

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NADİR GÖRÜLEN OLAYLARIN META-ANALİZİNDE
SÜREKLİLİK DÜZELTMELERİ VE PETO
YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Betül ARSLAN TEMİZER

Biyoistatistik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2024

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NADİR GÖRÜLEN OLAYLARIN META-ANALİZİNDE
SÜREKLİLİK DÜZELTMELERİ VE PETO
YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Betül ARSLAN TEMİZER

Biyoistatistik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR

ANKARA

2024

ONAY SAYFASI

NADİR GÖRÜLEN OLAYLARIN META-ANALİZİNDE SÜREKLİLİK DÜZELTMELERİ VE PETO YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Betül ARSLAN TEMİZER

Danışman: Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR

Bu tez çalışması 5/11/2024 tarihinde jürimiz tarafından "Biyostatistik Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Dr. Öğr. Üyesi Sevilay KARAHAN
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ayhan PARMAKSIZ
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

04 Aralık 2024

Prof. Dr. *Müge* YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. (3)

.../.../...

Betül ARSLAN TEMİZER

i

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkânı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan iş birliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez danışmanın önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Betül ARSLAN TEMİZER

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle akademik kariyerimde bana yön gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Tez savunma sınavımda yer alan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sevilay KARAHAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayhan PARMAKSIZ'a öneri ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Sevgili Ar. Gör.Dr.Ebru ÖZTÜRK'e simülasyon çalışması aşamasında verdiği destek için teşekkür ederim.

Anabilim dalı sekreterimiz Sayın Menekşe TARLA'ya manevi desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca desteğini her zaman hissettiğim başta annem Gülen ARSLAN olmak üzere sevgili aileme ve eşim Muhammed TEMİZER'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

TEMİZER ARSLAN, B., Nadir Görülen Olayların Meta-Analizinde Süreklilik Düzeltmeleri ve Peto yönteminin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024. Son yıllarda sağlık alanındaki araştırmalara bakıldığında, aynı ya da benzer konularda yapılan çalışma sayısında artış olduğu, çalışma kalitesinin değişkenlik gösterdiği ve çalışmalar arasında farklı ve hatta zıt sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Meta analiz, aynı konuda veya aynı konuyu içeren farklı zaman ve yerlerde yürütülen bağımsız araştırmalardan elde edilen sonuçlardan, tutarsızlıkları ve farklılıkların nedenlerini de göz önüne alarak istatistiksel olarak ortak bir sonuç elde etmek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, nadir olayların meta analizinde sağlık alanında verilecek kararların daha güvenilir kestirim sonuçlarıyla söylenebilmesi için hangi yöntemin daha başarılı olduğunu göstermektir. Nadir olaylar üzerinde yapılan çalışmalarda, olay sayısının az olması nedeniyle sonuçlar arasında yüksek oranda değişkenlik gözlenmekte ve analizlerde çeşitli istatistiksel zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, süreklilik düzeltmesi yapılması gerekliliği ve hangi yöntemlerin güvenilir sonuçlar verdiği önemli bir tartışma konusudur. Çalışmada, Mantel Haenszel Yöntemi (MH) ve Peto odds oranı yöntemi ele alınarak, özellikle sabit ve rasgele etki modelleri altında farklı olay olasılıkları, gruptaki denge durumu, meta analize alınan çalışma sayısı ve çalışmaların örneklem büyüklükleri göz önüne alınarak simülasyon çalışması yapılmıştır. Simülasyon çalışması ile gerçeğe en yakın tahmini sağlayan yöntemi belirlemek amacıyla, yöntemlerin performansı yanlılık ve hata kareler ortalaması kriterleri üzerinden değerlendirilmiştir. Simülasyon çalışması sonucunda Peto yöntemi, sabit etkili modelde daha düşük ve benzer ortanca değerlerine sahip olduğu için sabit etkili modelinin tercih edilebilir olduğu, benzer şekilde sabit etki modelinde MH yöntemi de benzer ortanca değerleri verdiği görülmüştür. Ancak MH yöntemi hem sabit hemde rasgele etki modelinde Peto yöntemine göre performans (yanlılık ve RMSE ortalama değerleri) açısından daha başarılı bulunmuştur. Bu nedenle nadir olaylarda süreklilik düzeltmesi kullanan MH yönteminin kullanılmasının uygun olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: meta analizi, nadir olaylar, süreklilik düzeltmesi, mantel haenszel yöntemi, peto odds oranı.

ABSTRACT

TEMİZER ARSLAN, B., Comparison of Continuity Corrections and Peto method in Meta-Analysis of Rare Events, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Biostatistics Program Master's Thesis, Ankara, 2024. When we look at the researches in the field of health in recent years, it is seen that there is an increase in the number of studies on the same or similar subjects, the quality of the studies varies and different and even opposite results are reached between the studies. Meta-analysis is a method developed to obtain a statistically common result from the results obtained from independent studies conducted on the same subject or the same subject at different times and places, taking into account the inconsistencies and the reasons for the differences. The aim of this study is to show which method is more successful in meta-analysing rare events so that health decisions can be made with more reliable prediction results. In studies on rare events, due to the small number of events, high variability is observed among the results and various statistical difficulties arise in the analyses. In this context, the necessity of continuity adjustment and which methods provide reliable results is an important issue of debate. In the study, Mantel Haenszel Method (MH) and Peto odds ratio method were considered and simulation study was carried out by considering different event probabilities, equilibrium status in groups, number of studies included in meta-analysis and sample sizes of studies, especially under fixed and random effect models. In order to determine the method that provides the closest prediction to the reality with the simulation study, the performance of the methods was evaluated on the basis of bias and mean square error criteria. As a result of the simulation study, it was observed that the Peto method is preferable in the fixed effect model because it has lower and similar median values in the fixed effect model, and similarly, the MH method also gives similar median values in the fixed effect model. However, the MH method was found to be more successful in terms of performance (bias and RMSE mean values) than the Peto method in both fixed and random effect models. Therefore, the MH method, which uses continuity correction in rare events, was found to be appropriate.

Keywords: meta-analysis, rare events, continuity correction, mantel haenszel method, peto odds ratio.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çapraz Tablo	3
2.1.1. Ki-kare Bağımsızlık Testi	4
2.2. Risk Ölçüleri	6
2.2.1. Atfedilen Risk (Attributable Risk, Risk Difference)	6
2.2.2. Göreceli/Oransal Risk (Relative Risk)	6
2.2.3. Odds Oranı (Odds Ratio)	7
2.2.4. Log Odds Oranı	8
2.3. İlişki Ölçüleri	9
2.3.1. Phi Katsayısı	9
2.3.2. Cramer'in Phi Katsayısı	10
2.3.3. Kontenjans Katsayısı	10
2.3.4. Yule'nin Q Katsayısı	11
2.4. Değerlendiriciler Arası Uyumun Ölçümü	11
2.4.1. Uyum Oranı	12
2.4.2. Kappa Katsayısı	12
2.4.3. Ağırlıklı Kappa Katsayısı	13
2.5. Meta Analizi	15
2.5.1. Meta Analizi Yönteminin Hedefleri	17
2.5.2. Meta Analizde Karşılaşılan Temel Problemler	18

2.5.3. Meta Analizde Temel Basamaklar	19
2.5.4. Meta Analize Dahil Edilecek Çalışmaların Belirlenmesi	22
2.5.5. Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Modeller	23
2.5.6. Meta Analizde Heterojenlik	28
2.5.7. Meta Analizde Etki Büyüklüğü	30
2.5.8. Meta Analizde Duyarlılık	32
2.6. Nadir Olayların Meta Analizi	33
2.7. Düzeltme Yöntemi	36
2.7.1. Süreklilik Düzeltmesi (Continuity Correction)	36
2.8. Nadir Olayların Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	42
2.8.1. Mantel Haenszel Yöntemi	42
2.8.2. Peto Yöntemi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Gerçek Veri Seti Uygulaması	46
3.2. Simülasyon Çalışması ve Algoritmaları	47
3.3. Simülasyon Çalışması Sonuçlarının Analizi	48
4. BULGULAR	49
4.1. Gerçek Veri Setine İlişkin Bulgular	49
4.1.1. Tedavi ve Kontrol Grubunda Sıfır Gözenin Bulunmaması Durumu	49
4.1.2. Tedavi Grubunda Sıfır Gözeye Sahip Olma Durumu	49
4.1.3. Kontrol Grubunda Sıfır Gözeye Sahip Olma Durumu	50
4.2. Simülasyon Sonuçlarına İlişkin Bulgular	58
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
7. KAYNAKLAR	80
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-2: Dijital Makbuz	
EK-3: Çalışma Veri Seti	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Anlamlılık Düzeyi
χ^2	Pearson Ki-Kare İstatistiği
ϕ	Phi Katsayısı
Φ_c	Cramer V Katsayısı
C	Kontenjans Katsayısı
Q_{yule}	Yule'nin Katsayısı
κ	Kappa Katsayısı
Q	Cochran İstatistiği
n	Örneklem Büyüklüğü
R	Göreceli Risk (Oransal Risk, Relative Risk)
R_A	Atfedilen Risk (Attributable Risk, Risk Difference)
Z	Z İstatistiği Değeri
BCG	Bacillus Calmette-Guerin (tüberküloz aşısı)
CV	Kardiyovasküler
EURORDIS	Avrupa Nadir Hastalıklar Birliği
LOR	Log Odds Oranı
max	Maksimum
MH	Mantel Haenszel Yöntemi
MI	Miyokard Enfarktüsü
OR	Odds Oranı (Odds Ratio)
PRISMA	Meta Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışmalar
RMSE	Hata Kareler Ortalaması

