

# Tıbbi Makalelerin Meta-Analizde Kullanılabilmesi İçin Sağlaması Gereken İstatistiksel Özellikleri

## The Statistical Properties Required for Meta-Analysis in Medical Papers: Review

Durdu KARASOY,<sup>a</sup>  
Cem KADILAR,<sup>a</sup>  
Nihal ATA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İstatistik Bölümü,  
Hacettepe Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.07.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Durdu KARASOY  
Hacettepe Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi,  
İstatistik Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
durdu@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** İlk olarak sosyal araştırmalarda kullanılan meta-analiz yöntemi, daha sonra psikolojik çalışmalarda ve tıp araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda, özellikle epidemiyolojik araştırma alanında meta-analiz ile ilgili uygulamalarda büyük oranda artışlar gözlenmiştir. Meta-analiz, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir. Bu çalışmada, meta-analizi hakkında bilgi vermek, meta-analiz yöntemlerini incelemek ve yapılan tıbbi makalelerin ileride meta-analizde kullanılabilmesi için makale çalışması sırasında dikkat edilmesi gereken önemli noktaları vermek amaçlanmıştır. Yapılan tıbbi makalelerin ileride meta-analize dahil edilebilmesi için çalışmanın amacının net olarak belirtilmesi, denek sayısının ve çalışmaya alınan değişkenlerin neler olduğunun açık olarak yazılması, her bir hipotez için kullanılan test istatistiğinin kullanıldığı yerde belirtilmesi, uygulanan test sonucunda elde edilen test istatistiği değerinin ve test sonucunda elde edilen p'nin bulunma değerinin verilmesi gerektiği belirtilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Meta-analizi, istatistiksel veri analizi

**ABSTRACT** Meta-analysis method, which is used in social researches first, has widely been used in psychological and medical studies nowadays. Especially, there is a great increase in the usage of meta-analysis in the epidemiological research area. Meta-analysis is a method that can combine qualitative and quantitative results of researches made for the same topic in different places and times. In this study, it is aimed to explain the meta-analysis, to examine the related methods and to emphasize the important statistical points for the meta-analysis that should be obeyed by the authors of the medical papers. To include the medical studies on the same topic into the meta-analysis, these studies should have the properties as follows: The aim of the study should be reported directly, sample size and related variables according to the topic should be clarified, the names of hypothesis tests should be given where they are applied, the value of test statistics and its associated p value should be written exactly.

**Key Words:** Meta-analysis, statistical data analysis

**Türkiye Klinikleri J Biostat 2009;1(1):26-32**

Tıbbi araştırmalarda kitleyi temsil yeteneği yüksek olan örneklem üzerinde çalışmak maddi olanaklar, zaman ve uzman doktor yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenlerle de çoğu zaman klinik ve epidemiyolojik uygulamalar sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Bu da aynı konuda yapılmış pek çok araştırmanın sonuçları arasında uyumsuzluğa ve tutarsızlığa neden

olmaktadır. Bu durum, karar vericinin belirlediği amaç doğrultusunda ilerlemesini engellemektedir. Çalışmalar arası ortaya çıkan bu tutarsızlıkların eleştirel değerlendirilmesi, farklılıkların nereden kaynaklandığının incelenmesi tıbbi bir bilginin kazanılmasında vazgeçilmez bir unsur olmaktadır. Böyle bir soruna, hem tıbbi hem de istatistiksel yöntemlerle yaklaşılması gerektiği duyulmuş ve meta-analizi yöntemi geliştirilmiştir.<sup>1,2</sup>

Bu çalışmayla, meta-analizi tanıtmak ve yapılan tıbbi makalelerin ileride meta-analizde kullanılabilmesi için makale çalışması sırasında dikkat edilmesi gereken önemli özellikleri belirtmek amaçlanmıştır.

