2 Formundaki Verilerin Gösterimi	15
Tablo 2.2. Woof testi için 2x2'lik tablo.....	21
Tablo 2.3. Cohen 'in etki genişliği sınıflandırmasında kullandığı ölçütler	24
Tablo 2.4. t-istatistiklerinin r'ye dönüşüm formülleri ve açıklamaları.....	29
Tablo 2.5. t- istatistiklerinin d'ye dönüştürülmesi ve yorumlar	30
Tablo 2.6. Homojenliğin Test Edilmesinde Kullanılan Formüller	37
Tablo 3.1. Veri setlerinde kullanılan grup sayıları	44
Tablo 3.2. Birinci uygulama için üretilen 30 adet klinik çalışma sonuçları	45
Tablo 3.3. İkinci uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları.....	46
Tablo 3.4. Üçüncü uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları.....	47
Tablo 3.5. Dördüncü uygulama için üretilen 19 adet klinik çalışma sonuçları	48
Tablo 3.6. Beşinci uygulama için üretilen 25 adet klinik çalışma sonuçları	49
Tablo 3.7. Altıncı uygulama için üretilen 25 adet klinik çalışma sonuçları.....	50
Tablo 3.8. Yedinci uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları	51
Tablo 3.9. Sekizinci uygulama için üretilen 25 adet klinik çalışma sonuçları	52
Tablo 3.10. Dokuzuncu uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları	53
Tablo 3.11. Veri setlerinden elde edilen birleştirilmiş odds oranları	54
Tablo 3.12. Veri setlerinden elde edilen olasılık ve $KL(V, K)$ değerleri.....	55
Ek Tablo 1. Birinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	58
Ek Tablo 2. Birinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	59
Ek Tablo 3. İkinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	60
Ek Tablo 4. İkinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	61
Ek Tablo 5. Üçüncü uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	62
Ek Tablo 6. Üçüncü uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	63

Ek Tablo 7. Dördüncü uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	64
Ek Tablo 8. Dördüncü uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	65
Ek Tablo 9. Beşinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	66
Ek Tablo 10. Beşinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	67
Ek Tablo 11. Altıncı uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	68
Ek Tablo 12. Altıncı uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	69
Ek Tablo 13. Yedinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	70
Ek Tablo 14. Yedinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	71
Ek Tablo 15. Sekizinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	72
Ek Tablo 16. Sekizinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	73
Ek Tablo 17. Dokuzuncu uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:	74
Ek Tablo 18. Sekizinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:	75

1. GİRİŞ

Önemli problemler ele alındığında, farklı kişilerin, farklı zamanlarda ve farklı mekanlarda gerçekleştirmiş oldukları birçok çalışma olup, bu çalışmalarda genellikle birbirinden farklı sonuçların çıktığı görülmektedir. Sonuçlarda ortaya çıkan bu farklılıklar problemle ilgili karar verme sürecini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda küçük ölçekli çalışmaların ilgilenilen problem ile ilgili genel bir sonuç ortaya koymadaki eksiklikleri sistematik derleme yolu ile giderilmeye çalışılmıştır. Sistematik derlemede yaygın olarak kullanılan yöntem ise meta analizidir.

Bilimsel çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Belirlenmiş olan bir konuda, birbirinden bağımsız şekilde yapılmış çalışmalarda genellikle birbirinden farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu bilgi kümesini yorumlayabilmek ve yeni çalışmalar yapabilmek için, kapsamlı ve güvenilir olan birtakım üst çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda özellikle tıp alanında fazlasıyla karşılaştığımız meta-analizi, bizlere bu imkanı sunmaktadır. İyi bir meta-analizi çalışmasının temel ilkelerini anlamak, bir meta-analizi çalışmasını sürdürürken, yayınlanmış olan meta-analizi raporlarını değerlendirirken ve bu raporların sonuçlarının kullanılıp kullanılmayacağı noktasında karar verirken bizlere yardımcı olmaktadır.

Meta analizini tanımlayacak olursak; bulguları birleştirmek amacıyla benzer bir konuda yapılmış bağımsız çalışmalardan elde edilen sonuçların istatistiksel olarak yorumlanmasıdır. Son zamanlarda yaşanan bilgi yoğunluğu ile birlikte meta analizin önemi artmış ve daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bunun sebebi ise meta analizin araştırmacılara istatistiksel olarak daha güçlü ve daha kesin tahmin yapma imkanı sağlamasıdır.

Meta analizi, belli bir konuda yapılmış olan birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma sonuçlarının istatistiksel analizini gerçekleştirme yöntemidir. Meta-analizi, araştırmacılara farklı çalışmaların sonuçlarını özetleyen bazı sayısal yöntemler sunarken aynı zamanda sonuçların birleştirilmesi ile ortak bir yargıya ulaşmalarını da sağlar.

Meta analizi, birbirinden bağımsız çalışmaların bulgularının birleştirilmesini ve eleştirilerin yeniden gözden geçirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemin özelliği, yalnızca yargıya güvenmekten ziyade nicel yöntemleri kullanmasıdır. Bu özellik meta-analizini literatürdeki diğer gözden geçirimlerden ayırmaktadır.

Daha önce de vurgulandığı gibi, meta analizi benzer konuların araştırıldığı birbirinden bağımsız çalışmalardan elde edilen bulguları birleştirerek genel bir yargıya ulaşmayı hedefler. Fakat çalışmalarda ham veriler genellikle yer almamakta, bunun yerine etki büyüklüğünü ifade etmede kullanılan ölçütler ve bu ölçütlerin standart hataları verilmektedir.

Etki büyüklüğü, örneklemden elde edilmiş olan sonuçların H_0 hipotezinde test edilen değerden ne kadar sapma gösterdiğini ifade etmeye yarayan istatistiksel bir ölçüttür. Genellikle ilk kez denenmiş olan bir yöntemin, önceden denenmiş olan bir yöntemle göre etkisini ifade etmek için kullanılır. Etki büyüklüğü, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğunu belirtmekle kalmaz aynı zamanda bu farklılığın boyutu hakkında da bilgi verir.

Sacks ve arkadaşları (1987), klinik deneylerin sonuçlarının birleştirilmesiyle ilgili yaptıkları meta analizi çalışmalarında meta analizinin 4 temel amacı olduğuna karar vermişlerdir. Bu amaçlar aşağıdadır,

1. Örneklem büyüklüğünü arttırmak koşuluyla istatistiksel anlamlılığı artırmak,
2. Belli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız birden fazla çalışmanın sonuçları birbiriyle uyumlu olmadığı zaman belirsizlik hakkında karar vermek,
3. Etki büyüklüğü ile ilgili tahminleri geliştirmek,
4. Çalışmanın ilk aşamasında hesaba katılmamış olan sorulara cevap bulmak.

1.1. Meta Analizin Tarihsel Gelişimi

Meta analizinin ilk çalışmalarından birini Karl Pearson 1904 yılında gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada tifo ateşine karşılık aşılamanın etkileri araştırılmıştır. Pearson, çalışmasında aşı yapılan ve yapılmayan bireylerin örneklemeleri için enfeksiyon hızını ifade eden 2x2 'lik tablolardan oluşmuş olan beş veri kümesini kullanmış, aşılama ve enfeksiyon arasındaki ilişkinin ölçüsü olarak tablolardan ayrı ayrı elde ettiği korelasyonları hesaplamıştır. Sonrasında, ilişkinin tipik değerini özetlemek amacıyla korelasyonların ortalamasını hesaplamış ve bu değeri tedavinin etki büyüklüğü olarak ifade etmiştir. Bulduğu değeri çiçek aşısı için tipik etki büyüklüğüyle mukayese etmiş ve tifo ateşinde aşılamanın bir etkisinin olmadığı kanısına varmıştır. Pearson'ın geliştirdiği meta analizi, çağdaş meta analizinin tüm özelliklerini içerisinde barındırmaktadır. 1931' de Tippet, 1933' de ise Pearson birbirlerinden bağımsız olarak

çalışmalarda verilen p-değerleri yardımıyla istatistiksel anlamlılık testlerini birleştiren yöntemler önermişlerdir. Yates ve Cochran ise tarımda yapılan çalışmalardan elde edilen bulguları birleştirerek deneme etkilerini tahmin etmeye çalışmışlardır. Fakat “Meta Analizi” ilk kez Glass tarafından 1976’ da, eğitim alanında yapılan araştırmaları birleştirmek için kullanılmış, sonrasında ise birçok alanda uygulanmaya başlamıştır.

Çalışma sonuçlarını birleştirmede kullanılan nicel yöntemler ilk olarak 1930 yılının başlarında tanımlanmış olup, 1970’lerde ilgi artmış ve özellikle sağlık alanında ilk uygulamaları görölmüştür. Glass 1976 yılında bu türden çalışmalara “Meta-analizi” adını vermiştir. 1980’lerde Oxford’da Peto ve arkadaşlarının yapmış oldukları birtakım çalışmalar sayesinde meta analizi gelişmeye başlamıştır. Hedges ve Olkin (1985) ile Petitti (1994), meta analizinin istatistiksel yöntemlerini, Greenland (1987) ise deneysel olmayan çalışmaların meta analizi için istatistiksel yöntemlerini kapsamlı olarak açıklamışlardır.

İlk ortaya çıkmasından sonra günümüze gelindikçe meta analiz yönteminin kullanımı ve uygulama alanları yaygınlaşmaya başlamıştır. Örneğin, psikoloji, hukuk, yönetim, eğitim, tıbbi bilimler, politika formöllerinde bile uygulama örneklerine rastlanmaktadır (Chan ve Arvey, 2012, s. 79).

Meta analiz yönteminin kullanıldığı çeşitli alanlardaki bazı örnekleri şu şekildedir (Chan ve Arvey, 2012),

- İki değişken arasındaki ilişkinin gücü (Örn, Ilies vd., 2007),
- Tedavi ve müdahalelerin etkinliği (Örn, Arthur vd., 2003; Lipsey ve Wilson, 1993),
- Teorilerin kesinliği (Örn, Fried ve Ferris’s, 1987, meslek özelliklerinin testi modeli; Rudolph, Roesch, Greitemeyer, ve Weiner’s, 2004, Weiner’in toplumsal davranış teorisinin testi; Carlson, Charlin, ve Miller’s, 1988, pozitif ruh hali ile ilgili altı teoriyi inceleyen meta analiz alışması),
- Ölçüm araçlarının geçerlik güvenirlik alışmaları (Örn, Garb vd., 1998; Kinicki, vd., 2002)
- Prosedürlerin geçerlilik alışmaları (Örn, Gaugler, vd., 1987; Westerman, vd., 1996)
- Aracılık etkilerinin varlığı (Örn, Donovan ve Radosevich, 1998; Wallace vd., 2005)

Bu kadar geniş bir kullanım alanına sahip olması, bu yöntemin bir alandaki bilgi birikiminin gelişimine katkıda bulunarak, çok daha iyi bir ilerleme kaydedilmesini

sağladığını açıklamaktadır. İlk ortaya çıkışı psikoloji alanında olan meta analiz yöntemi, günümüzde tüm bilim dallarında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Sosyal Bilimler, Tıp, Ekonomi, Tarım gibi birçok bilim dalının veri tabanlarında yapılan taramalar sonucunda geçmişten günümüze gelinceye kadar yayınlanmış olan meta analiz sayıları Tablo 1.1'deki gibi gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Bazı Veri tabanlarında Yayınlanmış Meta Analiz Sayısı (Küçükönder,2005)

Veri Tabanları:	Science Direct	ProQuest	Medline	Toplam
2011-2013	36.095	93.834	28.643	158.572
2006-2011	128.967	322.474	507.207	507.207
2000-2005	3.834	1.875	8.637	8.637
1995-1999	2.075	1.100	4.636	4.636
1990-1994	917	219	1.785	1.785
1985-1989	288	84	566	566
1980-1984	40	5	79	79
1979 ve öncesi	3	0	0	3
Toplam	172.217	419.591	89.675	681.485

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Meta Analizinde Çalışma Sonuçlarını Birleştirmenin Avantajları

Belli bir konuda yapılmış olan, birbirinden bağımsız, birden fazla çalışmanın sonuçlarını birleştirmenin avantajları şu şekilde açıklanabilir (Abramson 1994):

1. Eğer bireysel olarak yapılan çalışmalar benzer sonuçlara sahip ise, bulunan sonuçların geçerliliği artacaktır.
2. Bireysel çalışmaların istatistiksel olarak anlamlılık ile sonuçlanması için bu çalışmalar çok küçük örnekleme sahip olabilirler, ancak meta-analizi çalışmaların sonuçlarını birleştirerek bu durumu ortadan kaldırabilir.
3. Bireysel bir çalışmada elde edilen sonucun bir şans bulgusu olduğunu açıklayabilir.
4. Bireysel çalışmalar farklı sonuçlara sahipse, bu farklılıkların nedenlerini araştırmak yeni hipotezlerin oluşturulmasına veya yeni bilgiler elde edilmesine imkan sağlayabilir.
5. Bireysel çalışmalar benzer sonuçlara sahipse, onları birleştirmek üzerinde çalışılan diğer ilişkilerin gücünü artırabilir.
6. Farklı çalışmalara uygulanmış çeşitli yöntemlerin etkilerini mukayese etmek mümkün olabilir.
7. Farklı çalışmalara uygulanmış olan bir yöntemin çeşitli sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olabilir.

2.2. Meta-analizin Uygulandığı Çalışmalar

Meta-analizi, niceliksel çalışmalara uygulanabilmektedir. Örneğin; kontrollü klinik araştırmalar, gözlemsel çalışmalar vb. Çoğu meta-analizi nedensel ilişkileri açıklamaya yönelik çalışmalarla ilgilenmesine karşın, nedensel olmayan ilişkileri açıklayan çalışmalara, tarama çalışmalarına, maliyet-etkinlik çalışmalarına ve daha birçok konuya da uygulanabilir.

2.3. Meta-analizinin Uygulama Aşamaları

Bir meta-analizinin uygulama aşamaları aşağıda belirtildiği gibidir,

1. Problemin tanımının yapılması,
2. Meta-analizine bireysel çalışmaların dahil edilmesinde uyulması gereken kriterlerin belirlenmesi,
3. Bireysel araştırmaların elde edilmesi,
4. Meta-analiziyle ilişkili karakteristiklere göre çalışmaların kodlanması ve sınıflandırılması,
5. Bireysel çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesi,
6. Meta-analizinin karakteristikleriyle birleştirilmiş bulgular arasındaki ilişkinin kurulması,
7. Meta-analizinin sonuçlarının rapor edilmesi

2.4. Meta-analizine Alınacak Çalışmaların Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Genellikle bir ana kütleden seçilecek örneklem yardımıyla araştırmalar yaparak, belirli bir hata payı ile ana kütle hakkında tahminlerde bulunmaya ve bu tahminler doğrultusunda birtakım genellemeler yapmaya çalışırız. Örneklem yoluyla yapılan araştırmalar, gerek mali açıdan gerekse vakit yönünden daha ekonomiktir. Çünkü daha az veriyle daha kısa sürede daha çabuk değerlendirmeler yapılabilmektedir. Örneklem yöntemiyle yapılan bir araştırmanın ana kütledeki gerçek durumu gösterebilmesi için gerekli şart, seçilmiş olan örneklem ana kütleyle en iyi biçimde temsil ediyor olmasıdır. Fakat ne kadar iyi seçilmiş olursa olsun bir örneklem hiçbir zaman ana kütleyle bire bir temsil edemez. Çünkü örneklem alınan veya alınmayan tüm birimlerin ortaya çıkardıkları “örneklem hatası” her zaman var olacaktır.

Bir araştırmanın sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilecek çok sayıda hata kaynağı bulunur. Bu hata kaynaklarının araştırmacılar tarafından bilinmesi ve yapılacak hataların minimuma indirilmesi için gereken tedbirlerin alınması, güvenilir bir sonuç elde edebilmek açısından gereklidir.

Bazı araştırmalar uygun olmayan bir düzenle yapılan deneylerin daha sonra uygun düzenle yapıldığında sonuçların değiştiğini göstermiştir (Fletcher 1979). Freidman ve arkadaşları (1978), birçok klinik araştırmada örneklem yeteri büyüklükte olmaması

sebebiyle, tedavi yöntemleri arasındaki farkların gözlemlenme şansının ortadan kalktığını saptamışlardır. Bunlar da göstermektedir ki bir meta-analizin sonuçları, analizin kapsamış olduğu çalışmalara bağlıdır. Çünkü tüm çalışmalarda farklılıklar olabilir ve bu farklılıklar en iyi olasılıkla örneklem hatasına bağlı olarak oluşmaktadır.