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Meta analize alınan tüm çalışmaların odds oranlarını gösteren orman grafiği.	53
4.2. Meta analize alınan tüm çalışmaların peto odds oranlarını gösteren orman grafiği.	55
4.3. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	60
4.4. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	60
4.5. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	61
4.6. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	63
4.7. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	63
4.8. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	64
4.9. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	65
4.10. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	66
4.11. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.	66
4.12. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.	68
4.13. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.	68

- 4.14. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 69
- 4.15. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 71
- 4.16. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 71
- 4.17. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 72
- 4.18. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 74
- 4.19. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 74
- 4.20. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi. 75

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Fisher kesin ki-kare sınıflandırılması.	6
2.2. 2x2 boyutlu ki-kare tablosu.	6
2.3. Meta analizdeki çalışma verilerini birleştiren yöntemler (27).	17
2.4. İstatistiksel modeller ve etki ölçüsüne göre meta analiz.	27
2.5. Süreklilik düzeltmesinden önce yapılan sınıflandırma.	37
2.6. Süreklilik düzeltmesinden sonra yapılan sınıflandırma.	37
2.7. Süreklilik düzeltmesinde yapılan sınıflandırma.	39
3.1. Gerçek veri setinden (k=56) alınan 20 çalışmaya ilişkin veriler.	47
4.1. Meta analize alınan tüm çalışmaların ağırlıklarıyla birlikte odds oranları ve güven aralıkları.	52
4.2. Meta analize alınan tüm çalışmaların ağırlıklarıyla birlikte peto odds oranları ve güven aralıkları.	54
4.3. Meta analize alınan tüm çalışmaların örneklem büyüklüğü, olgu sayıları ve Peto ve MH odds oranları.	56
4.4. Prevalans=0,01 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre odds oranı ortanca değerleri.	59
4.5. Prevalans=0,05 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre odds oranı ortanca değerleri.	62
4.6. Prevalans=0,1 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre odds oranı ortanca değerleri.	64
4.7. Prevalans=0,01 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre Bias ve RMSE ortalama değerleri.	67
4.8. Prevalans=0,05 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre Bias ve RMSE ortalama değerleri.	70
4.9. Prevalans=0,1 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre Bias ve RMSE ortalama değerleri.	73

1. GİRİŞ

Nadir olaylarla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle küçük örneklem genişliğine sahip çalışmaların da olabildiği sonuçları birleştirmek için meta analiz kullanıldığında, sıfır gözeye sahip çalışma olması hesaplamalarda sorun çıkmasına neden olmaktadır. Bu sorunu gidermek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ancak elde edilen kestiricilerin yanlılık durumu ile ilgili ortaya çıkan sorunlardan dolayı uygun yöntemin hangisi olacağına karar verilmesi ya da uygun yöntem arayışına gitmeden ilgili çalışma(ların) meta analizden çıkarılması gibi çözüm arayışlarına başvurulmaktadır.

Her iki gözede ki sıfırlar tedavi veya kontrol grupları için herhangi bir olayın olmadığı anlamına gelir ve bu çalışmalar meta analizde genellikle gözardı edilir (1). Ancak bir gözede veya diğer herhangi birinde sıfır olduğunda çalışmalar yine de bilgi vericidir ve hesaplamalara katılması gereklidir. Bu tür tablolarda odds oranı ya sıfır ya da tanımsız çıkacağından, çalışmalar arasındaki log odds oranlarının (LOR) ağırlıklı ortalaması sıfır gözesinin olduğu çalışmaları içermez ve dolayısıyla elde edilecek ortak (birleştirilmiş) odds oranı kestirim açısından gerçek değerden uzaklaşarak yanlı sonuçlar verir (1). Bunu gidermek için odds oranının hesaplandığı sıfır gözeye sahip tablolarının her gözesine 0,5 gibi bir değer ekleyerek büyütülür. Buna “süreklilik düzeltmesi (continuity correction)” veya “Haldane'nin yanlılık düzeltmesi (bias correction)” denilir (2). Bu yöntemin kullanıldığı nadir olayların meta analizinde iki farklı strateji ele alınmaktadır. İlk olarak, çalışmalarda sıfır gözesi olup olmamasından bağımsız olarak tüm 2x2'lik tablolara 0,5 değeri eklenir. İkinci strateji de ise 0,5 eklemesi yalnızca sıfır gözeye sahip çalışmaların gözelerine eklenir (2). Farklı yöntemler farklı sonuçlar verebilir ve kestirim açısından en iyi yöntemin kullanılmaması yanlı kestirime neden olur. İlgilenilen olayın görülme sıklığı çok nadir olduğunda, var olan yöntemler arasındaki seçimin sonuçlar üzerinde önemli etkisi olabilir. Araştırmacıların sıklıkla başvurduğu süreklilik düzeltmesini kullanan istatistiksel yöntemler yanlı tahminlere yol açabilir. Odds oranlarını birleştirmek için Mantel Haenszel, Peto, Lojistik regresyon gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (3). Peto'nun odds oranı, ters varyans modeline benzer bir yaklaşım izler ancak her çalışma için etki tahmini ve ağırlık farklı tanımlanır. Bu yöntem, Mantel Haenszel yönteminin aksine süreklilik düzeltmelerine gerek duymadan sıfır göze sahip çalışmalarda da

sonuç vermektedir (3). Tedavi ve kontrol grupları örneklem büyüklüğü açısından dengede ise Peto yönteminin güvenilir sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar vardır (3). Bu tez çalışmasında meta analize alınan çalışma sayısı, ilgilenilen olayın prevalansı, farklı örneklem büyüklükleri, grupların dengeli olma ve farklı oranlardaki dengesiz olma durumlarına göre her iki yöntem sonuçlarının performansı karşılaştırılacaktır. Yapılacak olan simülasyon çalışmasında bu durumlara ilişkin senaryolar altında product multinomial dağılımından veri türetilecektir. Sonuç olarak, Peto yönteminin nadir olaylarda hangi koşullarda süreklilik düzeltmesine göre daha iyi sonuçlar verdiği ve hangi koşullarda her iki yöntemin başarılı/başarısız olduğu bu tez çalışmasında gösterilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

Aynı ya da benzer konuda yapılmış olan bağımsız çalışmalardan elde edilen sonuçların birleştirilerek ortak bir sonuç çıkarmak için meta analiz yöntemi kullanılır. Sağlık alanındaki meta analiz çalışmalarında, iki durumlu değişkenlerin sonuçlarının bir araya getirilmesine sıklıkla rastlanılır. Bu tür değişkenlerde en yaygın ilişki ölçütü odds oranıdır (1, 2, 4). Odds oranı hesaplanırken, gözelerde sıfır değerinin bulunması bazı zorluklar ortaya çıkarır. Bu nedenle, odds oranının hesaplanmasında sıfır değerinin olduğu durumlarla başa çıkmak için çeşitli yöntemlere başvurulur. Sıfır gözeli olup olmama durumuna uygun yaklaşımların belirlenebilmesi ve olasılık hesaplamalarına katılabilmesi için süreklilik düzeltilmesi, Peto yöntemi ve diğer yöntemlerin detaylarının iyi bilinmesi gerekir. İki durumlu değişkenlerin değerlendirilmesinde; çapraz tablolar, ki-kare istatistiği, ilişki ve risk ölçüleri gibi temel istatistiksel yaklaşımlar kullanılır.

2.1. Çapraz Tablo

Nitel veri yapısına sahip iki değişkenin birlikte sıklık dağılımının incelendiği tablolara çapraz tablo denir. Başka bir deyişle, iki ve daha fazla değişkenin kategorilerinin kesiştiği yerde sıklıkların olduğu tablolara çapraz tablo denir. Çapraz tablolardaki değişkenlere ilişkin sınıf (kategori/durum) sayılarının çok fazla olmamasına özen gösterilmelidir. Çünkü gözeler düşen sıklıklar, özellikle gözlem sayısının az olduğu durumlarda belli bir eğilimi ortaya çıkartmayacak kadar az olabilir (5).

Çapraz tablo analiz edilirken dikkat edilmesi gereken ilk husus, eğer bir tablodaki gözelerin %20'si 5 veya daha az beklenen sıklığa sahipse, çapraz tablo analizi uygun olmayabilir. Diğer bir önemli husus ise boş gözelerin ele alınmasıdır; bu durumda boş olan göze, anlamsal açıdan kendisine en yakın olan gözeye birleştirilerek daha sonra analize dahil edilmelidir (6).

2.1.1. Ki-kare Bağımsızlık Testi

İki nitel değişken örneğin cinsiyet (kadın-erkek), tedavi sonucu (iyileşti-iyileşmedi), arasındaki ilişkinin değerlendirildiği durumlarda ilgili hipotezi test etmek için kullanılan testlere ki-kare bağımsızlık testi denir. Başka bir deyişle; ki-kare testi, gözlenen ve beklenen değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını test eder (7).

Her bir değişken, iki veya daha fazla kategoriye sahip olabilir. Ki-kare testi, çapraz tablolara dayanır ve bu tablolardaki her bir göze, kategorilerin kesişimini temsil eder. Ki-kare testinin amacı, oluşturulan çapraz tablonun her bir gözesindeki gözlenen ve beklenen sıklıklar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemektir. Gözlenen ve beklenen sıklıklar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, iki nitel değişken arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını gösterirken, gözlenen sıklıkların beklenen sıklıklardan farklılık gösterdiğinde, iki nitel değişken arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterir. Bu durum aynı zamanda bir nitel değişkenin (bağımsız) diğer nitel değişkenin (bağımlı) üzerinde etkisi olduğunu gösterir (7).