## META-ANALİZİ

Meta-analiz; aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir.<sup>2</sup>

Meta-analizin amaçları; tedavi etkisine göre yokluk hipotezini test etmek, tedavi etkisinin doğru ve kesin tahminini elde etmek, elde edilen sonuçların güvenilir bir şekilde genelleştirilmeleri için metodolojik destek sunmak, ayrı ayrı yürütülmüş çalışmaları birleştirip parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü artırmak, yeni klinik denemeleri planlamada araştırmacılara yol göstermek, klinik araştırmalarda yeni tedavi yöntemlerinin uygulama sınırlarını belirlemek şeklinde sıralanabilir.<sup>3</sup>

Meta-analizde ilgili bütün makaleleri belirlemek oldukça önemlidir. Meta-analiz, çalışmaların çalışması olarak da ifade edilmektedir. Meta-analiz, her çalışma için bir etki büyüklüğüne karar verme ve bu etki büyüklüklerini birleştirme prensibine dayanmaktadır. Bu analizde orijinal ham veriler kullanılabilirdiği gibi bu veriler olmaksızın özet istatistikler de kullanılabilir. Meta-analizde ilgili bütün makaleleri belirlemek oldukça önemlidir. Meta-analiz, çalışmaların çalışması olarak da ifade edilmektedir. Meta-analiz, her çalışma için bir etki büyüklüğüne karar verme ve bu etki büyüklüklerini birleştirme prensibine dayanmaktadır. Bu analizde orijinal ham veriler kullanılabilirdiği gibi bu veriler olmaksızın özet istatistikler de kullanılabilir.

Literatürde, tıp alanında yayınlanan makalelerle ilgili yapılan birçok meta-analiz çalışmalarına rastlanmaktadır. Tierney (1997), yumuşak doku sarkomlu yetişkin hastalarda adjuvan kemoterapi-

nin faydalı olup olmadığını araştırmak için rastgele denemeli 14 çalışma sonuçlarını kullanarak meta-analiz yapmıştır.<sup>4</sup> Smith ve ark. yaşam kalitesini hastaların nasıl belirlediklerini ve yaşam kalitesinin sağlık durumundan farklı olup olmadığını belirlemek için meta-analiz yöntemlerinden faydalanmışlardır.<sup>5</sup> Camma ve ark. rektal kanserinde adjuvan radyoterapinin faydasını araştırmak için rastgele kontrollü 14 klinik deneme ile meta-analiz yapmışlardır.<sup>6</sup> Dolan ve ark. metastatik meme kanserli kadınlarda tümör yanıtı ve serum hormon düzeyleri üzerinde somatostatin analogunun etkisini incelemek için 14 çalışmayla meta-analizi kullanmışlardır.<sup>7</sup> Sallam ve ark. çocuk sahibi olmaya yardımcı tekniklerden “assisted hatching” üzerinde etkili olduğu düşünülen parametreleri kullanan 13 rastgele kontrollü denemeyle meta-analizi çalışmışlardır.<sup>8</sup> Zeka ve ark. orofarenks, yutak, gırtlak ve yemek borusu kanserleri ile alkol ve sigara tüketimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için 14 çalışmaya meta-analizi uygulamışlardır.<sup>9</sup> Maele ve Willems, böcek öldürücü ilaçlara maruz kalmayla prostat kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemek için 22 çalışmayı inceleyerek, Bonovas ve ark. ise şeker hastalığı ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için beşi olay-kontrol, dokuzu kohort çalışması olan 14 çalışmayı ele alarak meta-analiz yapmışlardır.<sup>10,11</sup> Göker ve Şanlı'nın, 29 rastgele çalışma ile kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin önemini inceleyen çalışmaları, Yaren ve Öztop'un adjuvan kemoterapinin yerinin belirlenmesi için yeni yayınlanan adjuvan kemoterapi çalışmalarını meta-analiz ile değerlendirmeleri de meta-analiz için örnek çalışmalardır.<sup>12,13</sup>

Bireysel çalışma sonuçlarını birleştirmek için bazı istatistiksel teknikler kullanılmaktadır. Bunların en basiti sabit etki modeline (fixed effects model) dayanmaktadır. Bu modeldeki temel varsayım, her bir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. İstatistiksel tekniklerin dayandığı bir başka model ise rastgele etki modelidir (random effects model). Bu modele ilişkin meta-analiz yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim hem de çalışmaların kendi içindeki değişim analize dahil edilmektedir.<sup>14</sup> Moses ve ark. küçük çalışmaların ve büyük klinik denemelerin meta-

analiz sonuçları arasındaki uyum ya da uyumsuzluk değerlendirmesi için bazı yöntemleri incelemişlerdir.<sup>15</sup>

## ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ VE ETKİ BÜYÜKLÜKLERİNİN BİRLEŞTİRİLMESİ

Etki büyüklüğü kavramı meta-analizin temelini oluşturmaktadır. Etki büyüklüğü iki grup arasındaki farklılığın indeksi olarak alınabilmektedir. Meta-analizde istatistiksel olarak birleştirilenler etki büyüklükleri olmaktadır. Sonuçları birleştirmenin değişik yöntemleri vardır ancak bu yöntemlerin tümü her çalışma için etki büyüklüklerini belirleyip birleştirmeye dayanmaktadır.<sup>16</sup>

Meta-analizde sonuçları birleştirmede kullanılan farklı istatistiksel yöntemler vardır. p değerlerinin birleştirilmesi için Fisher (log'ların toplamı), minimum p, z'lerin toplamı ve logit yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Test istatistiklerinin birleştirilmesi için t ve z istatistiklerinin birleştirilmesi yöntemi kullanılmaktadır. İkili değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesinde Mantel-Haenszel ve Peto yöntemleri, korelasyon katsayılarının birleştirilmesinde ise Fisher, Hedges ve Olkin ile Hunter-Schmidt yöntemleri kullanılmaktadır.<sup>16,17</sup>

Sonuçları birleştirme yöntemlerinden biri olan Fisher yöntemi, sonuçların istatistiksel anlamlılıklarının bir özetini p değerlerini birleştirerek sağlamak ve kontrol grubuyla deney grubu arasında fark olup olmadığını değerlendirmektedir. İlk olarak Fisher tarafından 1932 yılında tanımlanmış olan test istatistiği,

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

biçiminde verilmektedir. Bu değer 2K serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değeri ile karşılaştırılmaktadır.<sup>16</sup>

p değerlerini birleştirmede kullanılan minimum p yönteminde, K tane çalışmadan elde edilen p değerlerinden herhangi biri a'dan daha küçük ise yokluk hipotezi reddedilmektedir. Burada  $\alpha$ ,  $1-(1-\alpha^*)^{1/K}$  'dan hesaplanmaktadır ve  $\alpha^*$  genellikle 0.05 olarak alınmaktadır.

p değerlerini birleştirmede kullanılan z'lerin toplamı yönteminin test istatistiği ise

$$z = \frac{1}{\sqrt{K}} \sum_{i=1}^K (p_i)$$

biçiminde olmaktadır. p'lerin toplamının yaklaşık olarak normal dağıldığı varsayımı ile bu test değeri standart normal dağılımın kritik değeri ile karşılaştırılmaktadır.

Logit yöntemi ise

$$t = \frac{-\sum_{i=1}^K \log(p_i/1-p_i)}{[K\pi^2(5K+2)/3(5K+4)]^{1/2}}$$

test istatistiğini kullanmakta ve bu test istatistiğinin 5K+4 serbestlik derecesi ile yaklaşık olarak t dağıldığı ifade edilmektedir.<sup>16</sup> Bu üç yöntemde de verilen K değerleri meta-analizindeki çalışma sayısını göstermektedir. Çalışmalardaki p değerlerinin birbirleriyle aynı biçimde hipotez testi sonuçları olmasına dikkat edilmelidir.

Yaşam verilerine meta-analizi uygulamanın en basit yolu ise her bir denemeyi bir sayı ve onun standart hatası ile özetlemektir. En çok kullanılan istatistik ise (log) hazard oranı ve onun standart hatasıdır.

K tane çalışma olduğunda, her bir çalışma için log hazard oranı  $\ln(HR_i)$  ve onun varyansı  $\text{var}(\ln(HR_i))$  ( $i=1,2,\dots,K$ ) olduğunda genel log hazard oranı  $\ln(HR)$  ve varyansı  $\text{var}(\ln(HR))$ ,

$$\ln(HR) = \frac{\sum_{i=1}^K \frac{\ln(HR_i)}{\text{var}[\ln(HR_i)]}}{\sum_{i=1}^K \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i)]}}$$

$$\text{var}[\ln(HR)] = \left[ \sum_{i=1}^K \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i)]} \right]^{-1}$$

biçiminde verilmektedir. Birçok çalışma, bu istatistikleri doğrudan vermediğinden onları tahmin etme yöntemleri kullanılmaktadır.<sup>18</sup>