Bir çalışmanın meta-analizine alınması veya çıkarılması kararı verilirken göz önüne alınması gereken kriterler analiz öncesi yapılmak istenen meta-analizin amacı doğrultusunda belirlenmelidir. Bu amaç ise, meta-analizden ne öğrenilmek istendiğidir. Aynı zamanda bu kriterler, çalışmalar arasındaki aşırı farklılıkları da azaltacaktır.

Meta-analizine dahil edilecek çalışmaların objektif bir şekilde seçilebilmesi için kriterlerin belirlenmesinin yanı sıra bu kriterlerin doğru bir şekilde uygulanması da önem taşımaktadır. Çalışmaların analize alınmasıyla ilgili kararlar, onların sonuçlarından etkilenmemelidir. Çalışmaların seçiminde sağlıklı olan, “körleme” yapılmasıdır. Yani araştırmacıların isimleri, unvanları, çalıştıkları kurum veya kuruluş, sonuçların anlamlılığı gibi değerlendirme yapan kişide ön yargıya neden olabilecek tüm materyaller tanınmaz hale getirilmelidir. Hatta mümkün ise her bir çalışma, iki farklı değerlendirici tarafından ayrı ayrı değerlendirmeye alınmalıdır. Böylece araştırmacılar, değerlendirmeden sonra kararlarını karşılaştırabilir ve tartışarak ortak bir noktada buluşabilirler.

Çalışma kalitesinde oluşan farklılıklar, çalışmaların meta-analizine seçilmesinde bir başka soruna neden olmaktadır. Düşük kalitedeki çalışmaların meta-analizinden çıkartılıp çıkartılmaması hususunda farklı görüşler bulunmaktadır. Düşük kalitedeki çalışmaların meta-analizine dahil edilmesi gerektiğini savunanların dayanakları şunlardır:

- Çalışma sayısının artması incelenen konunun farklı koşullarda incelenmesi olanağını sağlar, istatistiksel testlerin gücünü artırır ve daha dar bir güven aralığı verir.
- Eğer gerçekten bir etki varsa, artan çalışma sayısı bu tutarlılık bütün koşullarda daha inandırıcı bir şekilde gösterilebilir. Diğer taraftan, eğer etki sabit değilse, artan çalışma sayısı bu tutarsızlığı tespit etmek ve tutarsızlığa neden olan kaynakları açıklayabilmek mümkün olabilecektir.

Meta-analizinde daha fazla çalışmayla inceleme yapmanın avantajları, şüpheli bulguları çalışmaya dahil etmenin dezavantajlarına karşı bir denge oluşturmaktadır. Genellikle, gerçekte iyi çalışmalar yoktur ve seçim var olan şeyin en iyi kullanımı ile bir meta-analizi yapmama arasında gerçekleşmektedir.

Çalışma kalitesindeki farklılıkları hesaba dahil etmenin bir yolu, her çalışmada istenilen belli bir özelliğin bulunup bulunmama durumuna göre kalite düzeyini belirleyecek bir skorlandırmanın veya kalite sıralama sisteminin kullanılmasıdır.

Bir meta-analizine dahil edilen çalışmaların kalitesinde farklılıklar söz konusu olduğu takdirde seçilebilecek olası yaklaşımlar aşağıda verilmiştir:

1. Elde edilen bulguları birleştirmeye başlamadan önce düşük kaliteli çalışmaları çıkarmak,
2. Duyarlılık analizinin (sensitivity analysis) bir şekli olarak, düşük kaliteli çalışmalar çıkarıldığı zaman elde edilen birleştirilmiş bulgular ile tüm çalışmaların birleştirilmiş bulgularını mukayese etmek,
3. Farklı kalitelerde olan çalışmaların bulgularını mukayese etmek,
4. Her bir çalışmaya, çalışmanın kalitesinin belirleyeceği bir ağırlık vermek,
5. Eğer çalışmada regresyon analizi kullanılacaksa, modelde bağımsız değişken olarak çalışmanın kalitesinin bir ölçümünü kullanmak ve kalitede ortaya çıkan farklılıkların etkisini istatistiksel olarak kontrol etmek,
6. Eğer çok az çalışma veya hiçbir çalışma meta-analizine kabul edilebilir düzeyde değil ise, meta-analizini bırakmak ve daha iyi araştırmalar yapılması için araştırmacılara önerilerde bulunmak.

2.5. Kayıp Çalışmaların Meta-analizine Etkileri

Bir meta-analizinde konuya ilişkin yayınların bir araya getirilmesi esnasında, literatür tarama yöntemlerinin bir çoğunun birlikte kullanımı önerilen bir yöntemdir.

Bir meta-analizine, yayınlanmamış çalışmalarda dahil edilmelidir. Yayınlanmamış çalışmaların bulgularının yayınlanmış olan çalışmalara göre daha az güvenilir olması ihtimali yüksektir, çünkü yayınlanmak için kabul edilebilir bulunmamış olabilirler. Buna karşılık Chalmers ve arkadaşları (1990) ile Easterbrook ve arkadaşları (1991), araştırma dizaynının kalitesi ile o araştırmanın yayınlanma olasılığı arasında hiçbir bağımsız ilişki görülmediğini belirtmişlerdir.

Araştırmacılarda, anlamlı sonuçları olan araştırmaların yayınlanma şansının artacağına yönelik bir fikir söz konusudur. Bu fikir bilimsel dergiler tarafından da ispat edilmiştir. Easterbrook ve arkadaşları, 1984-1987 yılları arasında onaylanmış 487 klinik araştırma projesi üzerinde yaptıkları bir incelemede, sonuçları istatistiksel olarak önemli

(pozitif) olan araştırma projelerinin yayınlanma oranının, önemli olmayanlara göre 2 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Yayınlanmamış çalışmaların yanı sıra, kayıp verilerin de meta-analizin sonuçlarına olumsuz yönde etkileri olabilir. Bu nedenle, özellikle aşağıdaki durumlarda araştırmacılarla iletişim kurup, daha fazla bilgi toplamak yararlı olur,

1. Çalışma raporu net olarak yöntemleri açıklamıyorsa,
2. Çalışma, bir özetle raporlanmışsa,
3. Uygulanacak tedavi rejimini kabul etmeyen deneklere veya izlemede kaybolanlara ne olduğu hakkında hiçbir bilgiye ulaşılamamışsa.

2.6. Meta-analizinde Heterojenlik

Farklı çalışmaların bulguları hiçbir zaman birbirine benzemez. Mesele, farklılıkların olup olmaması değil, bu farklılıkların makul bir şekilde görmezden gelinip gelinemeyeceği hususudur. Bir meta-analizinde birleştirilmiş bulguların kullanılmasından önce, heterojenlik için hem bir istatistiksel test uygulanmalı hem de bulgular görsel olarak grafiksel bir gösterimle incelenmelidir.

Eğer heterojenlik için istatistiksel test değeri düşük bir değer alıyorsa, çalışmaların bulguları arasındaki farklar ihmal edilmemelidir. Ancak, heterojenlik için testler genelde düşük bir güce sahiptir. Net olarak tanımlanmış bir anlamlılık düzeyi bulunmamaktadır. Bu nedenle, istatistiksel test değeri çok yüksek olmadıkça olası heterojenlik aynı zamanda görsel olarak da incelenmelidir. Bir heterojenlik testinin sonucunun 0.001’lik bir anlamlılık düzeyine sahip olması demek, çalışma sonuçlarının heterojen olduğunu göstermektedir.

Meta-analizine alınan çalışmaların bulguları arasında birden fazla heterojenliğin olduğuna karar verilirse, sonraki aşama, yapılabilecek muhtemel açıklamaları düşünmek ve farklılıkların nedenlerini incelemek olacaktır. Bir meta-analizine alınan çalışmaların sahip olduğu muhtemel yanlış sonuçlar bulguların heterojenliğini açıklamaya yardımcı olabilir. Çalışma yöntemlerinin ve şartlarının, üzerinde çalışılan deneklerin, vb. çok farklı olduğu durumlar gibi. Bu olasılığı araştırmanın kolay yolu çalışmaların kontrol gruplarındaki bulgularının heterojenlik açısından mukayese edilmesidir.

Duyarlılık analizi de heterojenliğin incelenmesinde kullanılan farklı bir yoldur. Düşük kaliteli çalışmalar analizden çıkarıldığı zaman, heterojenlik istatistiksel olarak halen önem teşkil ediyorsa, bu gözlenen heterojenliğin yalnızca meta-analizine alınan

bazı çalışmaların düşük kalitesine bağlı olmadığını gösterir. Bütün meta-analiz çalışmalarında duyarlılık analizi ve % 99 güven aralığı önerilmektedir.

Eğer açıklanamayan bir heterojenlik varsa, bilinmeyen yanlı durumlar veya bilinmeyen etki değiştirici faktörlerin varlığından söz edilebilir. Bu gibi durumlarda, farklı çalışmalarda gerçek etkilerin farklı olduğu varsayımı ile oluşturulan bir tesadüfi etki modeli, bulguları özetlemek için kullanılabilir.

2.7. Bir Meta-analizi Çalışmasının Değerlendirilmesi

Yayınlanmış olan bir meta-analizi aşağıda belirtilen temel soruların yanıtlarını içermelidir:

1. Çalışmalar nasıl bulunmuştur ve nasıl seçilmiştir?
2. Çalışmaların ayırıcı yönlerinin benzerlikleri, meta-analizini doğrulamak için yeterli düzeyde midir?
3. Çalışmalar iyi dizayn edilmiş ve uygulanmış mıdır?
4. Çalışmaların bulguları, onları birleştirebilmek için yeterince tutarlı mıdır?

2.7.1. Hedefler

Bir meta-analizi çalışmasının kalitesini değerlendirebilmek için aşağıda belirtilen kontrol listesi kullanılabilir. Bu listede bulunan bilgiler, iyi bir meta-analizi çalışması sırasında dikkat edilmesi gereken hususlara da vurgu yapmaktadır.

1. Meta-analizin hedefleri nelerdir?
2. Bu hedefler genel mi yoksa özel hedefler midir?

2.7.2. Çalışmaların ayırt edilmesi ve seçilmesi

Çalışmaların ayırt edilebilmesi ve seçilebilmesi için aşağıdaki soruların dikkatli bir şekilde cevaplanması gerekmektedir,

1. Çalışmalar nasıl bulunmuştur?
2. Yayınlanmamış raporlar incelenmiş midir? Eğer incelendiyse, o raporlara ait bulgular nasıl elde edilmiştir?
3. Çalışmalar nasıl seçilmiştir? Çalışmalar araştırmaya dahil edilirken veya çıkarılırken hangi kriterler kullanılmıştır? Yanlı sonuçları önlemek için hangi tedbirler alınmıştır?
4. Hangi çalışmalar araştırmaya dahil edilmemiştir? Dahil edilmeme nedenleri nelerdir?

2.7.3. Çalışmalar Hakkında Bilgi

Çalışmalar hakkında detaylı bilgi edinebilmek için araştırmacıların aşağıdaki soruları yanıtlamaları gerekmektedir,

1. Hangi çalışmalar araştırmaya alınmıştır?
2. Bu çalışmaların kalitesini değerlendirmede ne gibi kriterler kullanılmıştır?
3. Değerlendirmede yanlı sonuçları önlemek için ne tür tedbirler alınmıştır?
4. Çalışmaların karakteristikleri nasıl farklılık göstermektedir?
5. Çalışmaların bulguları nelerdir? Eğer gruplar çalışmalarda mukayese edilmiş ise, her bir gruptaki bulgular nelerdir?
6. Eğer veriler eksik ise, kayıp bilgileri tamamlamak için neler yapılmıştır?

2.7.4. Analiz Yöntemleri

Meta analizinde kullanılacak yöntemlere karar verilirken araştırmacılar tarafından aşağıdaki sorulara mutlaka cevap verilmelidir,

1. Heterojenlik nasıl test edilmiştir?
2. Çalışma kalitesindeki farklılıklar analizde nasıl kullanılmıştır?
3. Çalışmaların bulguları muhtemel bir yanlı sonucu kontrol edecek biçimde uyarlanmış mıdır?
4. Bulguları birleştirmek için hangi yöntemler kullanılmıştır? Sabit-etki modeli veya tesadüfi etki modeli kullanılmış mıdır?

Sabit etki modeli: Bu model, meta analizinde seçilen bütün çalışmaların tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanmaktadır. Bu varsayımın doğru olduğu kabul edilerek farklı yer ve zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından yapılmış çalışmaların sonuçlarının varyanslarının tersleri ile en küçük varyanslı ağırlıklı ortalamalarının bulunması gerekmektedir.

Tesadüfi etki modeli: Sabit etki modelinin varsayımları yerine gelmediği takdirde meta analizde yaygın bir şekilde kullanılan tesadüfi etki modeli, çalışmaların kendi içlerinde oluşan varyansı ve çalışmalar arasındaki varyansı göz önüne alarak değerlendirme yapar (Sutton ve ark., 2000).

5. Duyarlılık analizi yapılmış mıdır?
6. Çalışmaların ya da bireylerin alt grupları karşılaştırılmış mıdır? Eğer karşılaştırıldıysa, bu karşılaştırmada önsel hipotez mi, yoksa elde edilmiş veri hipotezi mi test edilmiştir? Olası karıştırıcı faktörler karşılaştırmada göz önüne alınmış mıdır?

2.7.5. Bulgular

Bir meta analizinde yapılan istatistiksel değerlendirmelerin sonuçlarını araştırmacılar hangi bulgulara göre mukayese etmelidir? Bunun için araştırmacılar şu soruları cevaplandırmalıdır,

1. Heterojenlik testinin bulgusu nedir?

Heterojenlik testleri genelde tüm yazarlarca gerekli görülmesine rağmen hemen hemen hiç yapılmamakta, yapıldığı zamansa, bu testlerin sonuçları analiz raporlarında açık şekilde ifade edilmemektedir. Buna rağmen, meta analizi çalışmaları için heterojenlik testlerinin tutarlılığı ve tercih edilen 0.01 anlamlılık düzeyi ortak ölçüttür. Heterojenlik testinin düşük güce sahip olmasından ve II. Tip hataya yol açmasından dolayı uzmanlar 0.05 yerine 0.01 anlamlılık düzeyinin kullanılmasını önermektedirler.

Heterojenliği araştırmada en yaygın kullanılan yöntem, tabakalama yöntemidir. Bu yöntemde çalışmalar, çalışma özelliklerine veya konularına göre sınıflandırılmakta ve her bir kategorinin etkisinin zet tahmini bulunmaktadır.

2. Birleştirilmiş bulguların güven aralığı nedir?

Güven aralıkları her bir tahminin ne kesinlikte olduğunu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını gösteren bir ltr. şayet bütün çalışmalar gerçekte benzer bir değer tahmin ediyorsa, birleştirilmiş sonuçların dağılım gösterdiği aralık daha dar olacaktır. Küçük rnekler için ise güven aralıkları daha geniş olmakla beraber örnek genişliği artırıldıķ güven aralıkları da daralacaktır.

2.8. Meta Analizde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Meta analizde izlenecek yol aşağıdaki şekilde çizilebilir,

- i. Gereкли literatür taraması yapılp uygun çalışmalar seçilir,
- ii. Çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesi için çalışmalardaki değerim kaynakları tespit edilir,
- iii. Bu değerim kaynaklarından yola çıkılarak uygun modeller belirlenir,
- iv. Bu modellere uygun istatistiksel yöntemler belirlenir,
- v. Meta analizde sonuçlar birleştirilir.

Meta analizde model tahmini için kullanılması gereken istatistiksel yöntemler şekil 2.1'deki gibidir.



Şekil 2.1. Tahmin edilen modeller, kullanılan yöntemler ve etki ölçütleri (Turan, 1998).

2.8.1. Etki Ölçümleri

Etki ölçümlerini, odds oranı, risk oranı, hız oranı, prevelans, görel risk olarak özetlemek mümkündür. Bu etki ölçütleri yardımıyla çalışmada kullanılacak olan modeller ve uygun istatistiksel yöntemler belirlenebilir.

2.8.1.1. Odds oranı

Odds oranını, bir olayın gerçekleşme ihtimalinin gerçekleşmeme ihtimaline oranı şeklinde ifade etmek mümkündür (Turan, 1998).

2.8.1.2. Risk oranı

Bu oran, belirli bir etkenle karşılaşma derecesine göre birbirinden farklı grupların bir etkene yakalanma riskleri arasında fark olup olmadığını belirler (Turan, 1998).