Ki-kare testinin yapılabilmesi için bazı varsayımların kontrol edilmesi gerekmektedir. Bunlar, karşılaştırılan her iki değişkenin de nitel (sınıflama ya da sıralama ölçeğinde) olması, karşılaştırılan gruplar birbirlerinden bağımsız ve beklenen değerleri 5'ten küçük olmamalıdır. Üç ve daha fazla nitel değişken arasında ilişkinin incelendiği çalışmalarda ise beklenen değer 1'den büyük ve gözelerin en az %80'inde beklenen değer 5 veya daha büyük olması varsayımlarıdır (8). Bu şartın sağlanmadığı hallerde, kategori birleştirme yoluna gidilebilir.

2x2 ya da 4 gözeli tablolarda kullanılan testler; her bir gözedeki gözlem sayısının veya beklenen sıklıkların belirli bir değer altında olup olmamasına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu bağlamda üç farklı test bulunmaktadır.

Pearson Ki-kare Testi

Gözelerdeki gözlem sayısı 25 ve 25'in üzerinde olması durumunda kullanılan test Pearson ki-kare testi'dir. k : toplam göz sayısı, G : gözlenen sıklık, B : beklenen

sıklık olmak üzere Pearson ki-kare istatistiği, Eşitlik 2.1.'deki gibi ki-kare istatistiğinin genel formülü olarak ifade edilir.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(G_i - B_i)^2}{B_i} \quad (2.1.)$$

Eğer gözlenen sıklıklarla beklenen sıklıklar arasındaki fark belirgin bir şekilde büyükse, bu durum değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olduğunun göstergesidir (5).

Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi

2x2 tablolarda herhangi bir gözedeki gözlem sayısı 25'in altında ise bu durumda yates düzeltmeli ki-kare testi kullanılır. Bu teste ilişkin sonuç istatistiksel yazılımlarda "düzeltilmiş ki-kare değeri" (corrected chi-square veya continuity correction) olarak da verilmektedir (5). Yates düzeltmeli ki-kare istatistik değeri Eşitlik 2.2.'deki gibi hesaplanır.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(|G_i - B_i| - 0,5)^2}{B_i} \quad (2.2.)$$

Gözlem sayısının artmasıyla birlikte, pearson ki-kare ile yates düzeltmeli ki-kare arasındaki fark azalmaktadır. Pearson ki-kare değeri ile yates düzeltmeli ki-kare değeri arasında bir seçim yaparken gözlem sayısı kuralı göz önünde bulundurulmalıdır (5).

İstatistiksel sonuç için, hem pearson ki-kare hem de yates düzeltmeli ki-kare testlerinde hesaplanan ki-kare değeri, önceden belirlenen hata düzeyinde [(sıra sayısı-1) x (sütun sayısı-1)] serbestlik dereceli ki-kare tablo istatistiği ile karşılaştırılmalıdır. Alternatif hipotezin yönüne göre hipotez kabul veya red edilir (5).

Fisher'in Kesin Testi

2x2 tablolarda gözlem sayıları oldukça az veya herhangi bir gözedeki beklenen sıklık değeri 5'in altında kaldığı tablolarda Fisher'in kesin testi (Fisher's exact test) kullanılır (5). Ayrıca çapraz tabloda toplam gözlem sayısı 20'den küçük olduğunda, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmalıdır (9).

Başka bir deyişle, 2x2 çapraz tabloda beklenen sıklık değeri 5'ten az olan kategori sayısı, toplam kategori sayısının %20'sini geçmesi durumunda Fisher'in kesin testi kullanılır (7).

Tablo 2.1. Fisher kesin ki-kare sınıflandırılması.

	Sütun 1	Sütun 2	Toplam
Satır 1	a	b	A
Satır 2	c	d	B
Toplam	C	D	n

Gözlem sıklığı en düşük olan göze için sıklık birer tane azaltılarak, gözedeki sıklık sayısı sifıra eşit oluncaya kadar k tane tablo elde edilir. Bu işlem yapılırken satır ve sütun marjinal toplamları sabit kalır. Fisher'in kesin testine ilişkin olasılık, Eşitlik 2.3. ile hesaplanır (5).

$$P = \sum_{i=1}^k \frac{A! B! C! D!}{a! b! c! d! n!} \quad (2.3.)$$

2.2. Risk Ölçüleri

2.2.1. Atfedilen Risk (Attributable Risk, Risk Difference)

Belirli bir etkene maruz kalanlardaki hastalık hızından, etkene maruz kalmayanların hızının (insidansı) çıkarılmasıyla elde edilen riske atfedilen risk (risk farkı) denir. Yani etkene atfedilen miktarı göstermektedir ve Eşitlik 2.4. ile bulunabilir.

Tablo 2.2. 2x2 boyutlu ki-kare tablosu.

	Hastalık (+)	Hastalık (-)	Toplam
Etken +	A	B	A+B
Etken -	C	D	C+D
Toplam	A+C	B+D	n

$$R_A = \frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D} \quad (2.4.)$$

2.2.2. Göreceli/Oransal Risk (Relative Risk)

Zamanın önemli olduğu sonuçları inceleyen çalışmalarda, "göreceli risk" terimi belirli bir etkene maruz kalanlarda hastalık insidansının, etkene maruz

kalmayanlardaki hastalık insidans hızına bölünmesi ile bulunmaktadır (10). Genel anlamda göreceli risk, standart oran karşılaştırması olarak kullanılır ve iki riskin oranıdır (11).

$$R = \frac{\left(\frac{A}{A+B}\right)}{\left(\frac{C}{C+D}\right)} \quad (2.5.)$$

$$\text{Etkene maruz kalanlarda hastalık insidansı} = \frac{A}{A+B} \quad (2.6.)$$

$$\text{Etkene maruz kalmayanlarda hastalık insidansı} = \frac{C}{C+D} \quad (2.7.)$$

eşitlikleri ile bulunur. Oransal risk'in 1'e eşit olması etkenin hastalıkla ilişkili olmadığı, 1'den büyük olması etkenin hastalık olasılığını artırdığı ve 1'den küçük olması durumunda ise etkenin hastalık olasılığını azalttığı anlamına gelmektedir (11).

2.2.3. Odds Oranı (Odds Ratio)

Odds; bir olayın görülme olasılığının, görülme olasılığına oranıdır. Bir başka deyişle belirli bir etken durumuna göre hastalananların, hastalanmayanlara oranı şeklinde ifade edilebilir ve Eşitlik 2.8.'deki gibi bulunur.

$$\text{Odds} = \frac{p}{(1-p)} \quad (2.8.)$$

Etkene maruz kalanlarda hastalananların, hastalanmayanlara oranı Eşitlik 2.9.'daki gibi bulunur.

$$\text{Odds (E+)} = A/B \quad (2.9.)$$

Etkene maruz kalmayanlarda hastalananların, hastalanmayanlara oranı Eşitlik 2.10.'daki gibi bulunur.

$$\text{Odds (E-)} = C/D \quad (2.10.)$$

Odds oranı ise iki odds'un birbirine bölünmesi yani iki değişken arasındaki ilişkinin bir ölçüsüdür. Eşitlik 2.11.'deki gibi bulunur.

$$\text{Odds Oranı (OR)} = \frac{\text{Odds (E+)}}{\text{Odds (E-)}} = \frac{(A/B)}{(C/D)} = \frac{(AxD)}{(CxB)} \quad (2.11.)$$

Odds oranının 1'e eşit olması etkenin hastalıkla ilişkili olmadığı, 1'den büyük olması etkenin hastalık olasılığını artırdığı ve 1'den küçük olması ise etkenin hastalık olasılığını azalttığını ifade etmektedir.

Odds oranının büyük olması iki değişken arasındaki ilişkinin de güçlü olduğunu gösterir (11,12). Odds oranı örneklem büyüklüğünden etkilenmez yani çapraz tablonun tüm gözelerinde örneklem büyüklüğü aynı oranda artırılırsa odds oran değeri değişmez (12).

2.2.4. Log Odds Oranı

Odds oranı, 1'de merkezlenen ve 0 ile $+\infty$ aralığında değişen sağa çarpık bir dağılım yapısına sahiptir. Odds oranının logaritması alınarak 0'da merkezlenen ve $-\infty$ ile $+\infty$ arasında değişen, Normal dağılım gösteren bir yapı sağlanmış olur. Dönüştürülmüş olan bu odds oranı log odds oranı (LOR) olarak ifade edilir.

Odds oranı Eşitlik 2.11.'de gösterilmiştir. Log odds oranı ve varyansı ise aşağıdaki eşitlikler yardımıyla bulunabilir (13).

$$\text{LOR} = \ln(\text{OR}) \quad (2.12.)$$

$$\text{Var}(\text{LOR}) = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D} \quad (2.13.)$$

Odds oranının güven aralığı ise α anlamlılık düzeyinde Eşitlik 2.14. ile hesaplanmaktadır (14).

$$e^{\text{LOR} \pm Z_{\alpha/2} * \sqrt{\text{Var}(\text{LOR})}} \quad (2.14.)$$

2.3. İlişki Ölçüleri

Ki-kare test istatistiğine dayalı ilişki ölçüleri aşağıda sıralanmış ve açıklamaları sunulmuştur.