Yaşam analizi ile ilgili yapılan çalışmaların meta-analizini yapmada kullanılan bir başka yöntem ise birleştirilmiş yaşam hızlarının hesaplanmasıdır. Bu yöntem,

$$P_t = \frac{\sum_{j=1}^K (S_{tj} W_{tj})}{\sum_{j=1}^K W_{tj}}$$

eşitliğini kullanarak, belirlenmiş zaman noktalarında, her bir çalışmadan elde edilen bireysel yaşam hızlarını birleştirmektedir. Burada  $P_t$ , t zamanında birleştirilmiş yaşam hızını (pooled survival rate) göstermekte ve meta-analizi ile tahmin edilmektedir.  $S_{tj}$ , j. çalışmada t zamanındaki yaşam hızını ifade etmekte ve Kaplan-Meier tahmini olmaktadır.  $W_{tj}$ ,  $S_{tj}$ 'nin varyansının tersini, K ise meta-analizindeki çalışmaların sayısını göstermektedir. j çalışmanın her biri için  $S_t$ 'nin varyansı, Greenwood'un formülü ile hesaplanabilmektedir:

$$\text{Var}(S_t) = \sum_{i=1}^h \frac{D_t}{N_t(N_t - D_t)}$$

Burada h, yaşam analizinde bölünmüş, 0 zamanından t zamanına izlenen zaman aralıklarının sayısını (örneğin; aralıklar her bir yıl olabilir) göstermektedir.  $D_t$ , her bir zaman aralığında ölenlerin sayısını,  $N_t$  ise aynı zaman aralığında riskte olan hastaların sayısını göstermektedir.

Verilen zaman noktasında her bir çalışmada yaşayanların oranı tahmin edilince standart sabit ya da rastgele etki modelleri kullanılarak çalışmalar birleştirilebilmektedir.<sup>16</sup>

Hunter ve Schmidt, aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını uygun biçimde birleştirmek için rastgele etki modelini kullanarak Bare-Bones meta-analizini geliştirmişlerdir. Bu meta-analiz için etki büyüklüğü d'nin ortalaması,

$$\text{ort}(d) = \frac{\sum_{i=1}^K n_i d_i}{\sum_{i=1}^K n_i} = D$$

biçiminde hesaplanmaktadır. Burada,  $n_i$ , her bir çalışmadaki denek sayısını,  $d_i$ , etki büyüklüğünü, K ise meta-analize alınan çalışma sayısını göstermektedir. Etki büyüklüğünün varyansı ise

$$\text{var}(d) = \frac{\sum_{i=1}^K n_i [d_i - D]^2}{\sum_{i=1}^K n_i}$$

biçiminde hesaplanmaktadır. Meta-analize alınan çalışmalar için ortalama birim sayısı,  $n$  eşitliğinden elde edilmektedir. d etki büyüklüğünün örneklem hata varyansı

$$\text{var}(e) = [(N-1)/(N-3)] * [(4/N) * (1 + D^2 / 8)]$$

eşitliğinden elde edilmektedir. Bare-Bones meta-analizinde örneklem etki büyüklüğü, kitle etki büyüklüğünün yansız tahmin edicisi olarak kabul edilmektedir ( $\text{ort}(\delta) = \text{ort}(d)$ ). Kitle etki büyüklüğünün tahmininde etki büyüklüğü varyans tahmini ( $\text{var}(\delta)$ ) ve standart hatası ( $s_\delta$ ) kullanılmaktadır. Bu değerler ise

$$\text{var}(\delta) = \text{var}(d) - \text{var}(e)$$

ve

$$s_d = s_\delta = \sqrt{\text{var}(\delta)}$$

eşitliklerinden hesaplanabilmektedir.

Bare-Bones meta-analizi yapılırken çalışmaların homojen ve heterojen olmasına göre örneklem hatası farklı biçimlerde hesaplanmaktadır. Homojen çalışmalarda örneklem hatasının ( $\epsilon$ ) beklenen değeri sıfırdır ve varyansı,  $\text{var}(\epsilon) = \text{var}(e)/K$  eşitliğinden, standart hatası ise  $s_\epsilon = \sqrt{\text{var}(\epsilon)}$  eşitliğinden elde edilmektedir. Homojenlik varsayımına göre kitle etki büyüklüğü ortalamasının 0.95 güven aralığı tahmini

$$\text{ort}(d) - 1.96s_\epsilon < \text{ort}(\delta) < \text{ort}(d) + 1.96s_\epsilon$$

ifadesinden hesaplanmaktadır. Heterojen çalışmalarda kitle etki büyüklüğü ortalamasının varyansı,  $\text{var}(\text{ort}(\delta)) = \text{var}(d)/K$  eşitliğinden, standart hatası ise  $s_\delta = \sqrt{\text{var}(\delta)}$  eşitliğinden hesaplanmaktadır. Heterojenlik varsayımına göre kitle etki büyüklüğü ortalamasının 0.95 güven aralığı tahmini ise