2.8.1.3. Hız oranı

Belirli bir hastalığa yakalanmamış fakat risk altında olan kişilerin belirli bir dönemde hastalığa yakalanma olasılığını ifade eden bir orandır (Turan, 1998).

2.8.1.4. Prevelans

Bir hastalığın belirli bir zaman diliminde ne kadar sıklıkla tekrar ettiğini belirleyen bir orandır (Turan, 1998).

2.8.1.5. Göreli Risk

Bir risk etkeni ile karşılaşan kişilerin karşılaşmayan kişilere oranını belirten bir ölçüttür (Turan, 1998).

2.8.2. Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

2.8.2.1. Mantel-Haenzel Yöntemi

Mantel- Haenzel yöntemi, sürekli olmayan, ikili değişkenlerin birleştirilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Etki ölçütünün oran ve sabit etki modeline dayalı olduğu durumlarda kullanılır. İkili veri kümesi 2x2 formunda Tablo2.1’de gösterilmiştir (Petitti, 1994; Jenicek, 1989).

Tablo 2.1. 2x2 Formundaki Verilerin Gösterimi

Çalışmaların ikili Sonuçları:	Vaka Grubu:	Kontrol Grubu:	Toplam:
Var:	a_i	b_i	g_i
Yok:	c_i	d_i	h_i
Toplam:	e_i	f_i	n_i

Burada a_i , b_i , c_i ve d_i belirtilen satır ve sütun özelliğini sağlayan sonuç sayılarını gösterirken e_i , f_i , g_i ve h_i sütun ve satır toplamalarını, n_i ise genel toplamı göstermektedir.

Mantel-Haenzel yöntemi uygulanarak hesaplanan aşamalar aşağıdaki gibidir (Akçıl Temel, Karaağaoğlu,2001),

Her bir çalışma için odds oranı (OR_i),

$$OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i} \quad (2.1)$$

şeklindedir. Tüm çalışmaların birleştirilmesiyle elde edilen özet odds oranı (OOR),

$$OOR = \frac{\sum_{i=1}^k OR_i W_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.2)$$

formülü ile hesaplanır. Burada k , çalışma sayısını göstermektedir. Burada i .varyans V_i ile ifade edilecek olursa bunun tersi olan ağırlık değeri W_i ,

$$W_i = \frac{1}{V_i} \quad (2.3)$$

şeklinde ifade edilir. Burada i .varyans V_i ,

$$V_i = \frac{n_i}{b_i c_i} \quad (2.4)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Tüm çalışmalar birleştirildikten sonra elde edilecek olan özet odds oranının varyansı $V(OOR)$,

$$V(OOR) = \sum_{i=1}^k \left(\frac{1}{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}} \right)^{-1} \quad (2.5)$$

formülü ile hesaplanmaktadır. Buna göre özet odds oranının %95'lik güven aralığı şu şekildedir,

$$\left(\exp \left(\ln OOR - 1.96 \sqrt{V(OOR)} \right), \exp \left(\ln OOR + 1.96 \sqrt{V(OOR)} \right) \right)$$

2.8.2.2. Peto Yöntemi

Peto yöntemi de tıpkı Mantel-Haenzel yöntemi gibi etki ölçütünün oran olduğu durumlarda kullanılır. Bu yöntem meta analizine alınan çalışmalardaki bireylerin gruplara rastgele dağılımının söz konusu olduğu durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Petitti,1994;Jenicek, 1989).

E_i , i . çalışmanın beklenen değeri ve O_i çalışmanın gözlenen değeri olup, beklenen değer,

$$E_i = \frac{e_i g_i}{n_i} \quad (2.6)$$

şeklindedir. Her bir çalışmanın varyansı aşağıdaki eşitlikle hesaplanır,

$$V_i = \frac{E_i f_i h_i}{n_i (n_i - 1)} \quad (2.7)$$

Buna göre bütün çalışmalara ait fark değerleri toplamının tüm çalışmalara ait varyans toplamına oranlanmasıyla elde edilen odds oranının logaritması,

$$\ln OR = \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k V_i} \quad (2.8)$$

buradan da $\ln OR$ 'nin üstel değeri alınarak özet odds oranı,

$$OOR = e^{OR} \quad (2.9)$$

formülü elde edilir.

Özet odds oranının % 95'lik güven sınırları ise aşağıdaki gibidir,

$$\left(\exp \left(\ln OOR - 1.96 \sqrt{\sum_{i=1}^k V_i} \right), \exp \left(\ln OOR + 1.96 \sqrt{\sum_{i=1}^k V_i} \right) \right)$$

2.8.2.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem

Şayet araştırmacının amacı fark ölçümünün özet bir tahminini çıkarmak ise bu yöntem kullanılabilir. Akçıl Temel ve Karaağaoğlu (2001)'na göre bu yöntemde kullanılacak formüller ve işlem sırası aşağıda belirtildiği gibidir,

Her bir çalışma için risk farkı (RD_i),

$$RD_i = K_{Di} - S_{Ki} \quad (2.10)$$

şeklinde olup burada i . çalışmanın vaka grubundaki gözlemlerinin risk farkı (K_{Di}) ve kontrol grubundaki risk farkı (S_{Ki}) şu formüllerle hesaplanmaktadır,

$$K_{Di} = \frac{a_i}{e_i} \quad (2.11)$$

$$S_{Ki} = \frac{b_i}{f_i} \quad (2.12)$$

Özet risk farkını elde etmek için ilk önce i . çalışmadaki gözlemlerin varyansı (V_i) ve her bir çalışmaya verilecek ağırlık (W_i) sırasıyla,

$$V_i = \frac{g_{ih_i}}{f_i e_i n_i} \quad (2.13)$$

$$W_i = \frac{1}{V_i} \quad (2.14)$$

şeklindedir. Burada özet risk farkı,

$$ORD = \frac{\sum_{i=1}^k RD_i W_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.15)$$

formülü ile hesaplanır.

Özet risk farkının %95 'lik güven aralığına ait sınırları ise,

$$\left(\text{ÖzetRD} - 1.96\sqrt{V(ORD_i)} , \text{ÖzetRD} + 1.96\sqrt{V(ORD_i)} \right)$$

şeklinde olup, özet risk farkına ait varyans şu şekilde hesaplanmaktadır.

$$V(ORD_i) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.16)$$

Özet Risk oranı ve %95 'lik güven aralıklarının sınırları,

- Deney-kontrol çalışmalarının risk oranlarının logaritmalarının bulunmasını,
- Özet logaritmik risk oranının tahminini,
- Özet logaritmik risk oranının varyansının tahmin edilmesini gerektirmektedir.

Buna göre i . çalışmanın logaritmik risk oranları ($\ln RR_i$),

$$\ln RR_i = \ln \left(\frac{K_{D_i}}{S_{K_i}} \right) \quad (2.17)$$

şeklinde bulunur.

Özet logaritmik risk oranı ($\ln ORR_i$) ise,

$$\ln ORR = \frac{\sum_{i=1}^k W_i \ln RR_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.18)$$

şeklindedir.

$V(\ln RR_i)$, i -inci çalışmanın logaritmik risk oranlarının varyansı,

$$V(\ln RR_i) = (1 - K_{D_i}) / (e_{D_i} - K_{D_i}) + (1 - S_{K_i}) / (f_{K_i} - S_{K_i}) \quad (2.19)$$

şeklinde elde edilir.

Güven sınırlarının hesaplanabilmesi için gerekli olan i . çalışmaya ait varyansın tersi (W_i),

$$W_i = \frac{1}{V(\ln RR_i)} \quad (2.20)$$

buradan da özet logaritmik risk oranı ($\ln ORR$)'na ait varyans (V),

$$V = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.21)$$

şeklinde olup özet logaritmik risk farkının % 95 'lik güven sınırları aşağıdaki şekildedir,

$$\left(\exp\left(\ln ORR - 1.96\sqrt{V_i}\right), \exp\left(\ln ORR + 1.96\sqrt{V_i}\right) \right).$$

2.8.2.4. Snedecor Yöntemi

Çalışma sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı gözetilmeksizin karşılaştırılacak grupların boyutunu istatistiksel açıdan değerlendirmek ve hangi yöndeki çalışmaların daha fazla olduğunu tespit etmek için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir.

Bu yöntem çalışmalarda sadece sonuçlarla ilgili bilgiler mevcutsa faydalı olabilir aksi takdirde bilgilerin yalnızca küçük bir kısmını kullandığı için gerçekte var olan farkı saptamadaki istatistiksel gücü düşük olabilir (Turan, 1998).

2.8.2.5. Cochran testi

Bu testte, meta analizine dahil edilecek olan bağımsız çalışmalarda kullanılan 2x2'lik tablolardaki vaka ve kontrol gruplarında bulunan kişilerin oranlarının farklarından yararlanılarak bir ağırlıklı ortalama fark oluşturulur. Test sonucu ise, bulunan bu ağırlıklı ortalama farkın kendi standart hatasına bölünmesi ile bulunur (Çağatay, 1994).

2.8.2.6. Woolf testi

Woolf testinde, görel risklerin ortalamasına dayalı ortalama ağırlık kullanılmaktadır. Woolf testi, araştırılan konu hakkında bir genelleme yapmayı amaçlar. Özellikle 2x2'lik çapraz tablolarla özetlenebilen veriler için, çalışmaların risk oranlarını (RR), odds oranlarını (OR) veya görel risk (GRR) oranlarını birleştirmede kullanılır (Çağatay, 1994).

Woolf testi verilerinin 2x2'lik tablo haline getirilmesinde kullanılan formüller (Çağatay,1994) Tablo2.2. de gösterildiği gibidir.

Tablo 2.2. Woolf testi için 2x2'lik tablo

Etken:	+	-	Toplam:
X	A	B	N_x
Y	C	d	N_y
Toplam:	N_+	N_-	N

Görel risk oranları birleştirilecekse çalışmalara verilecek olan ağırlık (W_i) ve görel risk oranı (GRR) ,

$$W_i = \frac{1}{\frac{c}{N_{+(a)}} + \frac{d}{N_{-(b)}}} \quad \text{ve} \quad GRR = \exp \frac{\sum W (InGRR)}{\sum W} \quad (2.22)$$

şeklinde hesaplanır. Burada:

N_+ : Pozitif etkenler toplamı,

N_- :Negatif etkenler toplamını göstermektedir.

Odds oranları birleştirilecekse çalışmalara verilecek olan ağırlık (W_i) ve özet odds oranı (OOR) aşağıdaki gibidir,

$$W = \frac{1}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad \text{ve} \quad OOR = \exp \frac{\sum W (InOR)}{\sum W} \quad (2.23)$$

2.8.3. Olasılık Değerlerinin Birleştirilmesi

2.8.3.1. Tippett Yöntemi

Meta analizde her bir çalışmaya ait olasılık değerlerinin birleştirilmesi istendiğinde kullanılan yöntemlerden biri de Tippett yöntemidir. Birbirinden bağımsız k tane olasılık değerlerinden minimum değerli olana p_1 denilirse bu değer α anlamlılık düzeyinde $(1 - \alpha)^{1-k}$ formülü ile karşılaştırılarak test edilir.

$p_1 < (1 - \alpha)^{1-k}$ ise H_0 hipotezi kabul edilir aksi durumda ise reddedilir. Eğer veriler üstel formda ise Tippett yöntemi tercih edilmelidir (Yıldız, 2002).

2.8.3.2. Stouffer Yöntemi

Stouffer Yönteminde kullanılması gereken test istatistiği,

$$Z = \frac{\sum z}{\sqrt{k}} \quad (2.24)$$

formülü ile bulunur ve standart normal dağılım cetveline göre karşılaştırılır. (Çağatay, 1994).

2.8.3.3. Fisher Yöntemi

Fisher yönteminde çalışmaların sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eden p değerleri vaka grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılığının önemini test etmekte kullanılmaktadır.

Yöntemde kullanılan test istatistiği,

$$p = 2 \sum_{i=1}^k \log p_i > c \quad (2.25)$$

şeklinde olup $p > c$ ise H_0 hipotezi reddedilir.

Formüldeki c değeri kritik değer olup $(2k)$ serbestlik dereceli bir ki-kare dağılımının üst sınır değerini ifade etmektedir. Bu yönüyle Fisher testi başka özel bir cetvel değerine gerek duymadan ki-kare cetvel değerini kullanır (Yıldız, 2002).

2.8.3.4. Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi

Ağırlıklı ortalamalar yöntemi, çalışma sayısı fazla olduğunda, çalışmalarda denek sayısı, ortalama ve standart sapma gibi değerlerden yararlanılarak büyük dizinlerin değerlerinin birleştirilmesini hedeflemektedir.

Bu yöntemde kullanılan test istatistiğinde kullanılan formüller aşağıdaki gibidir (Çağatay, 1994),

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^K (\bar{X}_i * n_i)}{N} \quad \text{ve} \quad SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) * SD_i^2 + (n_i * \bar{X}_i^2)}{N - 1}} \quad (2.26)$$

$$N = n_1 + n_2 + \dots n_k \quad (2.27)$$

Burada,

SD_i : i. çalışmanın standart sapmasını,

$\bar{X}_i$: i. çalışmanın aritmetik ortalamasını,

n_i : i. çalışmaya ait denek sayısını göstermektedir.

2.8.3.5. Logit Yöntemi

Çalışmalarda bulunan k adet bağımsız p değerini birleştirmek amacıyla kullanılan bir başka yöntemdir. Bu yöntemde de Stouffer yönteminde olduğu gibi her bir p değeri $Log(p_i/(1 - p_i))$ formülü ile bir logaritmik değere dönüştürülür. Bu yöntemde her bir çalışmaya ait p değerinden yararlanılarak aşağıdaki L istatistiği bulunur,

$$L = Log \frac{p_1}{1 - p_1} + \dots + Log \frac{p_k}{1 - p_k} \quad (2.28)$$

Bulunan bu L değeri yardımı ile,

$$L^* = |L| \sqrt{\frac{0.3(5k+4)}{k(5k+2)}} > c \quad (2.29)$$

Şeklindeki L^* değeri bulunarak $t_{5k+4,\alpha}$ tablo değeri ile karşılaştırılır. Eğer

$$L^* > t_{5k+4,\alpha}$$

ise H_0 hipotezi reddedilir (Yıldız, 2002).

2.8.4. Etki Büyüklüğünün Belirlenmesi

Cohen tarafından 1977’ de geliştirilmiş olan etki büyüklüğü, meta analizin temel konusudur ve bir olgunun toplumda meydana gelme sıklığı olarak tanımlanmıştır (Çağatay, 1994).

Cohen etki genişliklerinin aşağıda ifade edilen durumlarda kullanılabileceğini belirtmiştir (1988). Bu durumlar,

1. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda,
2. Sürekli iki değişken arasındaki korelasyonun ölçülmesinde,
3. Çoklu gruplar söz konusu olduğu zaman gruplar arasındaki farkı göstermek için kullanılmaktadır (Yıldız, 2002).

Etki büyüklüğü sayısal ise ortalamalara, nominal ise oranlara, sonuçlar bağlantıyı gösteriyor ise korelasyona dayanmaktadır (Dawson ve ark.,1990).

Cohen’in etki genişliği sınıflandırması Tablo2.3. de gösterildiği gibidir.

Tablo 2.3. Cohen ’in etki genişliği sınıflandırmasında kullandığı ölçütler (Çağatay,1994):

Etki Büyüklüğü	Etki büyüklüğü ölçütü	
Standart etki büyüklüklerinin farkı	d = 0.2	Küçük düzeyde etki genişliği
	d = 0.5	Orta düzeyde etki genişliği
	d = 0.8	Büyük düzeyde etki genişliği
Korelasyon katsayıları	r = 0.1	Küçük düzeyde etki genişliği
	r = 0.25	Orta düzeyde etki genişliği
	r = 0.40	Büyük düzeyde etki genişliği
Odds oranı	od =1.50	Küçük düzeyde etki genişliği
	od = 2.50	Orta düzeyde etki genişliği
	od = 4.30	Büyük düzeyde etki genişliği

Tablo 2.3.'de özetlenen etki büyüklüğü özellikle tıp alanında önemli bir yere sahiptir. Canlılar üzerinde incelenen hastalıklar ve bu canlıların tedaviye verdikleri cevap arasındaki ilişki bu ölçüt ile incelenebilir. Meta analizinde, nicel değişkenlerden elde edilen veriler var ise araştırılacak sonuçta etki büyüklüğü oldukça önemlidir.