2.3.1. Phi Katsayısı

Phi katsayısı, iki sonuçlu iki nitel değişken arasındaki ilişkinin derecesini belirlemede kullanılan ki-kare temeline dayanan bir istatistiktir. Tablo 2.2.'de gösterilen 2x2 boyutlu çapraz tablo için ki-kare test istatistiği Eşitlik 2.1.'den farklı olarak Eşitlik 2.15. ile de hesaplanabilir.

$$\chi^2 = \frac{n(AD-BC)^2}{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)} \quad (2.15.)$$

Phi katsayısı genellikle φ simgesi ile gösterilir ve Phi katsayısı -1 ile 1 arasında değer alır, Eşitlik 2.16. ile hesaplanır.

$$\varphi = \frac{AD-BC}{\sqrt{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)}} \quad (2.16.)$$

Phi katsayısı mutlak değerce ki-kare test istatistiğine dayalı olarak yazıldığında ise Eşitlik 2.17. yardımıyla bulunabilir.

$$\varphi = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}} \quad (2.17.)$$

Eğer ki-kare testi sonuçları anlamlı çıkarsa, bulunan ilişki katsayısının anlamlı olduğu, yani sıfırdan farklı olduğu ifade edilir. İstatistiksel olarak anlamsız bir çapraz tablo sonucu, gözlem sayısı arttıkça anlamlı bulunabilir ama Phi katsayısının değeri değişmez. Başka bir deyişle, Phi katsayısı gözlem sayısından etkilenmez. Bu nedenle, 2x2 çapraz tablolarda etki büyüklüğünü değerlendirmede kullanılır (5).

Phi katsayısının 0'a yaklaşması iki değişken arasında ilişkinin zayıf olduğunu ifade ederken 1'e yaklaşması ilişkinin kuvvetli olduğunu ifade etmektedir (15).

2.3.2. Cramer'in Phi Katsayısı

Cramer'in phi katsayısı yüksek boyutlu ki-kare tabloları için phi katsayısının genelleştirilmiş halidir (15). Cramer'in phi katsayısına Cramer V katsayısı da denilmektedir (5). Cramer'in phi katsayısı,

$$\Phi_c = \sqrt{\frac{X^2}{n(k-1)}} \quad (2.18.)$$

şeklinde hesaplanır. Eşitlikte yer alan k satır ve sütun sayısından küçük olanı göstermektedir. 2×2 boyutundaki ki-kare tabloları için $\Phi_c = \varphi$ olur. Cramer'in phi katsayısı bir veri kümesi için elde edilebilecek en büyük ki-kare değeri $X_{\max}^2 = n(k - 1)$ değerine dayanmaktadır. Eşitlik 2.18'te ifade edildiği gibi bir veri seti için Cramer'in phi katsayısı, ki-kare test değerinin olası en büyük ki-kare değerine oranının kareköküdür (15). Ki-kare anlamlı ise Cramer'in phi katsayısı da anlamlıdır (5).

Cramer'in phi katsayısı tablonun büyüklüğünden etkilenmez ve 0 ile 1 arasında değer alır (5). Cramer'in phi katsayısı'nın 1 olması iki değişken arasında tam ilişki olduğunu ifade etmektedir. Cramer'in phi katsayısı, phi katsayısına dayalı olarak ise Eşitlik 2.19. yardımı ile bulunur (15).

$$\Phi_c = \sqrt{\frac{\varphi^2}{(k-1)}} \quad (2.19.)$$

2.3.3. Kontenjans Katsayısı

Ki-kare test istatistiğine dayalı olarak hesaplanan ve gözlem sayısına bağlı olarak belirlenen bir ilişki ölçüsü olan kontenjans katsayısı, aynı zamanda Pearson kontenjans katsayısı olarak da adlandırılır ve Eşitlik 2.20. ile bulunur.

$$C = \sqrt{\frac{X^2}{(X^2+n)}} \quad (2.20.)$$

Kontenjans katsayısı $k = \min(r, c)$ olmak üzere 0 ile $C_{\max} = \sqrt{\frac{k-1}{k}}$ arasında yer almaktadır (15).

2.3.4. Yule'nin Q Katsayısı

Yule'nin Q katsayısı, sınıflandırıcı veya sıralayıcı ölçekle ölçülmüş iki değişken arasındaki ilişkinin derecesi ve yönü hakkında bilgi veren -1 ile +1 arasında değer alan bir katsayıdır. Katsayının -1 değer alması zıt yönlü tam ilişki olduğunu, +1 değeri ise aynı yönlü tam ilişkiyi ifade eder ve Eşitlik 2.21. ile bulunur.

$$Q_{yule} = \frac{AD-BC}{AD+BC} \quad (2.21.)$$

Tablo 2.2. için ise Eşitlik 2.22. yardımı ile bulunur.

$$Y = \frac{\sqrt{AD}-\sqrt{BC}}{\sqrt{AD}+\sqrt{BC}} \quad (2.22.)$$

İki ilişki katsayısı arasındaki ilişki ise Eşitlik 2.23. ile gösterilir (15).

$$Q_{yule} = \frac{2Y}{1+Y^2} \quad (2.23.)$$

2.4. Değerlendiriciler Arası Uyumun Ölçümü

Niteliksel verilerde güvenilirlik, sınıflandırmadaki tutarlılık ya da uyum anlamına gelir. Başka bir ifadeyle, eğer bir niteliksel test güvenilirse, testin uygulandığı birey her iki durumda da aynı kategoride yer alacaktır. Buradaki "durum", testler arasında veya zaman içinde yapılan ölçümleri ifade etmektedir (5).

Örneğin, bir birey birinci gün testinde "geçti" ise testin güvenilir olması durumunda ikinci gün yapılan testte de "geçti" diye bulunmalı, eğer birinci gün testinde "kaldı" ise ikinci gün yapılan testte de "kaldı" diye bulunmalıdır. Bu durum tablo ile ifade edildiğinde ise Tablo 2.2'ye benzer 2x2'lik bir çapraz tablo oluşturacaktır. Tablo 2.2'deki etken değişkeni "1. gün ölçüm"ü değişkeni, hastalık değişkeni ise "2. gün ölçüm"ü değişkeni olacak şekilde kurgulandığında bağımlı gruplara ilişkin bir tablo haline gelecektir. Bu tabloda, bu yapı sayesinde 1.gün ölçümü ile 2. gün ölçümleri arasında uyum, tutarlılık, değişiklik gibi kavramlara yanıt arayan soruların cevapları bulunabilecektir.

Tablo 2.2'yi yukarıdaki açıklamalara dayalı olarak bağımlı değişkenlere ilişkin tablo şeklinde referans alarak, her iki gün testi sonucunda aynı sınıflandırılanlar yani uyumlu olanların sayısı A ve D gözesinde gösterilirken, test sonuçları farklı sınıflandırılanlar yani uyumsuz olanlar ise B ve C gözeleri ile gösterilmektedir. Bir testin güvenilirliğini kestirmek için ise uyum oranı ve kapa katsayısı kullanılmalıdır.

2.4.1. Uyum Oranı

Her iki durumda uyumlu olan gözelerdeki (Tablo 2.2'de A ve D) gözlem sayılarının toplam gözlem sayısına bölünmesine uyum oranı denir ve Eşitlik 2.24. ile hesaplanır.

$$P_a = \frac{A+D}{A+B+C+D} \quad (2.24.)$$

P_a değeri genellikle 0 ile 1 arasında değerler alır. Ancak genel yorumlama aralığı 0,50 ile +1 arasındaki değerlerdir ve mümkünse +1'e yakın olmalıdır. 0,50 değerinin altındaki bir P_a değeri genellikle "şans uyumu" ile ilişkilendirilir yani "kabul edilebilir bir uyum oranı" olarak değerlendirilemez. Şans uyumu oranının alt sınırı, kapa istatistiği ile belirlenebilir. Ayrıca, uyum oranının zayıf yönü de, uyumun A veya D gözlemlerinin hangisinde yoğunlaştığına dair bilgi vermemesidir (5).

2.4.2. Kapa Katsayısı

Kapa katsayısı, güvenilirlikle ilgili bilgi sağlayan ve "şans uyumlarını" düzeltten bir katsayıdır. Kapa katsayısı değerlendiriciler arasındaki uyumu belirlemek amacıyla bir "uyum indeksi" olarak da kullanılır (5).

P_a uyum oranını, P_c ise şansa bağlı olarak beklenen uyum oranını gösterir ve Tablo 2.2. yardımıyla Eşitlik 2.25. ile hesaplanır.

$$P_c = \frac{[(A+B)(A+C)+(C+D)(B+D)]}{(A+B+C+D)^2} \quad (2.25.)$$

Tablo 2.2.'deki bir 2x2'lik çapraz tabloda kapa katsayısı ise Eşitlik 2.26. ile hesaplanır (5).

$$K = \frac{P_a - P_c}{1 - P_c} \quad (2.26.)$$

Kappa katsayısı, -1 ile +1 arasında değişen bir ölçüdür. Eğer tam bir uyum varsa, kappa katsayısı +1 bulunmaktadır. Bu durumda, değerlendirenler arasında "mükemmel uyum" olduğu ifade edilir.

Değerlendiricilerin arasındaki uyum derecelerini yorumlamak için, kappa istatistiği değerleri için farklı aralıklar belirlenmiştir. 0,75'ten daha büyük değerler şansa bağlı olmadan "mükemmel uyum", 0,40'tan daha küçük değerler şansa bağlı olmadan "zayıf uyum" ve 0,40 ile 0,75 arasındaki değerler şansa bağlı olmadan "iyi uyum", 0'dan küçük olması ise şansa bağlı uyum ya da uyum olmadığı anlamına gelmekte iken bazı kaynaklarda ise 0'dan küçük çok zayıf uyumu, 0-0,20 aralığı zayıf uyumu, 0,21-0,40 aralığı düşük düzeyde uyumu, 0,41-0,60 aralığı orta düzeyde uyumu, 0,61-0,80 aralığı iyi düzeyde uyumu ve 0,81-1,00 arası neredeyse mükemmel uyumu temsil etmektedir (11, 16).