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

ifadesinden elde edilmektedir.<sup>19</sup>

Meta-analizde heterojenlik önemli bir konudur. Farklı müdahalelerden ya da farklı kitlelerden değerlendirilen denemeler heterojenlik gösterebilirler. Heterojenlik olduğunda, özellikle de sabit etki modeli kullanılarak bir tek sayı ile ayrı deney tahminlerini birleştirmek uygun olmayabilir. Heterojen sonuçları özetlemede uygun bir yaklaşım rastgele etki yöntemleridir. Bireysel deneme etkileri genel bir etki değerine yakınetkiler gösteriyorsa sabit etki modelinin uygun olduğu, bireysel denemeler ayrı etkiler gösteriyorsa da

rastgele etki modelinin uygun olduğu ifade edilmektedir.<sup>20</sup>

Çalışmaların homojenliğini test etmek amacıyla ki-kare homojenlik testi kullanılmaktadır. Ki-kare homojenlik testi

$$Q_{hom} = Kvar(d)/var(e)$$

eşitliğinden hesaplanmaktadır. Bu test istatistiğinin önemliliği ise K-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değeri yardımı ile yorumlanmaktadır.<sup>19</sup>

## TIBBİ MAKALELERDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

Tıbbi çalışmalarda istatistiğin kullanımı oldukça yaygınlaşmış durumdadır. Başlangıçta sadece tanımlayıcı istatistikler kullanılırken daha sonraları t, F, X<sup>2</sup>, korelasyon gibi analizler son zamanlarda ise regresyon, lojistik regresyon, yaşam analizi verileri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri gibi ileri istatistiksel yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.<sup>21</sup> Bilimsel amaçlar için incelenen olayın sayısal ifadesi tercih edilmelidir. Bu ise istatistik ile sağlanmaktadır. Bilimsel literatürün yaklaşık yarısında istatistiksel hataların bulunması temel istatistiğin bile yeterince bilinmediği ve kavramların yanlış kullanıldığının kanıtıdır.<sup>22</sup> Halbuki, İstatistik Bilimi'nin yanlış kullanılması etik kural ihlalidir.<sup>23</sup> Çünkü hastalıklarla ilgili araştırmalardan İstatistik Bilimi sayesinde elde edilebilecek doğru bilgilere istatistik bilgisinin yetersizliği nedeniyle ulaşamaması literatürde yanlış sonuçların yayınlanmasına ve bunun sonucunda gelecekte başka araştırmacıların bu yanlışlıkları düzeltebilmek için daha fazla çaba harcamalarına, bu yanlışlıkların düzeltilmediği durumlarda da hastalıklarla mücadeledeki tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde de yanlışlıklar olacağından başarısız tedavilerin hastalara uygulanmasına neden olacaktır. İstatistiği çalışmalarda doğru kullanmak, doğru yorumlamak oldukça önemli olmakla birlikte elde edilen sonuçlar da açık olarak belirtilmelidir. Meta-analiz birçok alanda kullanılabilirdiği gibi tıbbi çalışmalarda da oldukça fazla kullanılan bir istatistiksel yöntemdir. Meta-analiz sadece bir literatür derlemesi olmayıp, sistematik bir literatür taraması so-

nucunda aynı konuda yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerin bir araya toplanıp, yeniden değerlendirilerek belli bir etkenin, belirli bir sonuç üzerine olan etkilerini istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde ortaya koyma işlemidir. Meta-analize alınan makalelerdeki bilgiler ne kadar doğru ise meta-analiz sonucunda elde edilen bilgiler de o kadar doğru ve güvenilir olacaktır. Bu nedenle, bir çalışmanın doğru planlanması, kitle ve örneklemin doğru belirlenmesi, çalışılması gereken denek sayısının hesaplanması, amaca yönelik hipotezlerin doğru kurulması, hangi değişkenlerin ele alınması gerektiğine ve hangi istatistiksel testlerin nerelerde hangi amaçlarla kullanılmasına doğru karar verilmesi, kullanılan test sonucunda elde edilen istatistiksel sonuçların ayrıntılı ve açık bir biçimde verilmesi meta-analiz için oldukça önemlidir.