Meta analizine dahil edilmek için belirlenmiş olan çalışmaların verilerinde bulunan bazı eksiklikler nedeniyle meta analizin bazı aşamaları gerçekleştirilemeyebilir. Böyle durumlarda meta analizi ile analize alınan her bir çalışmanın istatistiksel özelliklerinden yararlanılabileceği gibi, etki gücü çıkartılabilir veya çeşitli etki büyüklüğü tahminleri yapılabilir (Çağatay, 1994).

Nitel değerlerden elde edilmiş olan verilerle yapılan meta analizi, etki büyüklüğünün ölçümü, tıpta en çok rastlanılan 2 veya daha fazla oranın karşılaştırılması veya 2 ya da daha çok nicel değişken dizisinin karşılaştırılması gibi yaygın olarak kullanılan epidemiyolojik yaklaşımlardan oluşmaktadır (Çağatay, 1994).

2.8.5. Korelasyon Katsayılarının Birleştirilmesi ve Kullanılan Yöntemler

2.8.5.1. Hunter ve Schmid Yöntemi

Meta analizde yaygın olarak kullanılan vaka ve kontrol gruplarını tanımlayacak olursak, vaka grubu araştırmada, araştırmacı için önemli olan ve araştırmadaki etkinliği merak edilen yöntemin uygulandığı grup olup, kontrol grubu ise herhangi bir yöntemin uygulanmadığı gruptur. Bu gibi vaka ve kontrol gruplarının planlandığı denemelerle “*rastgele bağımsız gruplar*”, “*tekrarlı ölçümler*” gibi bazı farklı deneme planları oluşturulabilmektedir.

Bunlardan ilki Hunter ve Schmidt tarafından geliştirilen “*d-etki genişlikleri*” dir. Bu ölçüt, farklı kişilerin farklı ölçüm gruplarına atanmasıyla gerçekleştirilen rastgele bağımsız gruplar düzeninden elde edilmiştir. Rastgele bağımsız grup denemelerinin oluşturulduğu deneme planlarında *d-etki genişlikleri* kullanılabileceği gibi ilişkilerin derecesini ölçen korelasyonlar da kullanılabilir.

Nokta- çift seri (Point- Biserial) korelasyonu ile ölçüm etkisinin genişliği ölçülebilir ve Point- Biserial korelasyon katsayısı aşağıdaki gibidir (Yıldız, 2002),

$$r_{pb} = \frac{\sqrt{pq} (\bar{Y}_{deney} - \bar{Y}_{kontrol})}{SD_y} \quad (2.30)$$

Formülde,

$\bar{Y}_{deney}$: Sürekli değişken için deneme grubunun ortalaması,

$\bar{Y}_{kontrol}$: Kontrol grubunun oranı,

p: Vaka grubunun oranı(N_d/N),

q: Kontrol grubunun oranı(N_k/N) ,

SD_y : İki grup birleştirildiğinde ölçüm değerlerinin standart sapmasını göstermektedir.

Rastgele bağımsız gruplarda ortalamalar arası etki genişliği olan d aşağıdaki şekilde hesaplanır,

$$d = \frac{\bar{Y}_d - \bar{Y}_k}{S_w} \quad (2.31)$$

Burada,

$\bar{Y}_d$: Vaka grubunun ortalamasını,

$\bar{Y}_k$: Kontrol grubunun ortalamasını göstermektedir.

2.8.5.2. Fisher Yöntemi

Fisher tarafından tanımlanan birleştirilmiş grup içi varyansın standart sapması,

$$S_w = \sqrt{\frac{S_{deney}^2 + S_{kontrol}^2}{2}} \quad (2.32)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Araştırmacıların birçoğu grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t-istatistiğini kullanır fakat t-istatistiği örneklem genişliğine bağlı olduğundan ölçüm etkisinin genişliğini bulmak için uygun değildir. “d” istatistiği ise t-istatistiğinin bir çeşidi olup örneklem genişliğinden bağımsız olarak uygulanmaktadır. d, t ve r istatistiklerinin matematiksel olarak dönüşümleri mümkündür. Ancak bu örneklem genişliğinin eşit olduğu durumlarda gerçekleştirilebilir. Şahin (1999)’e göre d istatistiği,

$$d = \frac{2t}{\sqrt{N}} \quad (2.33)$$

şeklinde olup varyansı ise,

$$S^2 = \frac{(N_d - 1)S_d^2 + (N_k - 1)S_k^2}{(N_d + N_k - 2)} \quad (2.34)$$

formülü ile hesaplanır. Burada,

N_d : Vaka grubundaki denek sayısını,

S_d^2 : Vaka grubunun varyansını,

S_k^2 : Kontrol grubunun varyansını ifade etmektedir.

$\bar{Y}_{deney} - \bar{Y}_{kontrol}$ farkının standart hatasının elde edilmesinde S^2 kullanılarak,

$$S_{\bar{Y}_d - \bar{Y}_k} = S \sqrt{\frac{1}{N_d} + \frac{1}{N_k}} \quad (2.35)$$

şeklinde olup $N_d = N_k$ ise,

$$S_{\bar{Y}_d - \bar{Y}_k} = S \sqrt{\frac{2}{N}} \quad (2.36)$$

olarak yazılır.

İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi için test istatistiği,

$$t = \frac{(\bar{Y}_d - \bar{Y}_k)}{S \sqrt{\frac{1}{N_d} + \frac{1}{N_k}}}, \quad d = \frac{(\bar{Y}_d - \bar{Y}_k)}{S} \quad (2.37)$$

şeklinde olup $N_d = N_k = \frac{N}{2}$ olduğunda ise,

$$t = \frac{d}{\sqrt{\frac{4}{N}}} \quad (2.38)$$

formülü ile hesaplanır ve d istatistiği,

$$d = \frac{2t}{\sqrt{N}} \quad (.2.39)$$

olur.

Korelasyon için test istatistiği,

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{N-2}}} \quad (2.40)$$

olup,

$$r = \frac{t}{\sqrt{t^2 + N - 2}} \quad (2.41)$$

formülü ile t-istatistiğinden r-istatistiğine dönüşüm yapılır. t-istatistiklerinin r'ye dönüştürülmesi için gerekli olan formüller Tablo 2.4'deki gibidir (Şahin, 1999),

Tablo 2.4. t-istatistiklerinin r'ye dönüşüm formülleri ve açıklamaları (Şahin,1999):

Dönüştürülmüş istatistikler	r dönüşümleri için formüller	Açıklama
T	$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + sd}}$	Eşleştirilmiş ya da eşleştirilmemiş t testlerinde kullanılabilir.
F	$r = \sqrt{\frac{F}{F + sd(hata)}}$	Sadece tek yönlü ANAVO testlerinde kullanılır.
İki Yönlü Anova	$r = \sqrt{\frac{(F_a * sd_a)}{(F_a * sd_a) + (F_b * sd_b) + (F_{ab} * sd_{ab}) + sd(hata)}}$	F_a: A için hesaplanan F değeri S_{da}: A için hesaplanan serbestlik derecesi F_b: B için hesaplanan serbestlik derecesi S_{ab}: B için serbestlik derecesi F_{ab}: Etkileşim etkileri sd_{ab}: Etkileşimin serbestlik derecesi $sd(hata)$: Hata serbestlik derecesi
χ^2	$r = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$	N: Örnek büyüklüğüdür (Sadece $sd=1$ olduğunda kullanılır.)
D	$r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + \frac{4(N-2)}{N}}}$	d: Cohen'in d istatistiği N: Birleştirilmiş örnek büyüklüğü
P	1- İki yönlü "p" değerini tek yönlü "p" değerine dönüştürme 2- Normal olasılık tablosundan birleştirilmiş Z değerini arama	Kesin ya da yaklaşık olarak hesaplanan "p" değerleri için kullanılır.

t-istatistiklerinin d'ye dönüşümü için gerekli dönüşümler, formülleri ve açıklamaları ise Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. t- istatistiklerinin d'ye dönüştürülmesi ve yorumlar (Şahin, 1999):

Dönüştürülmüş İstatistikler	d dönüşümleri için formüller	Yorum
Ortalamalar ve standart sapmalar	$d = \frac{X_d X_k}{s_b}$	X_d : Deneysel grup ortalaması X_k : Kontrol grup ortalaması s_b : Ortak standart sapma
Ortak varyans	$s_b^2 = \frac{(N_d - 1)s_d^2 + (N_k - 1)s_k^2}{(N_d + N_k - 2)}$	N_d : Deneysel grup N N_k : Kontrol grup N s_d^2 : Deneysel grup ortalaması s_k^2 : Kontrol grup ortalaması
T	$d = \frac{2t}{\sqrt{sd}}$	Eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş t testlerinde kullanılabilir.
F	$d = \frac{2\sqrt{F}}{\sqrt{sd(hata)}}$	Sadece tek yönlü ANOVA testlerinde kullanılabilir.
R	$d = \frac{2r}{1 - r^2}$	Deneysel çalışmalarda Etki Büyüklüğü birleştirilmesi prosedürü için kullanılır.

2.8.5.2.1. d-İstatistiğinin Standart Hatası

d- istatistiğinin standart hatası, ortalamalar arası etki genişliğinin kitle değeri olan δ 'nın, örneklem hatası "e" ile toplanmasından elde edilir (Yıldız,2002).

Örneklem hatası,

$$d = \delta + e \quad (2.42)$$

formülü ile bulunur. Büyük örneklem için,

$$E(e) = 0, \quad \text{Var}(e) = \frac{4}{N} + \frac{1+\delta^2}{8} \quad (2.43)$$

şeklindedir ve bu formül $N \geq 50$ için geçerlidir. Örneklem hatası varyansı ise,

$$\text{Var}(e) = \left(\frac{N-1}{N-3} \right) \left[\left(\frac{4}{N} \right) \left(\frac{1+\delta^2}{8} \right) \right] \quad (2.44)$$

şeklinde yazılır.

Hedges ve Olkin $\check{d}$ 'yi yansız bir kestirici olarak kabul edip, Hunter-Schmidt d'nin yaklaşık olarak en iyi yansız kestiricisini şu formülle belirtmiştir,

$$d^* = \frac{d}{a} \quad (2.45)$$

Düzeltilme faktörü ise,

$$a = 1 + \frac{3}{4N-12} = 1 + \frac{0.75}{N-3} \quad (2.46)$$

şeklindedir.

Hedges ve Olkin tarafından verilmiş olan örneklem hatası varyansı yaklaşık olarak,

$$Var(e^*) = \left[\left(\frac{4}{N} \right) \left(\frac{1+8^2}{8} \right) \right] \quad (2.47)$$

şeklindedir.

Bu yaklaşımda,

$$\frac{\left[\frac{N-1}{N-3} \right]}{a^2} = 1 \quad (2.48)$$

olduğu varsayılır. Bu yaklaşım örneklem genişliğinin 20 ya da daha az olduğu durumlarda kullanılamaz, öyle durumlarda daha doğru yaklaşım aşağıdaki şekildedir,

$$\frac{\left[\frac{N-1}{N-3} \right]}{a^2} = 1 + \frac{0.25}{N-3} \quad (2.49)$$

Bu yanlışlık meta analizi uygulandıktan sonra da düzeltilebilir. Düzeltmenin yapılabilmesi için gerekli olan formüller aşağıdaki gibidir,

$$\text{Ort}(\delta) = \text{ort}(d^*) = \frac{\text{ort}(\tilde{d})}{a} \quad (2.50)$$

$$a = 1 + \frac{0.75}{N-3} \quad (2.51)$$

“N” çalışmaları arası ortalama örneklem genişliği olmak üzere, kitle etki genişliği δ ’nın yansız standart sapma kestirimi,

$$SS_{\delta} = \frac{SS_{\delta}}{a} \quad (2.52)$$

şeklindedir.

2.8.6. Sürekli Olmayan Değişkenlerin Birleştirilmesi

2.8.6.1. Der-Simonian - Laird Yöntemi

Bu yöntem rastgele etkiler modeline dayanmakta olup özet odds oranı (Çelebi Yıldız,2000) ,

$$In_{OR_{DL}} = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i^* LnOR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i^*} \quad (2.53)$$

formülü ile hesaplanır. Burada,

OR_{DL} : Özet odds oranının Dersimonian – Laird özet tahmini,

W_i^* : i. çalışmanın Dersimonian – Laird ağırlık faktörü,

OR_i : Her bir çalışmanın odds oranıdır ve

$$W_i = \frac{1}{V_i} \quad (2.54)$$

$$W_i^* = \frac{1}{\left[D + \left(\frac{1}{W_i} \right) \right]} \quad (2.55)$$

şeklindedir. V_i , Mantel- Haenszel yöntemi kullanılarak tahmin edilmektedir.

$$D = \max \left\{ 0, \frac{\left[Q - (L-1^*) \sum_{i=1}^k W_i \right]}{\left(\sum_{i=1}^k W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^k W_i^2} \right\} \quad (2.56)$$

Burada,

L : Toplam çalışma sayısı,

Q : Homejenlik testi değeri olup aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır,

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (InOR_i - OR_{dL})^2 \quad (2.57)$$

%95 güven aralığı sınırları, $V_i = \sum_{i=1}^k W_i$ olmak üzere aşağıdaki gibi hesaplanır (Yıldız, 2002),

$$\%95 \text{ GA} = e^{InOR_{dL} \mp 1.96\sqrt{V_i}}$$

2.8.6.2. Hedges ve Olkin'in Ağırlıklı İntegrasyon Yöntemi

“ k ” çalışmaya ait etki büyüklüklerinin sapmasız varyansı olmak üzere aşağıdaki şekildedir,

$$\sigma_d = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \sigma_i^2(d_i)} \quad (2.58)$$

Burada $\sigma_i^2 d_i$, etki büyüklüğünün gözlenen varyansıdır. Etki büyüklüğünün sapmasız standart hatası, $Sd = \sqrt{\sigma_d}$ şeklindedir. %95 güven aralıkları ise,

$$\text{ort}(d) - 1.96 * \text{sd} < \text{ort}(\delta) < \text{ort}(d) + 1.96 * \text{sd}$$

olarak bulunur. Burada, $\text{ort}(d)$: Ortalama etki büyüklüğü ortalamasını, $\text{ort}(\delta)$: Toplum etki büyüklüğünün ortalamasını göstermektedir (Şahin, 1999; Hunter ve Schmidt, 1990).

2.8.6.3. Hunter ve Schmid'in Bare Bones Yöntemi

Hunter ve Schmit, aynı konuda farklı yer ve zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş olan araştırma sonuçlarını uygun bir şekilde rastgele etki modeli yardımıyla bir araya getirmiş ve Bare Bones yöntemini geliştirmişlerdir (Şahin,1999). Bare Bones meta analizinde etki büyüklüğü D 'nin ortalaması,

$$\text{ort}(d) = \frac{\sum_{i=1}^k W_i d_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.59)$$

şeklinde dir. Burada, W_i : her bir çalışmadaki birim sayısı (N_i) , d_i : etki büyüklüğü, D : etki büyüklüğü ortalamasıdır.

Etki büyüklüğünün varyansı aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır,

$$\text{var}(d) = \frac{\sum_{i=1}^k W_i (d_i - D)^2}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2.60)$$

Bütün çalışmalar için ortalama birim sayısı,

$$N = \frac{\sum_{i=1}^k W_i}{k} \quad \text{veya} \quad N = \frac{\sum_{i=1}^k n_i}{k} \quad (2.61)$$

şeklinde bulunur. Formüllerde, $W_i = n_i$: her bir çalışmadaki örnek birim sayısını, k : meta analizine alınan çalışma sayısını göstermektedir. “ d ” etki büyüklüğünün örnekleme hatasının varyansı,

$$var(e) = \left[\left(\frac{4}{N} \right) * \left(1 + \frac{D^2}{8} \right) \right] \quad (2.62)$$

şeklindedir. Varyansın hatası ise aşağıdaki şekildedir,

$$\left[\frac{N-1}{N-3} \right] \left[\left(\frac{4}{N} \right) \left(1 + \frac{D^2}{8} \right) \right] \quad (2.63)$$

Bare Bones meta analizinde, ortalama etki büyüklüğü popülasyonu ortalama etki büyüklüğünün sapmasız tahmin edicisi olarak kabul edilir ve $ort(\delta) = ort(d)$ olur. Varyans, aşağıdaki şekildedir,

$$var(\delta) = var(d) - var(e) \quad (2.64)$$

Standart hatası ise,

$$S_{\delta} = \sqrt{var(\delta)} \quad (2.65)$$

şeklinde hesaplanır. % 95 güven sınırları ise,

$$d - 1.96 * S_{\delta} < \delta < d + 1.96 * S_{\delta}$$

şeklinde yazılır (Şahin, 1999; Hunter ve Schmidt, 1990).