Dolayısıyla kappa istatistiğinin yorumlanabilir aralığı 0 ile +1 arasındadır ve sıfırdan küçük (negatif) bir kappa değeri güvenilirlik açısından anlamlı değildir (11).

2.4.3. Ağırlıklı Kappa Katsayısı

Kappa uyumu hesaplanırken iki değerlendiricinin tam bir uyum gösterdiği yani aynı değerlendirmeyi yaptığı gözeler dikkate alınır. Ancak bazı durumlarda özellikle sıralı veri türünde uyumu değerlendirirken mutlak uyumun yanında birbirine yakın değerlendirmelerin yapıldığı gözeler de hesaba katılmak istenebilir. Bu durumda, mutlak uyumun olduğu gözelerin dışındaki gözelerin de uyum değerlendirmesine dahil edilmesi, ağırlıklı kappa katsayısı kullanılarak gerçekleştirilebilir (5).

P_{ij} ($i=1,2,\dots,k$ ve $j=1,2,\dots,k$), değerlendirici X 'in j . kategorisine ve değerlendirici Y 'nin i . kategorisine sınıflandırdığı birimlerin oranını ifade eder. Bu oranlar, p_i ve p_j olarak adlandırılan marjinal olasılıklara dayanmaktadır. Ayrıca n gözlem birimi için oluşturulan $k \times k$ boyutlu tablodaki her göze için belirli ağırlıklar

w_{ij} olarak gösterilir. Ağırlıklar $0 \leq w_{ij} \leq 1$ aralığında kalacak şekilde sınırlandırılır ve ağırlıklar aşağıdaki eşitlikler yardımıyla bulunmaktadır.

$$w_{ii} = 1 \quad (2.27.)$$

$$i \neq j \text{ için } 0 \leq w_{ij} < 1 \quad (2.28.)$$

$$w_{ij} = w_{ji} \quad (2.29.)$$

Eşitlik 2.27. değerlendiriciler arasındaki uyumu en üst düzeye çıkarmak için maksimum ağırlık vermektedir. Eşitlik 2.29. değerlendiriciler arasındaki uyumsuzluklar için maksimum ağırlıktan daha düşük bir ağırlık vermektedir. Bu açıdan bakıldığında ağırlıklar simetrik bir yapı göstermektedir.

Ağırlıklı gözlenen uyum oranı ile şansa bağlı uyum oranı ise sırasıyla Eşitlik 2.30. ve 2.31. ile hesaplanır.

$$p_{o(w)} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k w_{ij} p_{ij} \quad (2.30.)$$

$$p_{e(w)} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k w_{ij} p_i \cdot p_j \quad (2.31.)$$

Böylece ağırlıklı kappa istatistiği Eşitlik 2.32. ile bulunabilir.

$$\hat{K}_w = \frac{p_{o(w)} - p_{e(w)}}{1 - p_{e(w)}} \quad (2.32.)$$

Eğer tüm $i \neq j$ için $w_{ij} = 0$ olursa ağırlıklı kappa istatistiği Eşitlik 2.26.'da verilen kappa katsayısına eşit olur. Ağırlıklı kappa'nın yorumu, genel kappa ile aynıdır. Ağırlıklı kappa istatistik değeri 0.75 ve üzeri ise mükemmel uyumu, 0.40 ve altı ise zayıf uyumu ifade eder.

Ağırlıklı kappa katsayısı hesaplamak için genel olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birincisi doğrusal ağırlıklandırma, diğeri ise karesel ağırlıklandırma yöntemidir ve sırasıyla Eşitlik 2.33. ve Eşitlik 2.34. ile hesaplanır (11).

$$w_{ij} = 1 - \frac{|i-j|}{k-1} \quad (2.33.)$$

$$w_{ij} = 1 - \frac{(i-j)^2}{(k-1)^2} \quad (2.34.)$$

Ki-kare, odds oranı, phi katsayısı ve kappa katsayısı gibi ilişki ve risk ölçülerine değinilmesinin nedeni, nadir olay durumlarında yani bir gözede sıfır olayın gözlenmesi durumunda, bu oranların sıfır veya tanımsız hale gelebilmesidir. Risk farkı yöntemleri, yüzeysel olarak, her iki gözede de hiçbir olay meydana gelmediğinde risk farkının sıfır olarak tanımlanması nedeniyle odds oranı yöntemlerine göre bir avantaja sahip gibi görünmektedir (17). Bu durum, hesaplamaları imkansız yapabilir. Yukarıda anlatılan Yates düzeltmeli ki-kare testi, Fisher'in kesin testi vd. ve bahsedilecek yöntem süreklilik düzeltmesi, küçük göze sıklıklarının veya sıfır değerlerinin etkilerini azaltarak daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmeye yardımcı olabilir.

2.5. Meta Analizi

1700'lerde herhangi bir çalışmada yer alan gözlemler arası farklılık ve farklı çalışmaların özet istatistikleri ve sonuçları arasındaki farklılık yeterince üzerinde durulmamış bir konudur. Gözlemler ve çalışmalar arası farklılığın göz önüne alınarak değerlendirilmede bulunulması gerektiği düşüncesi 18. ve 19. yüzyıllarda Gauss ve Laplace gibi astronomlar ve matematikçiler tarafından ele alınmıştır (18).

Ünlü İngiliz istatistikçi Karl Pearson, 1904 yılında tifo hastalığına karşı aşılama önleyici etkisini araştırırken benzer alanda yapılmış olan çalışmaların sonuçlarından elde edilen ortalama değerleri kullanarak birleştirme yöntemlerini uygulayan ilk araştırmacı özelliğini taşımaktadır (19).

Önceki zamanlardaki klinik araştırma sonuçlarının birleştirilmesi ile ilgili sorular ancak 20. yüzyıl başlarında istatistikçiler tarafından ele alınmaya başlanmıştır. 1920'ler ve 1930'lar boyunca, İngiliz istatistikçi Ronald Fisher'de farklı çalışma sonuçlarının birleştirilmesi üzerine çalışmıştır. İlerleyen yıllarda William Cochran, Fisher'in yaklaşımını genişletmiştir. Cochran, daha sonra Frank Yates ile birlikte tarımsal verilere rasgele etki yaklaşımını uygulamıştır (18).

1976 yılında ise Gene Glass, "sonuçları birleştirmek amacıyla bireysel çalışmalardan elde edilen analiz sonuçları derlemelerinin istatistiksel analizini" ifade etmek için "meta analiz" terimini ortaya atmıştır (18).

Son yıllarda sağlık alanında yapılan çalışmalar incelendiğinde ise çalışma sayılarının arttığı, bu çalışmalarda farklı yöntemlere başvurulduğu, çalışma kalitelerinin de değişkenlik gösterdiği ve zaman zaman birbirleriyle zıt sonuçlara ulaşıldığı gözlenmektedir. Meta analiz, farklı zamanlarda ve yerlerde yürütülmüş, bağımsız araştırmalardan elde edilen verileri bir araya getirip, çalışmalar arasındaki çelişkileri ve farklılıkların nedenlerini istatistiksel olarak analiz etmek için geliştirilen bir yöntemdir (20,21,22). Meta analiz, önceki araştırmaları sistematik olarak değerlendirerek, ortaya çıkan araştırma bütünü hakkında sonuçlar çıkarmak için kullanılan nicel bir çalışma tasarımıdır (23). Bu yöntem, sağlık, farmakoloji, eğitim ve sosyal bilimler gibi alanlarda araştırma yapan kişilere ve karar vericilere, farklı çalışmaların sonuçlarını özetleyen istatistikler sunarak ortak bir kanıya varmalarını sağlar (20).

Kanıt hiyerarşisinde en üst düzeyde yer alan meta analizi, bir etkinin varlığını ve büyüklüğünü belirlemeyi amaçlar. Küçük örneklerle yapılan araştırmaların sonuçlarını birleştirerek daha büyük örneklem gücüyle daha kesin sonuçlar elde etmeyi sağlar. Ayrıca, çalışma sonuçlarındaki farklılıkları ve nedenleri inceleyerek yeni ilişkiler ve ileride yapılacak araştırmalar için yeni yaklaşımlar ortaya koyar (22,24).

Farklı çalışmalardan elde edilen istatistiklerin birleştirilmesiyle elde edilen birleştirilmiş tedavi etkisinin gücü, tek bir çalışmaya dayalı bir analize göre daha fazla olacaktır (25). Bu yöntem, temelde detaylı bir kaynak taraması olarak görülür. Bu nedenle, meta analiz, analizlerin analizi olarak da adlandırılır (26).

Meta analiz, "meta" kelimesinin geniş ve kapsamlı anlamını yansıtır. Bu yöntem, sistemli bir literatür taraması yaparak değerlendirilen bireysel çalışmaların orijinal biçimleri dikkate alınarak en geniş kapsamda ele alınmasını sağlar. Bu süreç, uygunluklarına göre ayrıntılı bir tarama ve sınıflandırmayı gerektiren ciddi bir işlemdir (26).

Meta analizde yer alan çalışmaların ölçüt özellikleri ve uygun istatistiksel yöntemler Tablo 2.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Meta analizdeki çalışma verilerini birleştiren yöntemler (27).