Tıbbi konularda yayınlanmış olan makaleler incelendiğinde birçok makalede materyal-metod bölümünde hangi istatistiklerin kullanıldığının toplu olarak verildiği ancak bulgular bölümünde tek tek her bir yapılan analizde hangi istatistiksel yöntemin kullanılmış olduğunun belirtilmediği görülmektedir. Yine birçok çalışmada dikkat çekmektedir ki istatistiksel analiz sonucunda elde edilen p değerinin gerçek değeri verilmemekte sadece p< 0.05; p< 0.01 ya da p= NS (nonsignificant) gibi ifadeler kullanılmaktadır. Bu tür kullanımlar yüzünden maalesef meta-analiz çalışmalarının yapılması mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla, aynı konuda yapılmış çalışmalar için aynı değişken ya da değişkenleri kullanarak yapılan aynı istatistiksel test sonucunda bulunan p değerlerini dikkate alarak yapılması planlanan bir meta-analiz çalışmasına p'nin gerçek değeri verilmeyen çalışmalar dahil edilememektedir. Bu nedenle, makalelerde elde edilen p istatistiğinin tam değerinin verilmesi meta-analiz için çok önemli olmaktadır. Bunun yanında, p'nin gerçek değeri verilse bile hangi test sonucunda elde edildiği belirtilmemişse meta-analize bu çalışma yine alınamamaktadır. Benzer biçimde eğer bir çalışmada iki değişken arasındaki korelasyon katsayısı bulunmuşsa bu korelasyon katsayısının Pearson korelasyon katsayısı mı, Spearman korelasyon katsayısı mı, Phi katsayısı mı vb. olduğu belirtilmeli ve bulunan korelasyon katsayısının değeri

ve bu değerin önemli olup olmadığı test edilmişse bulunan p değeri mutlaka belirtilmelidir.

Yaşam analizi, bir olayın zamanı ile ilgilendiğinden ve durdurulmuş veriler içerdiğinden çalışmalarını birleştirmek için özel yöntemlere ihtiyaç vardır. Eğer durdurma göz ardı edilirse, genel tahminler yanlı olabilmektedir. Yaşam verilerinin meta-analizinde, zamanın belirli nokta ya da noktalarındaki yaşam hızı farklarını ağırlıklandırmayı ve birleştirmeyi, yaşam eğrilerini tanımlayan özet parametreleri birleştirmeyi içeren yöntemler bulunmaktadır.

Yaşam verilerine meta-analiz uygulamanın en basit yolu, her bir denemeyi bir sayı ve onun standart hatası ile özetlemek ve bu özet bilgileri meta-analizin standart yöntemlerini kullanarak birleştirmektir. Yaşam verileri için uygun özet istatistikler olarak, (log) hazard oranı (hazard ratio) ve (log) hazard oranı varyansı tavsiye edilmektedir çünkü (log) hazard oranı olayın zamanını ve durdurmayı dikkate alan bir özet istatistik olduğundan anlık (instantaneous) ölüm riskini ölçmektedir.<sup>18</sup> Yaşam analizi yapılan çalışmalarda özet istatistikler olarak herhangi bir zaman noktasındaki (1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık) Kaplan-Meier yaşam olasılıkları ve bu olasılıkların standart hataları da kullanılabilir.<sup>16</sup> Bu nedenle yaşam analizi yapılan çalışmalarda yaşam olasılığı ve standart hatası, hazard oranı ve varyansı mutlaka verilmelidir. Eğer çalışmada incelenen bir değişkenin düzeylerini yaşam olasılıkları açısından karşılaştırmak için log-rank testi yapılmışsa bu teste dayalı sonuçlarla meta-analiz yapı-

labilmesi için bu testin yapıldığı belirtilmeli ve test sonucunda elde edilen p değeri muhakkak verilmelidir.

Meta-analizi çalışmasında farklı istatistik işlemlerin uygulandığı farklı çalışmaların sonuçlarının bir araya getirilmesi uygun değildir. Meta-analiz çalışmalarına uygun olmayan çalışmaların seçilmesi meta-analizin sonuçlarını olumsuz etkilemektedir.