2.8.7. Homojenlik Kavramı

Bu analiz, etki genişliklerinin çalışmadan çalışmaya nasıl farklılık gösterdiğini belirlemede kullanılan bir ölçüttür.

Araştırmacı homojenlik testi ile etki genişliğinin varyansının ve örneklemin beklenen hatasının önemli derecede farklılık gösterip göstermediğini inceler. Bu inceleme esnasında önemli bir farklılık görülmüşse; bazı araştırmacılar çalışmanın bu noktada bitirilmesi gerektiğini savunurlar. Araştırmacı aradaki farkın önemli olduğuna vurgu yaparsa o zaman etki genişliğinin varyansının beklenen değişimden daha büyük olması durumu söz konusu olabilir ve “Moderatör ” değişkenlerin incelenmesi gerekir.

2.8.7.1. Moderatör Değişken

Meta analize dahil edilen çalışmaların sayısı oldukça az, buna karşılık çalışmalarda belirtilen karakter sayısı oldukça fazla olduğunda çalışmalar moderatör değişkenlerin etkisinde kalır. Moderatör değişkenler; çalışmada kullanılan verileri temsil ederler. Örneğin;ırk, yaş,cinsiyet, ilaç çeşitleri vb.. Moderatör değişkenlerin varlığının incelenmesinde iki önemli hususa dikkat etmek gerekir. Bunlar,

- 1) İncelenen karakteri temsil eden verileri yeter sayıda alt gruplara ayırmak,
- 2) Etki genişlikleri ile karakterler arasındaki korelasyonların alınmasıdır (Hunter ve Schmidt, 1990).

Homojenlik testi temeline dayanan meta analiz, moderatör değişkenlerin var olduğunu ispatlamak için yapılır (Akçıl, 1995). Çalışmalar arası varyans büyüdükçe homojenlik bozulur ve heterojenlik oluşmaya başlar. Şayet çalışmalardaki homojenlik bozulmuşsa, rastgele etki modelini kullanarak çalışmayı ağırlıklandırmak daha etkili ve daha güvenilir bir sonuç verir (Şahin,1999).

2.8.7.2. Moderatör Değişkenlerin Analizi

Meta analizde, analize alınacak olan çalışmaların sonuçları nitel, nicel veya başka etkenler var ise farklılıklar gösterebilir. Sonuçları farklılık gösteren çalışmaların sonuçlarını birleştirmek için gerekli olan formüller, dönüşümler ve kitle genişliklerinin varyansı sıfırdan farklı olacaktır. Bir çalışmayı temsil eden karakterin moderatör değişken olup olmadığını anlayabilmek için izlenecek iki yol vardır. Bunlar,

- 1) Çalışmaları kendi içlerinde alt gruplara ayırmak,
- 2) Çalışma karakterlerinin birbirleriyle olan ilişkisinin belirlenmesidir (Akçıl, 1995).

2.8.7.2.1. Çalışmaların alt gruplara ayrılması

Meta analizine dahil edilmiş olan çalışmalarda kullanılan veriler kendi içlerinde alt gruplara ayrıldığında, alt gruplar arasındaki ortalama etki genişliğinde büyük farklılıkların olması söz konusu ve alt grupların kendi içlerindeki varyansı düşük ise bu çalışmalarda moderatör değişkenin varlığından söz edilebilir (Hunterve Schmidt, 1990).

2.8.7.2.2. Çalışma Karakterlerinin Korelasyonu

Çalışma karakterlerinin korelasyonlarının incelendiği bu yaklaşımda meta analizine dahil edilen çalışmalardaki verilerin kodlanan karakterleri ile gözlenen etki büyüklükleri arasındaki korelasyon kullanılarak moderatör değişkenin varlığı tespit edilmektedir. Bu yaklaşım, meta analizde moderatör değişkenleri tespit edip heterojenliği ortadan kaldırmak için sık kullanılan istatistiksel bir yöntemdir (Akçıl, 1995).

2.8.8. Hedges ve Olkin 'in (1985) Sabit Etki Modelleri İçin Homojenlik Test İstatistikleri

Homojenliğin test edilmesinde kullanılacak sabit etki modelleri ve formülleri aşağıdaki tabloda verilmiştir,

Tablo 2.6. Homojenliğin Test Edilmesinde Kullanılan Formüller

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	Homojenliğin Test Edilmesinde Kullanılan Formüller
Mantel-Haenszel Metodu	$Q = \sum_{i=1}^k W_i (InOR_{mh} - OR_i)^2$
Genel varyansa dayalı metod	$Q = \sum_{i=1}^k W_i (InOR_s - OR_i)^2$
Peto Metodu	$Q = \sum_{i=1}^k (W_i(O_i - E_i))^2 \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)^2}{\sum_{i=1}^k V_i}$
Dersimonian – Laird metodu	$Q = \sum_{i=1}^k W_i (InOR_i - InOR_{dL})^2$

Tablo2.6’da yer alan sabit etki modelleri için gerekli testler tek tek incelendiğinde aşağıdaki yöntemler kullanılabilir,

2.8.8.1. Mantel-Haenzel Yöntemi

Sabit etkiler modelinde homojenliğin belirlenmesinde kullanılan Q homojenlik test istatistiği (Turan,1998),

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (InOR_{mh} - OR_i)^2 \quad (2.66)$$

şeklindeydi. Burada,

$\ln OR_{mh}$: Mantel-Haenzel yöntemine göre hesaplanan odss oranının logaritması,

OR_i : 2x2'lik tablodaki her bir çalışmanın odss oranı,

W_i : Her bir çalışmanın varyansının tersidir.

2.8.8.2. Peto Yöntemi

Bu yöntemdeki Q homojenlik test istatistiği (Turan,1998),

$$Q = \sum_{i=1}^k (W_i (O_i - E_i))^2 \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)^2}{\sum_{i=1}^k V_i} \quad (2.67)$$

şeklinde olup burada,

O_i : Her bir çalışmadaki 2x2'lik tablodaki i. gözlenen değeri,

E_i : Her bir çalışmadaki i. beklenen değeri,

V_i : Her bir çalışmadaki 2x2'lik tablodaki i. varyansı,

W_i : Her bir çalışmanın varyansının tersini göstermektedir.

2.8.8.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem

Bu yöntemde homojenliğin test edilmesi için gerekli olan Q test istatistiği aşağıdaki gibidir.

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (\ln OR_s - OR_i)^2 \quad (2.68)$$

Formülde,

$\ln OR_s$: Genel varyansa dayalı yöntem ile hesaplanan odds oranının logaritması,

OR_i : 2x2'lik tabloda her bir çalışmanın odss oranı,

W_i : Her bir çalışmanın varyansının tersini göstermektedir.

Sabit etki model varsayımına dayalı olarak hesaplanan tüm Q değerleri için serbestlik dereceleri çalışma sayısının bir eksiğine eşit olan ki-kare dağılımını gösterip ki-kare cetvelindeki $\chi^2_{k-1,\alpha}$ değeri ile hesaplanır ve “Etki büyüklüğünde meydana gelen değişim yalnızca örneklem hatasından kaynaklanır” şeklindeki yokluk hipotezi alternatif hipoteze karşı belli bir “ α ” seviyesinde test edilir (Akçıl,1995).

2.8.8.4. Heterojenlik

Meta analizine dahil edilen çalışmalar arasındaki değişkenlik heterojenlikle ifade edilmektedir. Heterojenlik genellikle şu üç temel başlık altında incelenmektedir:

- i. Klinik heterojenlik,
- ii. Metodolojik heterojenlik,
- iii. İstatistiksel heterojenlik

Klinik heterojenlik, deneklere yapılan müdahaleye ve çalışmadaki sonuç değişkeninin çeşitliliğine göre çalışmalardaki klinik farklılık olarak tanımlanır. Klinik heterojenliğin bir belirtisi olarak, araştırmanın gerçekleştirildiği yer, çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık şiddeti, uygulanacak tedavi yöntemi, kullanılacak ilaç ve ilacın dozu, çalışmadaki sonuç değişkenlerinin farklılıkları örnek verilebilir.

Metodolojik heterojenlik, deneme düzeni ile ilgili bir kavramdır. Çalışmanın kalitesi, çalışmanın süresi ve kullanılacak olan istatistiksel yöntemlerin farklılığı metodolojik heterojenliğin bir belirtisidir. İstatistiksel heterojenlik ise etki büyüklüklerindeki değişkenlikle alakalıdır.

Homojenlik analizi, etki büyüklüklerinin çalışmadan çalışmaya nasıl değişim gösterdiğini belirten bir ölçüttür. Araştırmacı, homojenlik testi ile etki büyüklüğünün varyansının ve örneklemin beklenen hatasının farklılık gösterip göstermediğini incelemeyi hedefler. Meta analizde farklı çalışmalardan elde edilmiş olan etki büyüklüğü nokta tahminlerinin farklı olması olası bir durumdur. Burada dikkat edilmesi gereken nokta farklılıklarının olup olmaması değil, bu farklılıkların makul bir şekilde görmezden gelinip gelinmeyeceğidir. Bir meta analizinde sonuçların birleştirilmesi işleminden sonra heterojenlik için istatistiksel testlerin ve grafiksel gösterimlerin tek tek incelenmesi gerekmektedir. Eğer homojenlik sağlanamamışsa yani çalışmalar ve bu çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlık varsa bu durumda uygun istatistiksel yöntemlerle analiz yapılarak çalışma homojen hale getirilmelidir. Aksi halde bilgiler

istatistiksel açıdan güvenilir olmayabilir. Çalışma sonuçlarının güven aralıkları ile ifadesi yani grafiklerle gösterilmesi, birleştirilmiş olan etki büyüklüklerinin homojenliğine karar vermemizi az da olsa kolaylaştıracaktır. Güven aralıkları her bir tahminin ne kadar kesin olduğunu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını göstermektedir. Eğer bütün çalışmalar gerçekte benzer bir değeri tahmin ediyorsa birleştirilmiş sonuçların dağılım aralığı daha dar olacaktır. Küçük örnekler için güven aralıkları daha geniş olmakla beraber örnek genişliği artırıldıkça güven aralıkları da daralacaktır.

Meta analiz çalışmalarında heterojenliğin söz konusu olduğu durumlarda değişkenlik iki nedenden kaynaklanabilir. Bunlar, örneklem hatası (çalışma içi değişkenlik) ve çalışmalar arasındaki değişkenliktir.

Meta analizine alınan her bir çalışma farklı örneklemelerden oluştuğundan örneklem hatası meta analizinde her zaman olur. Çalışmalar arası değişkenlik ise, tek bir çalışma ile tahmin edilen populasyon etki büyüklükleri arasında bir heterojenlik söz konusu olduğunda net bir şekilde görülmektedir.

Meta analizinde heterojenlik, çalışmalar arası varyans anlamlı derecede arttığında ortaya çıkmaktadır. Varyansın artmasının iki sebebi olabilir. Bunlar, çalışmalar arasında kullanılan yöntemlerin farklılığı ve çalışmalarda kişisel olarak yapılmış olan analizlerde etki büyüklüğünün farklı alınmış olmasıdır.

2.8.8.5. Meta Analizin Gücü

Meta analizin gücü iki şeye bağlıdır. Bunlar araştırma süresi boyunca konu ile ilgili bulguları toplama ve karakterleri kodlamada gösterilen özen ve disiplindir. Doğru bir şekilde kodlanan karakterler ve bulgular çalışmalardaki ölçüt ve model farklarını ortadan kaldıracak için bulunan sonuçlar daha güvenilir olur. Elde edilen bu sonuçlar ise meta analizin sonucunda ulaşılan genel yargının güvenilirliğini artırır (Wilson, 1999).

İstatistiksel açıdan gücün artması ile parametrelerin tahminlerinin etkisi artırılır ve bu sayede genel yargı ile aralarında farklılık bulunan bireysel çalışmalardaki farklılığın nedenleri giderilir (Bekiroğlu, 1997).

2.8.8.6. Meta Regresyon

Meta analiz, belirli bir konuda yapılan bilimsel çalışmaların etkilerini birleştiren bir analiz yöntemidir. Meta analizin üç tane ana amacı vardır. İlki, çalışma sonuçlarının homojen olup olmadığına karar vermek, ikincisi istatistiksel olarak önemli güven aralıklarını birleştirmek ve küresel göstergelerin büyüklük ölçülerini birleştirmeye çalışmak, son olarak da çalışmalar arasında heterojenlik var ise heterojenliğe neden olan değişken ve özellikleri belirlemektir. Çalışma sonuçlarında heterojenlik olduğu zaman meta regresyon analizi, heterojenlik düzeltilmesinden sonra minimum varyans ile parametrelerin etkilerini ve güvenilirliklerini tahmin etmede kullanılır.

Tedavi etkileri arasında heterojenlik mevcut olması durumunda meta regresyon çalışmanın karakteristikleri ve tedavi etkileri arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılır. Meta regresyon, bireysel çalışmalardaki etki büyüklüklerini tahmin eden bir yada daha fazla özelliğin bir fonksiyonu olarak modellenmiştir.

Meta regresyon meta analizin bir devamıdır ve alt grupların analizlerinin geliştirilmesidir. Meta regresyon, çalışmalardaki heterojenlik etkilerini incelemek için kullanılır. Meta regresyon, etki boyutları arasındaki fonksiyonel ilişkileri ve bir veya daha fazla çalışma seviyesinin özelliklerini inceler. Çalışma karakteristikleri, deneylere müdahale edebilir, kurabilir ya da tasarlayabilir. Ortalama fark yada odds oranı ölçüleri meta analiz için etki boyutları olarak kabul edilebilir.

Meta regresyonda kovaryanslar çalışmanın seviyesinden ziyade konunun seviyeleri ve yanıt değişkeninin etki boyutları, ortalama fark, risk farkı, logodds oranı ya da logrisk oranından oluşmaktadır. Bağımsız değişkenler çalışmanın karakteristiklerini etkileyen müdahale etkisinin boyutudur.

Meta regresyonu ile lineer regresyon arasında iki farklı özellik bulunmaktadır. Büyük örneklem çapı ile yapılan çalışmalar, küçük örneklem çapı ile yapılan çalışmalara göre ilişki üzerinde daha çok yaygınlık gösterir. Çünkü etki tahminine göre ağırlıklandırma yapıldığı için, daha fazla bir yaygınlık durumu meydana gelecektir. Bağımsız değişkenler ile modele dahil edilmeyen tedavi etkileri arasındaki artık heterojenliğe sebep olabilmektedir. Artık etkileri düzeltmek için meta regresyon yapılmalıdır (Mutlu ve ark., 2004).

Kısaca meta regresyon artık heterojenlik için kullanılabilir. Regresyon katsayıları bağımsız değişkenlerin bir birim artışı ile yanıt değişkeninin nasıl değiştiğini belirler.

Müdahale etkisi ve bağımsız değişken arasında doğrusal ilişki olup olmadığına katsayıların önemlilik testi ile karar verilir. Müdahale etkisi dış etkenlerden kaynaklanan bağımsız değişkenlerdeki bir birim artış regresyonda oransal olarak ölçülür.

Meta regresyon ile ilgili bir diğer tanım ise şu şekildedir, "Meta regresyon, farklı yer ve farklı zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından yapılmış çalışmaların sonuçları arasında bir heterojenlik var ise heterojenlik düzeltilmesi yapıldıktan sonra düşük varyanslı, etkin, güvenilir ve geçerli parametre tahminlerinin yapılması için meta analizde kullanılan bir yöntemdir".

Meta regresyonunun bir temel amacı da yanlı sonuçları bulmaktır. Meta Regresyonda kullanılan model ile basit lineer regresyonda kullanılan model aynıdır. Basit lineer regresyonda olduğu gibi burada da bir bağımlı değişken ve bağımlı değişkenin tahmininde kullanılan bir veya birden fazla bağımsız değişken bulunmaktadır. Meta regresyonda kullanılan ağırlıklı lineer regresyon modeli,

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i \quad (2.69)$$

şeklinde yazılır. Burada,

y_i : Özet odds oranı tahmini,

α : Sabit terim katsayısı,

β : Regresyon katsayısı,

x_i : i. çalışmada tüm tedavi altında olanlar için aynı kovaryans değerini alır.

ε_i : i. çalışmanın hata terimidir (Hedges&Olkin, 1985).