Birleştirilmesi Öngörülen Kritik Değerler	İstatistiksel Yöntemler
Olasılık değerlerinin (p) birleştirilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • Tippett Yöntemi • Fisher Yöntemi • Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi • Stouffer Yöntemi • Logit Yöntemi
Sürekli olmayan ikili (binary) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • Mantel Haenzel Yöntemi • Snedecor Yöntemi • Cochran Yöntemi • Peto Yöntemi • Woolf Testi • Genel Varyansa Dayalı Yöntem
Sürekli olmayan değişkenlerin birleştirilmesi (Etki genişliğinin birleştirilmesi)	<ul style="list-style-type: none"> • Der-Simonian Laird Yöntemi • Hedges ve Olkin'in Ağırlıklı İntegrasyon Yöntemi • Hunter ve Schmid'in Bare Bones Yöntemi
Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • Fisher Yöntemi • Hunter ve Schmid'in Yöntemi

2.5.1. Meta Analizi Yönteminin Hedefleri

Meta analizin ana hedefi, belirli bir araştırma konusuna dair daha önce gerçekleştirilmiş bağımsız çalışmaların sonuçlarını (etki büyüklüklerini) bir araya getirerek ortak etki büyüklüğünü hesaplamak ve bir sonuca ulaşmaktır (28,29).

Meta analizi yönteminin hedefleri aşağıdaki gibi açıklanabilmektedir.

- Toplam örneklem büyüklüğünün artırılması için küçük örneklerle yapılmış çalışmaları bir araya getirerek parametre kestirimlerinin gücünü ve güvenilirliğini arttırmak (30),
- Çalışmalar arasında meydana gelen heterojenliğin nedenini ortaya koymak (30),
- Meta analizlerin, birincil analizlerde olduğu gibi, varsayım ihlallerinden etkilendiği düşünülen değişimleri araştırmak (21),
- Etkisi olduğu farz edilen ancak birincil çalışmalarda dikkate alınmayan farklı alt gruplardaki bir değişkenin etkinliğini ve değişimini araştırmak (28),

- Bilimsel kaynaklardaki farklılıkları değerlendirmek ve bu farklılıkların nedenlerini incelemek (28),
- Bireysel çalışmaların temel hedefleri dışındaki konuları da ele almak (28),
- Maliyet-fayda dengesini koruyarak sonuçları tahmin etmek (28),
- Gelecekte planlanan araştırmalara ve alınacak kararlara katkıda bulunmak (22,24),
- Ortaya çıkan verilere göre gelecekte araştırılması gereken modern inceleme konuları bulmaktır (22,24).

2.5.2. Meta Analizde Karşılaşılan Temel Problemler

Ele alınan konuya ilişkin detayların aktarıldığı ve birleştirici sonuçların sunulduğu meta analiz çalışmalarında bazı zorluklarla karşılaşılır.

İlk zorluk, meta analiz çalışmalarında dahil edilen bilimsel çalışmaların birbirinden hem içerik hemde nitelik bakımından farklı olmasıdır. Örneğin, örneklem büyüklüğü, örneklemin tanımlayıcı özellikleri, toplumsal farklılıklar, çalışma tasarımı gibi faktörler, çalışmalardaki farklılıkları oluşturabilmektedir. Bu durum, çalışmaların kalite düzeylerinin de çeşitlilik göstermesine neden olur. Düşük kaliteli bireysel çalışmalar, genel etki büyüklüğünün kalitesini düşürebilir ve sonuçlarda hatalara yol açabilir.

İkinci olarak, bireysel çalışmalarda karşılaşılan heterojenliğin istatistiksel ölçü olarak ortaya konulabilmesi mümkün iken meta analizinde veri olarak kullanılan istatistiklerin heterojenliğinin de olduğu/olabileceği bir ölçü ile ortaya konulması göz ardı edilmemesi gereken bir problemdir. Bu, çalışmalardaki farklılık veya çeşitliliği ifade etmektedir.

Bir diğer problem, meta analize katılan çalışmaların yansız nitelikteki bilimsel dergilerde değerlendirilmemiş olabileceğidir. Niteliksiz, zayıf veya düşük kaliteli çalışmaların bilinçli veya bilinçsiz olarak seçilmesi bu duruma neden olabilir.

Ayrıca, bireysel çalışmalara erişimde yaşanan sorunlar da önemlidir. Meta analiz çalışmaları genellikle yayınlanmış ve anlamlı bulguları içeren çalışmaları kullanırken, bilimsel dergilerde hakem incelemesinden henüz geçmemiş veya yayınlanmamış çalışmaların analize dahil edilmesi bu sorunu ortaya çıkarmaktadır (31).

2.5.3. Meta Analizde Temel Basamaklar

Meta analiz çalışmalarında, nitelikli bilimsel araştırmalarda olduğu gibi, araştırma sonuçlarının etki derecesini belirlemek için incelenen konuya yönelik en az bir hipotezle başlanır. Ancak bu aşamaya gelinmeden önce yani ilgili hipotezi değerlendirme öncesinde, birincil çalışmalarda olduğu gibi meta analizi çalışmasında da uyulması gereken ve yürütülmesi gereken bir süreç bulunmaktadır.

Tüm sistematik derlemeler ve meta analizler, süreçte nesnelliği ve kaliteyi korumak için "Sistematik İncelemeler ve Meta Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri" (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses, PRISMA) kılavuzuna uymalıdır. PRISMA kontrol listesi, sistematik derleme ve meta analiz çalışmalarının tanımlama, seçme, değerlendirme ve sentezi için hazırlanmış 27 maddeden oluşan bir raporlama kılavuzudur. Kılavuzun benimsenmesi sistematik incelemelerin daha şeffaf, eksiksiz ve doğru bir şekilde raporlanmasına yol açacak ve böylece kanıta dayalı karar vermek daha kolaylaşacaktır (32,33). Sistematik derlemeler ve meta analiz yürütülmesinde yer alan adımlar aşağıda belirtilmektedir (34).

Ekip Oluşturma

Sistematik inceleme ve meta analiz, bağımsız veri çıkarımı ve çelişkilerin karara bağlanmasını sağlamak için en az üç araştırmacıdan oluşan bir grup oluşturmayı gerektirir. Grup, araştırmanın yürütüldüğü alanın uzman(lar)ından oluşmalıdır (34).

Araştırma Sorusunun (Problemin) Tanımlanması

Meta analiz çalışmasında araştırma sorusu, tüm çalışmayı yönlendirdiği için en kritik adımlardan biridir. Meta analiz çalışması yapmayı amaçlayan araştırmacılar probleme yönelik temel sorular, hipotezler, amaçlar belirlemelidir. Araştırma konusuna yönelik belirlenen sorunun, "x ile y değişkeni arasındaki ilişki üzerine bir meta analiz çalışması" gibi açık, net ve anlaşılır olması önemlidir (31).

Araştırma sorusu, araştırmacının yapacağı çalışmayla yanıtlamayı amaçladığı sorundur (34). Araştırma sorusunun etik, spesifik, uygulanabilir ve yeni olduğundan emin olmak için bir ön literatür araştırması ve incelemesi yapılmalıdır. Bu nedenle, açık, mantıklı ve iyi tanımlanmış bir araştırma sorusu belirlenmelidir (35).

Çalışma Tasarımının Oluşturulması

Meta analiz çalışması yapmayı amaçlayan araştırmacılar ideal olarak tüm zamanlarda ve dillerde yapılmış ve yayınlanmış çalışmalarını eklemeleri gerekirken bu durum çok da mümkün olmayacağından araştırmacılar, araştırma hipotezine göre uygun olan araştırma tasarımı ve ölçütleri belirlemelidir (36).

Meta analiz çalışmasına başlamadan önce araştırma tasarımı ve ölçütlerin belirlenmesi, dahil edilecek olan çalışmaların seçilmesinde yanlılık ihtimalini önlemektedir. Aynı zamanda ölçütlerin baştan belirlenmesi araştırmacılara odaklanmaları gereken çalışmalar konusunda yol gösterir. Bu nedenle meta analiz çalışmalarında mutlaka çalışma kalitesine dayalı olarak dahil etme ölçütleri belirlenmelidir. Bu aşamada dikkate alınması gereken husus araştırma sorusudur ve bireysellikten uzak durulmalıdır (36).

Araştırma sorusu son haline getirildikten sonra incelemeye dahil edilecek çalışmalar için spesifik dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirlenmeli ve çalışma tasarımı oluşturulmalıdır. Bu dahil etme ve hariç tutma kriterleri, araştırma sorularındaki bileşenlere göre yapılmalıdır (34).

Örneklemin Seçilmesi

Meta analizde tarama süreci başlık ve özet taraması ile tam metin incelemesi olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilir. Tekilleştirme sonrasında elde edilen her özgün çalışma, önceden belirlenmiş uygunluk kriterlerine göre en az iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak başlık ve özet temelinde taranmalı ve tam metin incelemesi için potansiyel çalışmalar belirlenmelidir. Başlık ve özet taramasından uygun bulunan çalışmaların tam metinleri, uygunluk kriterlerine göre iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak incelenmelidir. Son aşamada, veri çıkarımı için uygun olan çalışmaların kısa listeye alınması gerekmektedir (37). Ulaşılamayan çalışmalar kaydedilmeli ve inceleme dışında bırakılmalıdır.

Verilerin analizi

Veriler analiz edilirken, değerlendirilen sonuçların türü (oran, olaya kadar geçen süre, ortalama fark vb. gibi) belirtilmelidir. Birincil çalışmalardaki analiz planı, heterojenliği ve birleştirilecek etki büyüklüğü tahminini belirlemek için kullanılacak istatistiksel yöntemler, herhangi bir duyarlılık analizi ve planlanan alt grup analizleri, yanlılık riskini ve dahil edilen çalışmalardaki yayın yanlılığını değerlendirmek için kullanılan yöntemler ve araçlar, meta analize başlamadan önce açıkça belirtilmelidir. Aynı özen veri analizi aşamasında da gösterilmelidir (34).