Benzer amaçlar için yapılmış farklı araştırmaların analizlerinin etki büyüklüğünü artırma, örneklem hatasını azaltma vb. nedenlerden dolayı yeniden istatistiksel işlemlerden geçirilerek birleştirilmesi ve ortaya yeni bir çalışma olarak çıkarılması meta-analiz yöntemi ile yapılabilir. Bu yöntemle, belirli bir alanda yapılmış araştırma sonuçları istatistiksel yöntemlerle birleştirilerek, araştırma bulguları özetlenmekte, böylece küçük örneklem üzerinde yapılmış ve bu nedenle çelişkili sonuçları olan bireysel araştırmalardan daha geçerli ve güvenilir genellemelere gidilebilmektedir.<sup>24</sup>

## SONUÇ

Bu çalışmada meta-analiz ve meta-analizde önemli olan kavramlar verilmiştir. Tıbbi alanda yapılan makalelerin sadece yayınlanmış bir çalışma olarak kalmaması, istatistiksel bir yöntem olan meta-analiz ile aynı konuda yapılmış ve benzer ya da farklı sonuçlara ulaşılmış diğer bağımsız çalışmalarla birleştirilerek tek bir sonuca varılabilmesi için dikkat edilmesi gereken önemli noktalar üzerinde ayrıntılı bir biçimde durulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Mosteller F, Colditz GA. Understanding research synthesis (meta-analysis). *Annu Rev Public Health* 1996;17:1-23.
2. Normand SLT. Tutorial in biostatistics meta-analysis: Formulating, evaluating, combining and reporting. *Stat Med* 1999;18: 321-59.
3. Marubini E, Valsecchi MG. Meta-analysis. In: Barnett V, ed. *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. 1<sup>st</sup> ed. England: John Wiley and Sons; 1994. p.365-380.
4. Tierney JF. Adjuvant Chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. *The Lancet* 1997; 350:1647-1654.
5. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: A meta-analysis. *Qual Life Res* 1999;8(5):447-59.
6. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000;284 (8):1008-15.
7. Dolan JT, Miltenburg DM, Granchi TS, Miller CC, Brunicardi FC. Treatment of metastatic breast cancer with somatostatin analogues- A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):227-33.
8. Sallam HN, Sadek SS, Agameya AF. Assisted hatching-a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet* 2003;20 (8):332-42.
9. Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: A meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2003;14:897-906.

10. Maele GV, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: A meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(8): 559-70.
11. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: A meta-analysis. *Diabetologia* 2004;47(6):1071-8.
12. Göker E, Şanlı UA. Kolon kanserinde adjuvan kemoterapi Türkiye Klinikleri *J Surgery* 2004;9(1):81-6.
13. Yaren A, Öztop İ. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan kemoterapi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(6):649-54.
14. Brockwell SE, Gordon IR. A Comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001;20(6):825-40.
15. Moses LE, Mosteller F, Buehler JH. Comparing results of large clinical trials to those of meta-analyses. *Stat Med* 2002;21(6):793-800.
16. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Meta-analysis of different types of data. In: Cressie NAC, Fisher NI, Johnstone IM, Kadane JB, Scott DW, Silverman BW, Smith AFM, Teugels JL, eds. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. 1<sup>st</sup> ed. England: John Wiley and Sons; 2000. p.218-21.
17. Temel MA, Karağaoğlu E. Tıpta meta-analizi, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2001;32(2):184-90.
18. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17(24):2815-34.
19. Hunter JE, Schmidt FL. General issues in meta-analysis. *Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings*. 1<sup>st</sup> ed. England: SAGE Publications; 1990. p.451-67.
20. Engels EA, Schmid CH, Terrin N, Olkin I, Lau J. Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis: An empirical study of 125 meta-analyses. *Stat Med* 2000;19: 1707-28.
21. Altman DG. Statistical reviewing for medical journals. *Stat Med* 1998;17:2661-74.
22. Demirbağ AE. Tıbbi yayınların epidemiyolojik ve istatistiksel analizindeki sorunlar ve yapıcı eleştiri yaklaşımının yayın ve dergi kalitesi üzerine etkisi. *Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık*; 2007. p.171-80.
23. Altman DG. Statistics and ethics in medical research. I misuse of statistics is unethical. *BMJ* 1984;281:1182-4.
24. Sağlam M, Yüksel İ. Program değerlendirilmede meta-analiz ve meta-değerlendirme yöntemleri. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2007;18:1-14.