Meta regresyonun bu modelinde, bağımlı değişken (y_i) olarak, ortalama fark, logaritmik olasılık oranı, risk oranı da alınabilir. Bağımsız değişken olarak ise çalışmanın yapısal özelliğini belirleyen ve denemeler üzerinde etkisi olan unsurlar değişken olarak alınabilir.

Meta regresyonda kullanılan lineer modeller; etki ölçütünün oran ve öngörülen modelin sabit etki veya rastgele etki modeli olduğu durumlarda kullanılır. Çalışmalardaki etkileşimler öngörülen modelin sabit etki modeli veya rastgele etki modeli olduğunu belirlemektedir. Çalışmalarda; deney grubunda araştırılan faktörün etkisi sabitse, etkileşim önemsizdir ($p>0.05$) denilir ve öngörülen model “sabit etki

modelidir”. Araştırılan faktörün etkisi sabit kalmayıp değişiklik gösteriyorsa bu durum da etkileşimin etkisi önemlidir ($p < 0.05$) denilir ve öngörülen model “*rastgele etki modeli*” dir (Hedges&Olkin, 1985).

2.8.8.6.1. Meta Regresyon Analizi için Bazı Formüller

Meta regresyonda çalışma sayısı en az 10 olmalıdır. Meta regresyon analizinin gerçekleştirilmesinde kullanılan formüller aşağıdaki gibidir (Mutlu ve ark.,2004),

logodds oran tahmini : $\ln OR_i = \alpha + \beta X$

odds oran tahmini: $\ln \exp(\ln OR_i)$

Meta regresyonda odds tahmini,

$$\delta = OR = \sum \frac{OR_j}{k} \quad (2.70)$$

Her bir çalışma için meta regresyon standart hata tahmini aşağıdaki şekildedir,

$$sh(OR_j) = \sqrt{(OR_i OR_j)^2 \left(\frac{1}{n} + \frac{(X - \bar{X})^2}{\sum (X - \bar{X})^2} \right)} \quad (2.71)$$

Her bir çalışmanın meta regresyon odds oranı %95 güven sınırlarının tahmini,

$$OR = OR_i \pm d * sh(OR_i) \quad (2.72)$$

$$d^2 = 2F(1-\alpha; n-2) \quad (2.73)$$

$$Q = \sum_{i=1}^k (\delta_i - \delta)^2 W_i \quad (2.74)$$

şeklindedir. Q istatistiği ($k-1$) serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahiptir.

3. BULGULAR

3.1. Üretilmiş Veri Setleri

Bu bölümde klinik araştırmalar örnek alınarak 2x2 tipinde veriler üretilmiştir. Sıfır ile yüz arasında bilgisayar destekli “R” programı kullanılarak tesadüfi olarak üretilen bir veri setinde 50'nin altı sıfır, etken yok, 50 ve üzeri ise bir, etken var, olarak kabul edilmiştir. Bu şekilde hem vaka grubu için hem de kontrol grubu için yüzer adet veri üretilmiştir. Bu şekilde üretilen veriler bir araya getirilerek bir veri grubu oluşturulmuş ve bu veri grubunda bulunan 2x2'lik veri setleri için hesaplanan odds oranları genel varyansa dayalı yöntem ve Mantel Haenzel yöntemi ile birleştirilmiştir. Veriler açık olarak görüldüğü için bir veri 2x2'lik veri setlerindeki birey sayıları birleştirilerek ilgili veri setindeki odds oranı ile birleştirilmiş odds oranları karşılaştırılabilmektedir. Çalışmada kullanılan dokuz ayrı veri setinin grup sayıları aşağıdaki tabloda belirtilmektedir,

Tablo 3.1. Veri setlerinde kullanılan grup sayıları

Veri seti:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Grup sayısı:	30	20	20	19	25	25	20	25	20

Üretilen veri setlerindeki gruplar %50'ye göre dizayn edildiğinden homojen bir yapıya sahip oldukları kabul edilmektedir.

Çalışmada ilk olarak üretilen veri seti tablo 3.1'de verilmiştir. Tablonun sonunda verilen OR, gruplar birleştirildiğinde elde edilen odds oranını, OR_{GV} , grupların genel varyansa dayalı yöntemle birleştirilmesinden elde edilen birleştirilmiş odds oranını, OR_{MH} ise grupların Mantel Haenzel yöntemiyle birleştirilmesinden elde edilen birleştirilmiş odds oranını göstermektedir. kullanılan hesaplamalar ekler kısmında açık olarak her bir veri seti için tablo halinde gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Birinci uygulama için üretilen 30 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	80	30	Var	20	40
Yok	20	70	Yok	80	60
Var	60	40	Var	60	90
Yok	40	60	Yok	40	10
Var	70	20	Var	80	50
Yok	30	80	Yok	20	50
Var	70	60	Var	40	90
Yok	30	40	Yok	60	10
Var	30	50	Var	70	50
Yok	70	50	Yok	30	50
Var	70	60	Var	40	50
Yok	30	40	Yok	60	50
Var	20	40	Var	70	80
Yok	80	60	Yok	30	20
Var	80	40	Var	40	70
Yok	20	60	Yok	60	30
Var	20	30	Var	90	20
Yok	80	70	Yok	10	80
Var	90	70	Var	30	50
Yok	10	30	Yok	70	50
Var	90	50	Var	60	10
Yok	10	50	Yok	40	90
Var	60	80	Var	70	20
Yok	40	20	Yok	30	80
Var	90	60	Var	10	30
Yok	10	40	Yok	90	70
Var	70	10	Var	80	20
Yok	30	90	Yok	20	80
Var	60	80	Var	50	10
Yok	40	20	Yok	50	90
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1770	1420			
Yok:	1230	1580	OR=1.601	$OR_{GV}=0.245$	$OR_{MH}=1.753$

Tablo 3.3. İkinci uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	10	30	Var	80	30
Yok	90	70	Yok	20	70
Var	90	40	Var	70	40
Yok	10	60	Yok	30	60
Var	30	50	Var	60	50
Yok	70	50	Yok	40	50
Var	40	60	Var	50	70
Yok	60	40	Yok	50	30
Var	50	70	Var	70	80
Yok	50	30	Yok	30	20
Var	60	80	Var	30	90
Yok	40	20	Yok	70	10
Var	70	90	Var	20	50
Yok	30	10	Yok	80	50
Var	80	10	Var	70	40
Yok	20	90	Yok	30	60
Var	90	20	Var	50	60
Yok	10	80	Yok	50	40
Var	90	10	Var	40	70
Yok	10	90	Yok	60	30
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1150	1040			
Yok:	850	960	OR=1.248	$OR_{GV}=0.270$	$OR_{MH}=1.684$

Tablo 3.4. Üçüncü uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	50	40	Var	90	70
Yok	50	60	Yok	10	30
Var	20	10	Var	40	10
Yok	80	90	Yok	60	90
Var	60	20	Var	70	30
Yok	40	80	Yok	30	70
Var	70	50	Var	80	50
Yok	30	50	Yok	20	50
Var	80	60	Var	90	80
Yok	20	40	Yok	10	20
Var	80	40	Var	90	50
Yok	20	60	Yok	10	50
Var	70	60	Var	60	50
Yok	30	40	Yok	40	50
Var	90	20	Var	40	70
Yok	10	80	Yok	60	30
Var	80	20	Var	80	30
Yok	20	80	Yok	20	70
Var	60	40	Var	10	50
Yok	40	60	Yok	90	50
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1310	850			
Yok:	690	1150	OR=2.568	$OR_{GV}=0.366$	$OR_{MH}=2.536$

Tablo 3.5. Dördüncü uygulama için üretilen 19 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	10	30	Var	70	40
Yok	90	70	Yok	30	60
Var	90	40	Var	60	50
Yok	10	60	Yok	40	50
Var	30	50	Var	50	20
Yok	70	50	Yok	50	80
Var	60	40	Var	70	60
Yok	40	60	Yok	30	40
Var	50	70	Var	90	50
Yok	50	30	Yok	10	50
Var	60	80	Var	50	40
Yok	40	20	Yok	50	60
Var	70	90	Var	70	40
Yok	30	10	Yok	30	60
Var	80	10	Var	50	10
Yok	20	90	Yok	50	90
Var	90	10	Var	70	30
Yok	10	90	Yok	30	70
Var	80	30			
Yok	20	70			
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1200	790			
Yok:	700	1110	OR=2.408	$OR_{GV}=0.457$	$OR_{MH}=3.128$

Tablo 3.6. Beşinci uygulama için üretilen 25 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	30	10	Var	50	20
Yok	70	90	Yok	50	80
Var	40	20	Var	60	10
Yok	60	80	Yok	40	90
Var	50	30	Var	70	40
Yok	50	70	Yok	30	60
Var	60	40	Var	80	60
Yok	40	60	Yok	20	40
Var	70	20	Var	90	70
Yok	30	80	Yok	10	30
Var	80	50	Var	60	70
Yok	20	50	Yok	40	30
Var	90	60	Var	80	30
Yok	10	40	Yok	20	70
Var	30	60	Var	90	50
Yok	70	40	Yok	10	50
Var	50	40	Var	70	80
Yok	50	60	Yok	30	20
Var	70	50	Var	50	10
Yok	30	50	Yok	50	90
Var	80	40	Var	60	20
Yok	20	60	Yok	40	80
Var	90	40	Var	80	70
Yok	10	60	Yok	20	30
Var	10	40			
Yok	90	60			
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1590	1030			
Yok:	910	1470	OR=2.493	$OR_{GV}=0.548$	$OR_{MH}=2.735$

Tablo 3.7. Altıncı uygulama için üretilen 25 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	20	10	Var	70	30
Yok	80	90	Yok	30	70
Var	30	20	Var	50	70
Yok	70	80	Yok	50	30
Var	30	10	Var	70	60
Yok	70	90	Yok	30	40
Var	40	20	Var	80	50
Yok	60	80	Yok	20	50
Var	40	30	Var	80	20
Yok	60	70	Yok	20	80
Var	40	50	Var	80	70
Yok	60	50	Yok	20	30
Var	20	50	Var	90	70
Yok	80	50	Yok	10	30
Var	50	40	Var	90	20
Yok	50	60	Yok	10	80
Var	20	60	Var	90	50
Yok	80	40	Yok	10	50
Var	60	50	Var	90	80
Yok	40	50	Yok	10	20
Var	60	30	Var	80	40
Yok	40	70	Yok	20	60
Var	60	40	Var	70	90
Yok	40	60	Yok	30	10
Var	60	70			
Yok	40	30			
Toplam:	Tedavi	Kontrol			
Var:	1470	1130			
Yok:	1030	1370	OR=1.730	$OR_{GV}=0.307$	$OR_{MH}=1.785$

Tablo 3.8. Yedinci uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	90	70	Var	60	80
Yok	10	30	Yok	40	20
Var	50	90	Var	60	50
Yok	50	10	Yok	40	50
Var	90	30	Var	60	20
Yok	10	70	Yok	40	80
Var	90	10	Var	50	40
Yok	10	90	Yok	50	60
Var	80	60	Var	50	20
Yok	20	40	Yok	50	80
Var	80	40	Var	40	30
Yok	20	60	Yok	60	70
Var	80	10	Var	10	40
Yok	20	90	Yok	90	60
Var	70	90	Var	30	20
Yok	30	10	Yok	70	80
Var	50	70	Var	20	10
Yok	50	30	Yok	80	90
Var	70	30	Var	10	50
Yok	30	70	Yok	90	50
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1140	860			
Yok:	860	1140	OR=1.757	$OR_{GV}=0.291$	$OR_{MH}=2.406$

Tablo 3.9. Sekizinci uygulama için üretilen 25 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	90	80	Var	60	50
Yok	10	20	Yok	40	50
Var	90	60	Var	60	30
Yok	10	40	Yok	40	70
Var	60	90	Var	50	80
Yok	40	10	Yok	50	20
Var	50	90	Var	50	40
Yok	50	10	Yok	50	60
Var	90	20	Var	50	20
Yok	10	80	Yok	50	80
Var	80	50	Var	40	70
Yok	20	50	Yok	60	30
Var	10	80	Var	40	20
Yok	90	20	Yok	60	80
Var	80	30	Var	40	10
Yok	20	70	Yok	60	90
Var	60	80	Var	30	10
Yok	40	20	Yok	70	90
Var	70	90	Var	30	20
Yok	30	10	Yok	70	80
Var	70	50	Var	20	10
Yok	30	50	Yok	80	90
Var	70	30	Var	10	40
Yok	30	70	Yok	90	60
Var	20	70			
Yok	80	30			
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1320	1220			
Yok:	1180	1280	OR=1.173	$OR_{GV}=0.156$	$OR_{MH}=1.164$

Tablo 3.10. Dokuzuncu uygulama için üretilen 20 adet klinik çalışma sonuçları

Etken	Vaka	Kontrol	Etken	Vaka	Kontrol
Var	90	80	Var	70	90
Yok	10	20	Yok	30	10
Var	90	60	Var	50	70
Yok	10	40	Yok	50	30
Var	70	90	Var	70	20
Yok	30	10	Yok	30	80
Var	50	90	Var	60	40
Yok	50	10	Yok	40	60
Var	20	90	Var	60	70
Yok	80	10	Yok	40	30
Var	90	30	Var	60	20
Yok	10	70	Yok	40	80
Var	80	70	Var	50	30
Yok	20	30	Yok	50	70
Var	50	80	Var	40	20
Yok	50	20	Yok	60	80
Var	80	40	Var	40	50
Yok	20	60	Yok	60	50
Var	80	20	Var	30	10
Yok	20	80	Yok	70	90
Toplam:	Vaka	Kontrol			
Var:	1230	1070			
Yok:	770	930	OR=1.388	$OR_{GV}=0.261$	$OR_{MH}=1.390$

Yukarıda incelenen dokuz ayrı veri setinde yapılan hesaplamalardan elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablo ile özetlenmektedir,

Tablo 3.11. Veri setlerinden elde edilen birleştirilmiş odds oranları

Veri seti:	Grup sayısı:	OR:	OR_{GV} :	OR_{MH} :
1	30	1.601	0.245	1.753
2	20	1.248	0.270	1.684
3	20	2.568	0.366	2.536
4	19	2.408	0.457	3.128
5	25	2.493	0.548	2.735
6	25	1.730	0.307	1.785
7	20	1.757	0.291	2.406
8	25	1.173	0.156	1.164
9	20	1.388	0.261	1.390

3.2. 2x2 Tipindeki Klinik Veriler İçin Olasılık Değerleri

Genelliği bozmaksızın vaka ve kontrol gruplarından oluşan 2x2 tipindeki klinik verilerde en çok kullanılan olasılık değerleri, vaka ve kontrol gruplarının başarı (etken var) ve başarısızlık (etken yok) olasılıklarıdır. Vaka grubundaki başarılı birey sayısı u , başarısız birey sayısı v , kontrol grubunda başarılı birey sayısı r , başarısız birey sayısı s olmak üzere vaka grubunun başarı olasılığı $u/(u + v)$, kontrol grubunun başarı olasılığı ise $r/(r + s)$ olarak alınır. Klinik denemedeki tüm bireyler dikkate alındığında başarı olasılığı $(u + r)/(u + v + r + s)$ olur.

Vaka grubunun başarı olasılığının daha yüksek olduğu biliniyorken vaka grubunun başarı olasılığı,

$$p_v = 1 - vr/us$$

Kontrol grubunun başarı olasılığının daha yüksek olduğu biliniyorken kontrol grubunun başarı olasılığı,

$$p_k = 1 - us/vr$$

olarak alınabilir. Burada $p_v = 1 - 1/OR$ ve $p_k = 1 - OR$ olduğu görülmektedir. Tüm bunlara ilaveten vaka grubunun dağılımının, kontrol grubuna olan toplam etkisinin ölçümü,

$$KL(V, K) = (u/(u + v)) \ln((u/r)/(r + s)/(u + v)) + (v/(u + v)) \ln((v/s)/(r + s)/(u + v))$$

eşitliği ile hesaplanabilir. $KL(V, K)$ değeri Kullback Leibler divergence'nin vaka ve kontrol gruplarına uygulanmasından elde edilmiş bir değerdir. Bir veri seti için tüm gruplardan hesaplanan $KL(V, K)$ değerleri p_v ve p_k olasılıkları yardımıyla ağırlıklandırmak suretiyle toplanarak veri setine genişletilebilmektedir. Aşağıdaki tabloda her bir veri seti için hesaplanmış ilgili değerler bulunmaktadır. Tabloda A ile gösterilen sütun, vaka grubunun başarı olasılığı, B ile gösterilen sütun, kontrol grubunun başarı olasılığı, C ile gösterilen sütun, birleştirilmiş veriden hesaplanan $KL(V, K)$ değeri, D ile gösterilen sütun ise birleştirilmiş $KL(V, K)$ değerlerini göstermektedir.