Meta analiz için mevcut yazılımlar arasında R studio, STATA, SAS, RevMan 5 ve Comprehensive Meta Analysis (CMA) bulunmaktadır. RevMan 5 ve CMA menü tabanlı uygulamalar iken, R Studio komut tabanlı bir uygulamadır ve STATA menü tabanlı ve komut tabanlı uygulamanın bir kombinasyonudur (34).

Raporlama

Araştırmacı; çalışma yeri, çalışma yılı, yaş, cinsiyet, ilgilenilen sonuçlar, toplam örneklem büyüklüğü ve temel bulgular ile araştırma konusuna özel verilmesi gereken diğer özellikler gibi çalışmaları en az yeterlilikte özetleyecek şekilde tablolatmalıdır. Taramanın her aşamasında çalışmaların hariç tutulma nedenlerini gösteren bir PRISMA akış şeması sunulmalıdır. Birincil çalışma sonuçlarının

birleştirilmiş tahmini, %95 güven aralığı ve heterojenlik istatistikleri bir orman grafiği (forest plot) ile birlikte raporlanmalıdır (38).

Orman grafikleri, birincil çalışmalardan elde edilen istatistik (etki büyüklüğü) verilerine ve buna ilişkin güven aralıkları ile sonuçta elde edilen ortak etki büyüklüğü ve güven aralığını ilgili istatistiğin referans değerine göre görselleştirilmesidir. Bu grafik daha önce yayınlanmış yayınların ilgili temel bulgularını (örneğin odds oranı) hem çalışma bazında incelemek hem de çalışmalar arası karşılaştırmalar yapabilmek için sıklıkla kullanılan standart bir yöntemdir. Orman grafiklerinde her bir çalışma sonucu, müdahale etkisinin nokta tahmini bir blok (kare vb. gibi şekiller) ile görselleştirilerek, bloğun her iki tarafına uzanan yatay bir çizgi (%95 güven aralığı mesafesi kadar) ile sunulur. Bloğun alanı (büyüklüğü), meta analizde kullanılan modelden yararlanılarak o çalışmaya verilen ağırlığı ifade etmektedir. Ek olarak, grafikte tüm çalışmalardan sonra alt kısımda, birleştirilmiş ortak etkinin nokta tahmini ve güven aralığı genellikle elmas şeklinde (elmasın ortası nokta tahmini, yatay uzunluğu güven aralığı) gösterilerek sunulur.

Her bir çalışmaya ilişkin yanlılık riski değerlendirmesi, çalışmanın genel kalitesiyle birlikte bir tablo halinde veya şekilsel olarak sunulmalıdır. Tüm duyarlılık ve alt grup analizleri rapor edilmelidir. Meta analizden elde edilen birleştirilmiş tahminlerin genel kesinliği çok düşük, düşük, orta veya yüksek olarak verilmelidir (34,38). Böylece bulgular, tablo, grafik ve anlatımla tartışılarak yorumlanmakta ve bu yorumlar, politika, uygulamalar ve gelecekteki çalışmalar için çıkarımlarda bulunmaya yardımcı olacaktır.

2.5.4. Meta Analize Dahil Edilecek Çalışmaların Belirlenmesi

Meta analiz yapılırken dahil edilen çalışma sayısına ilişkin net bir sınır bulunmamaktadır. Fakat genel bir etki büyüklüğü elde edebilmek için en az iki bilimsel çalışmanın katılması yeterlidir. Aynı zamanda dahil edilme aşamasında kullanılan kriterler meta analizin yapılabilirliğini belirleyen önemli ölçütlerdir. Belirlenmiş kriterler kullanılarak analize dahil edilen araştırma sayısı arttıkça elde edilen sonuçlar daha net olur ve çalışma güvenilirliği artar (22).

Dahil edilme kriterlerinin kapsamı meta analiz çalışmalarında önemli bir konudur. Eğer dahil edilme kriterleri gerektiğinden daha dar belirlenirse anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için yeterli veri sağlanamayabilir. Tam tersi durumda, dahil edilme kriterleri gerektiğinden geniş bir şekilde tanımlanırsa veri seti heterojen bir yapı gösterebilir. Bu nedenle dahil edilme ve dışlanma kriterlerinin hipoteze yönelik doğru şekilde belirlenmesi meta analiz kalitesini belirleyen en önemli özelliklerden biridir.

Belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre yapılan tarama sonucunda elde edilen makaleler arasından uygun olanları tarafsız olarak seçebilmek için, araştırmacıların "körleme" yöntemi kullanarak bağımsız değerlendirme yapmaları ve seçimlerdeki uyumu değerlendirmeleri önerilir. Kaliteli bir sistematik inceleme elde edebilmek için yapılan tarama sonucunda dışlanan araştırma sayısı ve dışlanma nedenleri de dahil olmak üzere literatür tarama sonuçları eksiksiz olarak raporlanmalıdır. Bu bilgilerin randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) için genelde PRISMA akış şemasıyla sunulması, sistematik inceleme ve meta analiz makalelerinde büyük önem taşır (22,39).

Bir grup çalışma meta analize dahil edilmeye karar verildiğinde, bu çalışmaların bilgilerini sentezlemenin makul olacağı kadar benzer özellikler taşıdığı varsayılır. Ancak bütün çalışmalarda gerçek etki büyüklüğünün tam olarak aynı olduğunu varsaymak için çoğunlukla bir neden bulunmamaktadır. Örnek verecek olursak iki grupta (aşı ve plasebo) bir hastalığa yakalanan hastaların oranını karşılaştıran çalışmalarla çalışıldığında, eğer tedavi işe yarıyorsa, etki büyüklüğünün (örneğin risk oranı) çalışmalar arasında benzer olmasını ancak aynı olmaması beklenir. Tedavinin etkisi, hastaların daha yaşlı olduğu veya daha az bağışıklığa sahip olduğu çalışmalarda daha belirgin olabilir (40).

2.5.5. Meta Analizde Kullanılan İstatistiksel Modeller

Meta analiz çalışmalarında sonuçlar birleştirilirken sabit etki modeli veya rastgele etkiler modeli gibi farklı istatistiksel modeller kullanılır. Bu iki model, tüm çalışmalardan elde edilecek ortalama etki büyüklüğü değerini, çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerini farklı şekillerde ağırlandırarak hesaplamaktadır. Bu

modellerin veri analizi yöntemleri benzer olsa da, kullanılan istatistiksel testler ve yorumları değişkenlik göstermektedir (39,41).

Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)

Meta analize dahil edilen bireysel çalışmaların etki büyüklüğünün aynı olduğunu varsayan, bundan dolayı da çalışmalar arası değişkenliğin (standart sapma) olmadığı hipotezine dayanan modele sabit etki modeli denir.

Sabit etki modelinin temel özellikleri ise;

- Var olan duruma kıyasla, daha dar güven aralıklarına ulaşılabilir.
- Etki büyüklüklerinin çeşitliliklerinin örnekleme hatasından kaynaklandığını varsayar.
- Meta analize katılan bireysel çalışmalar arası varyans hesaba katılmadığı için çalışmaların homojenliği hakkında kesin bir kanıya varılamamaktadır.
- Dahil edilen çalışmalar arasında örneklem büyüklüğü küçük olanlar büyük olanlara göre duyarlılık açısından yetersiz olabilmektedir (24,31).

Meta analiz için en yaygın sabit etki yöntemi ters varyans ağırlıklı yöntemidir. Birleştirilmiş etki büyüklüğü, her bir çalışmanın varyansının tersi ile ağırlıklandırılarak bireysel çalışmaların etki tahminlerinin ağırlıklı ortalamasının alınmasıyla tahmin edilir. Log odds oranı genellikle birleştirme için kullanıldığı için ters varyans ağırlıklı birleştirilmiş tahmin Eşitlik 2.35.'deki gibi hesaplanır (1).

$$\log(\widehat{\Omega}) = \frac{\sum_{i=1}^s w_i \log(\widehat{\Omega}_i)}{\sum_{i=1}^s w_i} \quad (2.35.)$$

Burada i çalışma sayısını ($i = 1, \dots, s$), Ω_i i . çalışma için odds oranının tahminini göstermektedir. Ağırlıklı sabit etki varyansının tersi $w_i = 1/\text{Var}(\log\widehat{\Omega}_i)$ yardımıyla bulunmaktadır. 2×2 tablolarda herhangi bir göze sıfır ise, bu yöntem kullanıldığında bir süreklilik düzeltme faktörü gereklidir (1).

Süreklilik düzeltme faktörü olsun veya olmasın Ω_i ve $\text{Var}(\log(\Omega_i))$ değerlerini tahmin etmek için kullanılan denklemler Tablo 2.5. ve 2.6.'da verilmiştir. Birleştirilmiş etki büyüklüğünün dağılımının normal olduğu varsayıldığında, Eşitlik 2.35.'in varyansı ise;

$$\text{Var}(\log(\hat{\Omega})) = \frac{1}{\sum_{i=1}^s w_i} \quad (2.36.)$$

eşitliği yardımı ile hesaplanabilir.

Rastgele Etki Modeli (Random Effect Model)

Rastgele etki modeli, sabit etki modeli varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda sıklıkla tercih edilir. Meta analize katılan bireysel çalışmaların çalışma içi varyansını ve çalışmalar arası varyansını hesaba katarak yorum yapmayı sağlayan modele rastgele etki modeli denir. Bu modelin varsayımında her bir çalışmanın etki büyüklüğü farklıdır ve dolayısıyla çalışmalar arası etki büyüklüğü dağılımı homojen bir yapı göstermez.