Tablo 3.12. Veri setlerinden elde edilen olasılık ve $KL(V, K)$ değerleri

Veri seti	p_v	A	B	C	D
1	0.375	0.590	0.473	0.0274	0.0198
2	0.199	0.575	0.52	0.00609	0.0058
3	0.610	0.655	0.425	0.107	0.1001
4	0.584	0.632	0.415	0.09524	0.0918
5	0.598	0.636	0.412	0.10157	0.1082
6	0.422	0.588	0.452	0.0371	0.02778
7	0.430	0.570	0.430	0.03945	0.0422
8	0.852	0.528	0.488	0.0032	0.0021
9	0.279	0.615	0.535	0.01301	0.0099

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Klinik araştırmalar, istatistik literatüründe daima ilgi çekici uygulamaların başında gelmektedir. Bunun en önemli sebeplerinin başında, çoğu klinik araştırmaların bilinen istatistiksel yöntemlere uygun olmaması ve araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya yöneltmesidir. Klinik araştırmalarda istatistikçiler için karşılaşılan en önemli güçlük denek sayısının az olmasıdır. Bu sonuçları güçlü bir istatistiksel incelemenin yapılamamasının en önemli sebeplerinden biridir. Yaygın olmayan bir hastalık için incelenen etkenin bireyler üzerindeki etkisinin incelenmesi ve sağlıklı sonuçların alınması uzun yıllar sürebilmektedir. Aynı zamanda hastaların farklı bölgelerde bulunması yapılan deneylerin birey sayılarının az olmasını da beraberinde getirmektedir. Böyle bir durumda aynı klinik araştırmada yapılan fakat denek sayıları az olan birden fazla klinik incelemenin sonuçlarını sağlıklı bir şekilde bir araya getirmek klinik araştırmalarda daha fazla bilginin kazanılmasını sağlayacaktır.

Bir klinik araştırmada incelenen etkinin anlamlı olabilmesi için bir kontrol grubuna daima ihtiyaç vardır. Bu durumda incelenen etkinin anlamlılığının en önemli göstergesi odds oranının yüksek olmasıdır. Bu etapta aynı klinik araştırma üzerinde farklı araştırmacılar tarafından yapılan deneylerin odds oranlarının birleştirilmesi klinik inceleme açısından yararlı olacaktır.

Odds oranlarının birleştirilmesinde geçerli olan yöntemlerin başında Mantel Haenzel yöntemi ve genel varyansa dayalı yöntem gelmektedir. Bulgular kısmında dokuz ayrı veri seti için yapılan hesaplamalarda Mantel Haenzel yöntemi birleştirilmiş odds oranını daha gerçekçi tahmin etmiştir. Bu sonuç tablo 3.11'den açıkça görülebilmektedir.

Ancak odds oranı incelenen etkinin ölçüsünü her zaman reel bir şekilde göstermeyebilir. Örneğin, vaka grubunda bulunan 102 hastadan ikisinde etken var olsun. Buna karşılık kontrol grubunda bulunan 101 hastadan birinde etken var olduğunda odds oranı 2 olacaktır. Benzer şekilde vaka grubunda bulunan 4 hastadan ikisinde etken var olsun. Buna karşılık kontrol grubunda bulunan 6 hastadan ikisinde etken var olduğunda odds oranı yine 2 olacaktır. Her iki klinik denemeye de, bakıldığında birinci vaka grubunda etkenin var olma yüzdesi neredeyse %2 iken ikinci çalışmanın vaka grubunda etkenin var olma yüzdesi %50 dir. Vaka gruplarında etkenin var olma yüzdeleri birbirlerinden bu kadar farklı iken odds oranları aynı

çıkabilmektedir. Aynı örnekte $KL(V, K)$ değerleri hesaplandığında birinci klinik deneme için 0.00373, ikinci klinik deneme için ise 0.058 olarak hesaplanmaktadır. Bu ise ikinci klinik denemenin $KL(V, K)$ değerinin birincisinden yaklaşık olarak 15 kat fazla çıkması demektir. Bu durumda odds oranı iki klinik deneme arasındaki farkı ayırt edemezken $KL(V, K)$ değerinin bu farkı rahatlıkla ayırt edebilmektedir. Tablo 3.12'de incelenen dokuz ayrı veri setinde hesaplanan birleştirilmiş $KL(V, K)$ değerlerine bakıldığında birleştirme yönteminin kullanılabilir olduğu görülmektedir. Birleştirilmiş $KL(V, K)$ değerleri gerçek değerlere oldukça yakın çıkmıştır. Bu durumda $KL(V, K)$ istatistiğinin odds oranına alternatif olarak kullanılabilmesi ve meta analizinde birleştirilmiş $KL(V, K)$ değerinin bir alternatif istatistik olarak kullanılması uygun olabilir.



EKLER

Ek Tablo 1. Birinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	K_{D_i}	S_{K_i}	$LnRR_i$	$W_i LnRR_i$
-1-	0.005	202.02	0.8	0.3	0.98	198
-2-	0.005	200	0.6	0.4	0.41	82
-3-	0.005	202.02	0.7	0.2	1.25	252.53
-4-	0.005	219.78	0.7	0.6	0.15	33
-5-	0.005	208.3	0.3	0.5	-0.51	-106.2
-6-	0.005	219.78	0.7	0.6	0.15	33
-7-	0.004	238.1	0.2	0.4	-0.69	-164.3
-8-	0.005	208.3	0.8	0.4	0.69	143.73
-9-	0.004	266.67	0.2	0.3	-0.41	-109.33
-10-	0.003	312.5	0.9	0.7	0.25	78.13
-11-	0.004	238.1	0.9	0.5	0.59	140.48
-12-	0.004	238.1	0.6	0.8	-0.29	-69.05
-13-	0.004	266.67	0.9	0.6	0.41	109.3
-14-	0.005	208.3	0.7	0.1	1.95	406.19
-15-	0.004	238.1	0.6	0.8	-0.29	-69.05
-16-	0.004	238.1	0.2	0.4	-0.69	-164.29
-17-	0.004	266.67	0.6	0.9	-0.41	-109.33
-18-	0.005	219.78	0.8	0.5	0.47	103.3
-19-	0.005	219.78	0.4	0.9	-0.81	-178.02
20-	0.005	208.3	0.7	0.5	0.34	70.8
-21-	0.005	202.02	0.4	0.5	-0.22	-44.4
-22-	0.004	266.67	0.7	0.8	-0.13	-34.7
-23-	0.005	202.02	0.4	0.7	-0.56	-113.13
-24-	0.005	202.02	0.9	0.2	1.5	303.03
-25-	0.005	208.3	0.3	0.5	-0.51	-106.2
-26-	0.005	219.78	0.6	0.1	1.79	393.4
-27-	0.005	202.02	0.7	0.2	1.25	252.53
-28-	0.003	312.5	0.1	0.3	-1.1	-343.75
-29-	0.005	200	0.8	0.2	1.39	278
-30-	0.004	238.1	0.5	0.1	1.61	383.3
Σ		6872.8				1681.97

Ek Tablo 2. Birinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	9.33	0.33	3	28
-2-	2.25	0.13	8	18
-3-	9.33	0.33	3	28
-4-	1.56	0.11	9	14.04
-5-	0.43	0.06	17.5	7.53
-6-	1.56	0.11	9	14.04
-7-	0.38	0.06	16	6.08
-8-	6	0.25	4	24
-9-	0.58	0.08	12	6.96
-10-	3.86	0.29	3.5	13.51
-11-	9	0.4	2.5	22.5
-12-	0.38	0.06	16	6.08
-13-	6	0.33	3	18
-14-	21	0.67	1.5	31.5
-15-	0.38	0.06	16	6.08
-16-	0.38	0.06	16	6.08
-17-	0.17	0.06	18	3.06
-18-	4	0.2	5	20
-19-	0.07	0.04	27	1.89
20-	2.33	0.13	7.5	17.48
-21-	0.67	0.13	7.5	5.03
-22-	0.58	0.08	12	6.96
-23-	0.29	0.05	21	6.09
-24-	36	1	1	36
-25-	0.43	0.06	17.5	7.53
-26-	13.5	0.5	2	27
-27-	9.33	0.33	3	28
-28-	0.26	0.07	13.5	3.51
-29-	16	0.5	2	32
-30-	9	0.4	2.5	45
Σ			279.5	489.95

Ek Tablo 3. İkinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	K_{D_i}	S_{K_i}	$LnRR_i$	$W_i LnRR_i$
-1-	0.003	312.5	0.1	0.3	-1.1	-343.75
-2-	0.005	219.78	0.9	0.4	0.81	178.02
-3-	0.005	208.3	0.3	0.5	-0.51	-106.2
-4-	0.005	200	0.4	0.6	-0.41	-82
-5-	0.005	208.3	0.5	0.7	-0.34	-70.82
-6-	0.004	238.1	0.6	0.8	-0.29	-69.05
-7-	0.005	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
-8-	0.005	202.02	0.8	0.1	2.08	420.2
-9-	0.005	202.02	0.9	0.2	1.5	303.03
-10-	0.005	200	0.9	0.1	2.2	440
-11-	0.005	202.02	0.8	0.3	0.98	198
-12-	0.005	202.02	0.7	0.4	0.56	113.13
-13-	0.005	202.02	0.6	0.5	0.18	36.36
-14-	0.005	208.3	0.5	0.7	-0.34	-70.8
-15-	0.004	266.67	0.7	0.8	-0.13	-34.67
-16-	0.005	208.3	0.3	0.9	-1.1	-229.13
-17-	0.005	219.78	0.2	0.5	-0.92	-202.2
-18-	0.005	202.02	0.7	0.4	0.56	113.13
-19-	0.005	202.02	0.5	0.6	-0.18	-36.36
-20-	0.005	202.02	0.4	0.7	-0.56	-113.13
Σ		4418.7				1201.12

Ek Tablo 4. İkinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	0.26	0.07	13.5	3.51
-2-	13.5	0.5	2	27
-3-	0.43	0.06	17.5	7.53
-4-	0.44	0.06	18	7.92
-5-	0.43	0.06	17.5	7.53
-6-	0.38	0.06	16	6.08
-7-	0.26	0.07	13.5	3.51
-8-	36	1	1	36
-9-	36	1	1	36
-10-	81	2	2	162
-11-	9.33	0.33	3	28
-12-	3.5	0.17	6	21
-13-	0.67	0.1	10	6.7
-14-	0.43	0.06	17.5	7.53
-15-	0.58	0.08	12	6.96
-16-	0.05	0.03	31.5	1.58
-17-	0.25	0.05	20	5
-18-	3.5	0.17	6	21
-19-	0.67	0.07	15	10.05
-20-	0.29	0.05	21	6.09
Σ			244	410.99

Ek Tablo 5. Üçüncü uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	K_{D_i}	S_{K_i}	$LnRR_i$	$W_i LnRR_i$
-1-	0.005	202.02	0.5	0.4	0.22	44.4
-2-	0.003	392.16	0.2	0.1	0.69	270.6
-3-	0.005	208.3	0.6	0.2	1.1	229.13
-4-	0.005	208.3	0.7	0.5	0.34	70.82
-5-	0.004	238.1	0.8	0.6	0.29	69.05
-6-	0.005	208.03	0.8	0.4	0.69	143.73
-7-	0.005	219.78	0.7	0.6	0.15	32.97
-8-	0.004	266.67	0.9	0.6	0.41	109.3
-9-	0.005	200	0.8	0.2	1.39	278
-10-	0.005	200	0.6	0.4	0.41	82
-11-	0.003	312.5	0.9	0.7	0.25	78.13
-12-	0.004	266.67	0.4	0.1	1.39	370.7
-13-	0.005	200	0.7	0.3	0.85	170
-14-	0.005	219.78	0.8	0.5	0.47	103.3
-15-	0.003	392.16	0.9	0.8	0.12	47.02
-16-	0.004	238.1	0.9	0.5	0.59	140.48
-17-	0.005	202.02	0.6	0.5	0.18	36.36
-18-	0.005	202.02	0.4	0.7	-0.56	-113.13
-19-	0.005	202.02	0.8	0.3	0.98	197.98
-20-	0.004	238.1	0.1	0.5	-1.61	-383.34
Σ		5396.17				1977.54

Ek Tablo 6. Üçüncü uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	1.5	0.1	10	15
-2-	2.25	0.25	4	9
-3-	6	0.25	4	24
-4-	2.33	0.13	7.5	17.48
-5-	2.67	0.33	3	8.01
-6-	6	0.25	4	24
-7-	1.56	0.11	9	14.04
-8-	6	0.33	3	18
-9-	16	0.5	2	32
-10-	2.25	0.13	8	18
-11-	3.86	0.29	3.5	13.51
-12-	6	0.33	3	18
-13-	5.44	0.22	4.5	24.48
-14-	4	0.2	5	20
-15-	2.25	0.25	4	9
-16-	9	0.4	2.5	22.5
-17-	1.5	0.1	10	15
-18-	0.29	0.05	21	6.09
-19-	9.33	0.33	3	27.9
-20-	0.11	0.04	22.5	2.48
Σ			133.5	338.49

Ek Tablo 7. Dördüncü uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	K_{D_i}	S_{K_i}	$LnRR_i$	$W_i LnRR_i$
-1-	0.003	312.5	0.1	0.3	-1.1	-343.75
-2-	0.005	219.78	0.9	0.4	0.81	178.02
-3-	0.005	208.3	0.3	0.5	-0.51	-106.2
-4-	0.005	200	0.4	0.6	-0.41	-82
-5-	0.005	208.3	0.5	0.7	-0.34	-70.8
-6-	0.004	238.1	0.6	0.8	-0.29	-69.05
-7-	0.003	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
-8-	0.005	202.02	0.8	0.1	2.08	420.2
-9-	0.005	202.02	0.9	0.2	1.5	303.03
-10-	0.005	200	0.9	0.1	2.2	440
-11-	0.005	202.02	0.8	0.3	0.98	198
-12-	0.005	202.02	0.7	0.4	0.56	113.13
-13-	0.005	202.02	0.6	0.5	0.18	36.36
-14-	0.005	219.78	0.5	0.2	0.92	202.2
-15-	0.005	219.78	0.7	0.6	0.15	32.97
-16-	0.004	238.1	0.9	0.5	0.59	140.5
-17-	0.005	202.02	0.5	0.4	0.22	44.4
-18-	0.005	202.02	0.7	0.4	0.56	113.13
-19-	0.004	238.1	0.5	0.1	1.61	383.34
-20-	0.005	200	0.7	0.3	0.85	170
Σ		4429.38				2025.35

Ek Tablo 8. Dördüncü uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	0.26	0.07	13.5	3.51
-2-	9	0.5	2	18
-3-	0.43	0.06	17.5	7.53
-4-	0.44	0.06	18	7.92
-5-	0.43	0.06	17.5	7.53
-6-	0.38	0.06	16	6.08
-7-	0.26	0.07	13.5	3.51
-8-	36	1	1	36
-9-	36	1	1	36
-10-	81	2	2	162
-11-	9.33	0.33	3	28
-12-	3.5	0.17	6	21
-13-	1.5	0.1	10	15
-14-	4	0.2	5	20
-15-	1.56	0.11	9	14.04
-16-	9	0.4	2.5	22.5
-17-	1.5	0.1	10	15
-18-	3.5	0.17	6	31.5
-19-	9	0.4	2.5	22.5
-20-	5.44	0.22	4.5	24.48
Σ			160.5	502.1

Ek Tablo 9. Beşinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	KD_i	SK_i	$LnRR_i$	$W_i LnRR_i$
-1-	0.003	312.5	0.3	0.1	1.1	343.75
-2-	0.004	238.1	0.4	0.2	0.69	164.3
-3-	0.005	208.3	0.5	0.3	0.51	106.2
-4-	0.005	200	0.6	0.4	0.41	82
-5-	0.005	202.02	0.7	0.2	1.25	252.53
-6-	0.005	219.78	0.8	0.5	0.47	103.3
-7-	0.004	266.67	0.9	0.6	0.41	109.3
-8-	0.005	202.02	0.3	0.6	-0.69	139.4
-9-	0.005	202.02	0.5	0.4	0.22	44.4
-10-	0.005	208.3	0.7	0.5	0.34	70.8
-11-	0.005	208.3	0.8	0.4	0.69	143.73
-12-	0.005	219.78	0.9	0.4	0.81	178.02
-13-	0.004	266.67	0.1	0.4	-1.39	-370.7
-14-	0.005	219.78	0.5	0.2	0.92	202.2
-15-	0.005	219.78	0.6	0.1	1.79	393.4
-16-	0.005	202.02	0.7	0.4	0.56	113.13
-17-	0.004	238.1	0.8	0.6	0.29	69.05
-18-	0.003	312.5	0.9	0.7	0.25	78.13
-19-	0.005	219.78	0.6	0.7	-0.15	-32.97
-20-	0.005	202.02	0.8	0.3	0.98	197.98
-21-	0.004	238.1	0.9	0.5	0.59	140.5
-22-	0.004	266.67	0.7	0.8	-0.13	-34.7
-23-	0.004	266.67	0.5	0.1	1.61	429.3
-24-	0.005	208.3	0.6	0.2	1.1	229.13
-25-	0.004	266.67	0.8	0.7	0.13	34.67
Σ		5814.85				3186.67

Ek Tablo 10. Beşinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	3.86	0.29	3.5	13.51
-2-	2.67	0.17	6	16.02
-3-	2.33	0.13	7.5	17.48
-4-	2.25	0.13	8	18
-5-	9.33	0.33	3	27.9
-6-	4	0.2	5	20
-7-	6	0.33	3	18
-8-	0.29	0.05	21	6.09
-9-	1.5	0.1	10	15
-10-	2.33	0.13	7.5	17.48
-11-	6	0.25	4	24
-12-	13.5	0.5	2	27
-13-	0.17	0.06	18	3.06
-14-	4	0.2	5	20
-15-	13.5	0.5	2	27
-16-	3.5	0.17	6	21
-17-	4	0.17	6	24
-18-	3.89	0.29	3.5	13.62
-19-	0.64	0.07	14	8.96
-20-	9.33	0.33	3	27.9
-21-	9	0.4	2.5	22.5
-22-	0.58	0.08	12	6.96
-23-	9	0.4	2.5	22.5
-24-	6	0.25	4	24
-25-	1.71	0.14	7	11.97
Σ			166	453.95

Ek Tablo 11. Altıncı uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	KD_i	SK_i	$LnRR_i$	W_iLnRR_i
-1-	0.005	219.78	0.2	0.1	0.69	151.65
-2-	0.004	266.67	0.3	0.2	0.41	109.3
-3-	0.003	312.5	0.3	0.1	1.1	343.75
-4-	0.004	238.1	0.4	0.2	0.69	164.3
-5-	0.005	219.78	0.4	0.3	0.29	63.74
-6-	0.005	202.02	0.4	0.5	-0.22	-44.4
-7-	0.005	219.78	0.2	0.5	-0.92	-202.2
-8-	0.005	202.02	0.5	0.4	0.22	44.4
-9-	0.005	208.3	0.2	0.6	-1.1	-229.13
-10-	0.005	202.02	0.6	0.5	0.18	36.36
-11-	0.005	202.02	0.6	0.3	0.69	139.4
-12-	0.005	200	0.6	0.4	0.41	82
-13-	0.005	219.78	0.6	0.7	-0.15	-32.97
-14-	0.005	200	0.7	0.3	0.85	170
-15-	0.005	208.3	0.5	0.7	-0.34	-70.8
-16-	0.005	219.78	0.7	0.6	0.15	32.97
-17-	0.005	219.78	0.8	0.5	0.47	103.3
-18-	0.005	200	0.8	0.2	1.39	278
-19-	0.004	266.67	0.8	0.7	0.13	34.67
-20-	0.003	312.5	0.9	0.7	0.25	78.13
-21-	0.005	202.02	0.9	0.2	1.5	303.03
-22-	0.004	238.1	0.9	0.5	0.59	140.48
-23-	0.003	392.16	0.9	0.8	0.12	47.06
-24-	0.005	208.3	0.8	0.4	0.69	143.73
-25-	0.003	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
Σ		5892.88				1808.64

Ek Tablo 12. Altıncı uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	2.25	0.25	4	9
-2-	1.71	0.29	3.5	5.98
-3-	3.86	0.29	3.5	13.51
-4-	2.67	0.17	6	16.02
-5-	1.56	0.11	9	14.04
-6-	0.67	0.07	15	10.05
-7-	0.25	0.05	20	5
-8-	1.5	0.1	10	15
-9-	0.17	0.04	24	4.08
-10-	1.5	0.1	10	15
-11-	3.5	0.17	6	21
-12-	2.25	0.13	8	18
-13-	0.06	0.07	14	0.84
-14-	5.44	0.22	4.5	24.48
-15-	0.43	0.06	17.5	7.53
-16-	1.56	0.11	9	14.04
-17-	4	0.2	5	20
-18-	16	0.5	2	32
-19-	1.71	0.14	7	11.97
-20-	3.86	0.29	3.5	13.51
-21-	36	1	1	36
-22-	9	0.4	2.5	22.5
-23-	2.25	0.25	4	9
-24-	6	0.25	4	24
-25-	0.26	0.07	13.5	3.51
Σ			206.5	366.06

Ek Tablo 13. Yedinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	KD_i	SK_i	$InRR_i$	$W_i InRR_i$
-1-	0.003	312.5	0.9	0.7	0.25	78.13
-2-	0.004	238.1	0.5	0.9	-0.59	-140.48
-3-	0.005	208.3	0.9	0.3	1.1	229.13
-4-	0.005	200	0.9	0.1	2.2	440
-5-	0.004	238.1	0.8	0.6	0.29	69.05
-6-	0.005	208.3	0.8	0.4	0.69	143.73
-7-	0.005	202.02	0.8	0.1	2.08	420.2
-8-	0.003	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
-9-	0.005	208.3	0.5	0.7	-0.34	-70.8
-10-	0.005	200	0.7	0.3	0.85	170
-11-	0.004	238.1	0.6	0.8	-0.29	-69.05
-12-	0.005	202.02	0.6	0.5	0.18	36.36
-13-	0.005	208.3	0.6	0.2	1.1	229.13
-14-	0.005	202.02	0.5	0.4	0.22	44.4
-15-	0.005	219.78	0.5	0.2	0.92	202.2
-16-	0.005	202.02	0.4	0.3	0.29	58.6
-17-	0.004	266.67	0.1	0.4	-1.39	-370.7
-18-	0.004	266.67	0.3	0.2	0.41	109.3
-19-	0.003	392.16	0.2	0.1	0.69	270.6
-20-	0.004	238.1	0.1	0.5	-1.61	-383.3
Σ		4763.96				1388.37

Ek Tablo 14. Yedinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	OR_i
-1-	3.86	0.29	3.5	13.51
-2-	0.11	0.04	22.5	2.48
-3-	21	0.67	1.5	31.5
-4-	81	2	2	162
-5-	2.67	0.17	6	16.02
-6-	6	0.25	4	24
-7-	36	1	1	36
-8-	0.26	0.07	13.5	3.51
-9-	0.43	0.06	17.5	7.53
-10-	5.44	0.22	4.5	24.48
-11-	0.38	0.06	16	6.08
-12-	1.5	0.1	10	15
-13-	6	0.25	4	24
-14-	1.5	0.1	10	15
-15-	4	0.2	5	20
-16-	1.56	0.11	9	14.04
-17-	0.17	0.06	18	3.06
-18-	1.71	0.14	7	11.97
-19-	2.25	0.25	4	9
-20-	0.11	0.04	22.5	2.48
Σ			181.5	436.66

Ek Tablo 15. Sekizinci uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	KD_i	SK_i	$InRR_i$	$W_i InRR_i$
-1-	0.003	392.16	0.9	0.8	0.12	47.06
-2-	0.004	266.67	0.9	0.6	0.41	109.3
-3-	0.004	266.67	0.6	0.9	-0.41	-109.3
-4-	0.004	238.1	0.5	0.9	-0.59	-140.48
-5-	0.005	202.02	0.9	0.2	1.5	303.03
-6-	0.005	219.78	0.8	0.5	0.47	103.3
-7-	0.005	202.02	0.1	0.8	-2.08	-420.2
-8-	0.005	202.02	0.8	0.3	0.98	197.98
-9-	0.004	238.1	0.6	0.8	-0.29	-69.05
-10-	0.003	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
-11-	0.005	208.3	0.7	0.5	0.34	70.8
-12-	0.005	200	0.7	0.3	0.85	170
-13-	0.005	202.02	0.2	0.7	-1.25	-252.53
-14-	0.005	202.02	0.6	0.5	0.18	36.36
-15-	0.005	202.02	0.6	0.3	0.69	139.4
-16-	0.005	219.78	0.5	0.8	-0.47	-103.3
-17-	0.005	202.02	0.5	0.4	0.22	44.4
-18-	0.005	219.78	0.5	0.2	0.92	202.2
-19-	0.005	202.02	0.4	0.7	-0.56	-113.13
-20-	0.004	238.1	0.4	0.2	0.69	164.3
-21-	0.004	266.67	0.4	0.1	1.39	370.7
-22-	0.004	238.1	0.3	0.1	1.1	261.91
-23-	0.004	266.67	0.3	0.2	0.41	109.3
-24-	0.003	392.16	0.2	0.1	0.69	270.6
-25-	0.004	266.67	0.1	0.4	-1.39	-370.7
Σ		6066.37				943.82

Ek Tablo 16. Sekizinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	2.25	0.25	4	9
-2-	6	0.33	3	18
-3-	0.17	0.06	18	3.06
-4-	0.11	0.04	22.5	2.48
-5-	36	1	1	36
-6-	4	0.2	5	20
-7-	0.03	0.03	36	1.08
-8-	9.3	0.33	3	27.9
-9-	0.38	0.06	16	6.08
-10-	0.26	0.07	13.5	3.51
-11-	2.33	0.13	7.5	12.48
-12-	5.44	0.22	4.5	24.48
-13-	0.11	0.04	28	3.08
-14-	1.5	0.1	10	15
-15-	3.5	0.17	6	21
-16-	0.25	0.05	20	5
-17-	1.5	0.1	10	15
-18-	4	0.2	5	20
-19-	0.29	0.05	21	6.09
-20-	2.67	0.17	6	16.02
-21-	6	0.33	3	18
-22-	3.86	0.29	3.5	13.51
-23-	1.71	0.14	7	11.97
-24-	2.25	0.25	4	9
-25-	0.17	0.06	18	3.06
Σ			275.5	320.8

Ek Tablo 17. Dokuzuncu uygulama verilerinden elde edilen ve genel varyansa dayalı yöntem ile bulunan hesap değerleri:

	V_i	W_i	K_{D_i}	S_{K_i}	$InRR_i$	$W_i InRR_i$
-1-	0.003	392.16	0.9	0.8	0.12	47.06
-2-	0.004	266.67	0.9	0.6	0.41	109.3
-3-	0.003	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
-4-	0.004	238.1	0.5	0.9	-0.59	-140.48
-5-	0.005	202.02	0.2	0.9	-1.5	-303.03
-6-	0.005	208.3	0.9	0.3	1.1	229.13
-7-	0.004	266.67	0.8	0.7	0.13	34.67
-8-	0.005	219.78	0.5	0.8	-0.47	-103.3
-9-	0.005	208.3	0.8	0.4	0.69	143.73
-10-	0.005	200	0.8	0.2	1.39	278
-11-	0.003	312.5	0.7	0.9	-0.25	-78.13
-12-	0.005	208.3	0.5	0.7	-0.34	-70.8
-13-	0.005	202.02	0.7	0.2	1.25	252.53
-14-	0.005	200	0.6	0.4	0.41	82
-15-	0.005	219.78	0.6	0.7	-0.15	-32.97
-16-	0.005	208.3	0.6	0.2	1.1	229.13
-17-	0.005	208.3	0.5	0.3	0.51	106.2
-18-	0.004	238.1	0.4	0.2	0.69	164.3
-19-	0.005	202.02	0.4	0.5	-0.22	-44.4
-20-	0.003	312.5	0.3	0.1	1.1	343.75
Σ		4826.32				1257.36

Ek Tablo 18. Sekizinci uygulama verilerinden elde edilen ve Mantel-Haenzel yöntemi ile bulunan hesap değerleri:

	OR_i	V_i	W_i	$OR_i W_i$
-1-	2.25	0.25	4	9
-2-	6	0.33	3	18
-3-	0.26	0.07	13.5	3.51
-4-	0.11	0.04	22.5	2.48
-5-	0.03	0.03	36	1.08
-6-	21	0.7	1.5	31.5
-7-	1.71	0.14	7	11.97
-8-	0.25	0.05	20	5
-9-	6	0.25	4	24
-10-	16	0.5	2	32
-11-	0.26	0.07	13.5	3.51
-12-	0.43	0.06	17.5	7.53
-13-	9.33	0.33	3	27.9
-14-	2.25	0.13	8	18
-15-	0.64	0.07	14	8.96
-16-	6	0.25	4	24
-17-	2.33	0.13	7.5	17.48
-18-	2.67	0.17	6	16.02
-19-	0.67	0.07	15	10.05
-20-	3.86	0.29	3.5	13.51
Σ			205.5	285.5

KAYNAKLAR

- ABRAMSON, JH., Making Sense of Data. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1994.
- AKÇİL, M., 1995. Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta-Analizi. Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Bilim Uzmanlığı Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- AKÇİL TEMEL M. ve KARAAĞAOĞLU, E., 2001. Meta-analizinde İstatistiksel Yöntemler. Hacettepe Tıp Dergisi, 32(4): 362 – 369.
- AKGÖZ, S. , ERCAN, İ. , KAN, İ. ,2004, Meta Analizi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Bursa
- BEKİROĞLU, N., 1997. Meta Analiz Yönteminin Tıp Teknolojisindeki Önemi ve Bir Uygulaması, Araştırma Sempozyumu' 97 Bildirileri, Ankara
- ÇAĞATAY , P., 1994. Meta Analizi ve Sağlık Bilimlerine Uygulaması, İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- ÇARKUNGÖZ, E. , ve EDİZ, B. , 2009, Meta Analiz, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.
- ERDOĞAN, S., 2011, Meta Analizinde Heterojenliğin Saptanmasında Kullanılan Yöntemlerin Simülasyon Tekniği ile Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı , Mersin
- HUNTER , J. E., SCHMIDT, F. L., 1990. Methods of Meta- Analysis Correcting Error And Bias in Research Finding, The Publishers of Professional Social Science Newbury Park, London.
- JENICEK, M., 1989. Meta Analysis in Medicine: where we are and, where we want to go, J-Clin-Epidemiology, 42: 35 - 44p.
- KÜÇÜKÖNDER, H. ,2007, Meta Analiz ve Tarımsal Uygulamalar, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş
- PETITTI, D. B., 1994. Meta- Analysis, Decision Analysis And Cost-Effectiveness Analysis, Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, Oxford University Press.

- SACK Berrier J, REITMAN D, ANCONA-BERK VA, CHALMERS TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med 1987; 316: 450-5
- SUTTON, A. J., ABRAMS, K. R., JONES, D. R., SHELDON, T. A., Song, F., 2000. Methods For Meta-Analysis in Medical Research .
- ŞAHİN, F., 1999. Meta analizinin Tıp'ta Kullanımı ve bir Uygulama, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir
- TOPAL, M., EYDURAN, E., YAĞANOĞLU, A.M., AYDIN, R., Investigation With Meta Regression Analysis Effect of Years on Death Rates of Male and Female In Brown Calves, Atatürk University, Agriculture Faculty, Department of Animal Science, Erzurum, TURKEY Iğdır University, Agriculture Faculty, Department of Animal Science, Iğdır, TURKEY
- TURAN, E., 1998. Klinik Çalışmalara Uygun İstatistiksel Tekniklerin Uyum ve Kıyaslamaları Üzerine Bir Çalışma, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya
- YENİAY, H., 2013, Yaşam Verilerinin Meta Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi , Fen Bilimleri Enstitüsü , İstatistik Anabilim Dalı, Ankara
- YILDIZ, N., 2002. Verilerin Değerlendirilmesinde Meta Analizi, Marmara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi), Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- WILSON, D. B., 1999. Practical Meta-Analysis , American Evaluation Association, Orlando, Florida
- www.rstudio.com/, Open source and enterprise-ready Professional software for R

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Elazığ Bahçelievler İlköğretim okulunda tamamladıktan sonra 2007 yılında Elazığ Özel Harput Kolejinden mezun oldum. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik bölümünden mezun oldum. 2013 yılında Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim dalında, 2014 yılında Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim dalında ve İnönü Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Ekonometri Anabilim dalında yüksek lisansa başladım.