Rastgele etki modelinde, genellikle gerçek etki büyüklüğünün normal dağıldığı varsayılarak ilerlenmektedir. Bu modelde, her bir bireysel çalışmanın etki büyüklüğü gerçek etki büyüklüğünün etrafında değişkenlik gösterebilir ve bu nedenle her bir çalışmanın etkisi ayrı ayrı hesaplanır. Yani rastgele etki modelinde amaç rasgele etkilerin dağılımından ortalama bir etki büyüklüğü tahminlemektir. Çalışmalar arası varyans, tahmin edilen varyanstan küçük ise sabit ve rastgele model hesaplamaları sonucunda fark yoktur. Ancak, çalışmalar arası varyans tahmin edilen varyanstan büyükse, çalışmalar arası varyansın çalışmaların ağırlıklandırılmasında uygulanması gerekir.

Rastgele etki modelinde, varyans, standart hata ve güven aralığı özet etki büyüklüğü istatistiğinde daha büyük ve geniştir (28). Etki tahmini için “tedavi, müdahale gibi uygulanan yöntemlerin ortalamaya bir etkisi var mı?” sorusunun cevabı araştırılır (24).

Rastgele etki modelinin temel özellikleri ise,

- Dahil edilen bilimsel çalışmaların homojenliği konusunda bilgi verme,
- Çalışmalar arası varyansı da dikkate aldığından daha geniş güven aralıklarının elde edilmesi,
- Küçük örneklerle yapılan bireysel çalışmalarda daha hassas sonuçların bulunmasıdır (24,28).

$i = 1, \dots, k$, k toplam çalışma sayısı, T_i , i . çalışmadaki etki büyüklüğünün tahmini, θ_i , i . çalışmadaki gerçek etki büyüklüğü ve e_i , hata terimi olmak üzere;

$$T_i = \theta_i + e_i \quad (2.37.)$$

eşitliği ile ifade edilir. τ^2 , rastgele etki varyansı ve v_i sabit etki varyansı (T_i etki büyüklüğünün çalışma içi varyansı) olmak üzere i . çalışmanın etki büyüklüğünün varyansı,

$$\text{Var}(T_i) = v_i^* = v_i + \hat{\tau}^2 \quad (2.38.)$$

şeklinde ifade edilir. $\hat{\tau}^2, 0$ 'a eşit ise rastgele etkili modeli, sabit etkili modele döner. Bu eşitlikte $\hat{\tau}^2$ Eşitlik 2.39.'daki gibi ifade edilir.

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} \frac{Q-(k-1)}{c} & Q \geq k-1 \\ 0 & Q < k-1 \end{cases} \quad (2.39.)$$

Burada Q istatistiği, sabit etki için hesaplanan homojenlik istatistiği'dir ve Eşitlik 2.40. ile ifade edilir.

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2 \quad (2.40.)$$

\bar{T} , Eşitlik 2.41.'deki sabit etkili ağırlıklı ortalama etki büyüklüğüdür. Burada w_i , ağırlıklı sabit etki varyansının tersi olan $(1/v_i)$ 'dir. c sabit etki ağırlıkları olmak üzere Eşitlik 2.42.'deki gibi yazılır.

$$\bar{T}_i = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.41.)$$

$$c = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.42.)$$

Rastgele etkili ağırlıklı ortalama ise,

$$\bar{T}_i^* = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{T_i}{v_i^*}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{v_i^*}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* T_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (2.43.)$$

ile ifade edilir.

Rastgele etkili ağırlıklı ortalama varyansı ise,

$$\text{Var}(\bar{T}_i^*) = \sum_{i=1}^k \frac{1}{v_i + \hat{\tau}^2} = \sum_{i=1}^k w_i^* \quad (2.44.)$$

eşitliği yardımıyla bulunur. Etki büyüklükleri için rastgele etkili ağırlıklı ortalama ve varyans belirlendikten sonra homojenlik testi uygulanmalıdır. Varyans bileşeni τ^2 'nin sıfır olması yani çalışmalar arasında varyans olmaması rastgele etkili modelinde homojenliğe işaret etmektedir (28,40).

Meta analiz çalışmalarındaki varyans kaynakları ve uygun model tahmini için kullanılan istatistiksel yöntemler Tablo 2.4.'deki gibi özetlenmiştir (27). Tablo 2.4.'de de belirtildiği üzere sonuçların birleştirilmesinde farklı yöntemler bulunmaktadır.

Tablo 2.4. İstatistiksel modeller ve etki ölçüsüne göre meta analiz.

İstatistiksel modeller	Yöntemler	Etki Ölçütleri
Sabit Etki	Mantel Haenszel	Oran (En çok odds oranı, en az risk oranı)
Sabit Etki	Peto	Oran (Odds oranı)
Sabit Etki	Ters Varyans Ağırlıklı	Oran (Odds oranı, Risk oranı, Risk farkı)
Rasgele Etki	DerSimonian Laird	Oran (Odds oranı, Risk oranı, Risk farkı) Ortalama (Sürekli veri)

Her iki modeli karşılaştıracak olursak; Rastgele etkiler modeli, etki büyüklüğünde küçük örnekleme sahip çalışmalar da dahil olmak üzere klinik

çalışmaların ele alındığı meta analizlerde kullanılan bir yöntemdir. Bu model, çalışmalardaki heterojeniteyi yansıtmakta ve çalışma içindeki varyasyonu istatistiksel parametreler ile sunmaktadır. Sabit etkiler modelinde ise etki büyüklüğünde örneklem büyüklüğü geniş olan çalışmalara daha fazla ağırlık verilmekte ve sonuçlar üzerinde daha etkili olmaktadır ancak küçük örneklem büyüklüğü olan çalışmaların etkisi daha az kalmaktadır. Bu nedenle rastgele etkiler modelinde çalışmaların ağırlıkları daha dar, sabit etki modelinde ise daha geniştir (22).

2.5.6. Meta Analizde Heterojenlik

Meta analizde heterojenlik, dahil edilen bireysel çalışmalar arasındaki varyansı ifade etmektedir. İstatistiksel, klinik ve metodolojik olmak üzere üç ana başlık altında ele alınabilir. İstatistiksel heterojenlik, çalışmalardaki etki büyüklüklerindeki varyasyonla ilgilidir. Klinik heterojenlik, deneklerin özelliklerine, uygulanan müdahalelere ve çalışmada ölçülen sonuç değişkeninin çeşitliliğine dayanır. Metodolojik heterojenlik ise dahil edilen çalışmaların süresi, niteliği, istatistiksel yöntemler gibi metodolojik faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır (31,42).

Dahil edilen çalışmalar arasındaki varyansın artışı meta analizdeki heterojenliği, ortaya çıkarmaktadır. Bu varyans artışı iki nedene dayanabilir: Birincisi, bireysel çalışmalar arasında kullanılan yöntemlerin farklı olmasıdır. İkincisi ise, bireysel çalışmalarda araştırmacıların etki büyüklüğü değerlerini farklı belirlemeleridir. Heterojenlik testi, dahil edilen çalışmalar arasındaki varyans değeriyle direkt ilişkili olmamakla birlikte, heterojenlikle alakalı artan varyans değeriyle direkt ilişkilidir (43). Heterojenlik önemli ölçüde yüksek olduğunda rasgele etki modeli uygulanabilir (34).

Heterojenlik testi için yaygın olarak kullanılan yöntem, Cochran'ın Q istatistiğidir. Yaygın olarak kullanılan bu yöntem, dahil edilen çalışmalar arasında heterojenlik durumunu belirlemek için kullanılan en yaygın yaklaşımdır. Bu yaklaşım 1954'te Cochran tarafından önerilmiş olup, $(k-1)$ serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahip bir ki-kare heterojenlik testini belirtir ve Q istatistiği olarak tanınır (31). Testin sıfır hipotezi, "tüm çalışmaların etki büyüklükleri/çalışmalar arası varyanslar eşittir."

şeklinde. “En az bir etki büyüklüğü/bir varyans farklıdır.” şeklindeki kurulan hipoteze karşı test edilir (42).

Cochran Q istatistiği şu eşitlikle hesaplanır:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (Y_i - M)^2 \quad (2.45.)$$

$$w_i = \frac{1}{v_i} \quad (2.46.)$$

Burada; w_i , çalışma ağırlığı, Y_i , çalışmanın etki büyüklüğü, M , gözlenen etki büyüklüğünün ağırlıklı ortalaması olmak üzere aşağıdaki Eşitlik 2.47. ile bulunabilir.

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k w_i Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.47)$$

M gözlenen etki büyüklüğünün ağırlıklı ortalaması Eşitlik 2.45.’de yerine konulduğunda ve eşitlik düzenlendiğinde Cochran Q istatistiğinin son hali;

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.48.)$$

eşitliğindeki gibi yazılabilir. Çalışmaların ortalamaları arasındaki farklılığın karelerinin ağırlıklı toplamını ifade eder. Eşitlikten ulaşılan değer, $(k-1)$ serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahip istatistik değeri ile karşılaştırılarak test edilir (42,44).

Cochran Q test istatistiğinin gücü, meta analizine dahil edilen çalışma sayısından etkilendiğinden dolayı heterojenliğin test edilmesinde heterojenlik ölçütünden olan I^2 istatistiğinin de yorumlanması önerilmektedir. I^2 değeri örneklem büyüklüğü, meta analizine dahil edilen çalışma sayısı ve tedavi etkinlik değerleri arasındaki farktan etkilenmemektedir. Örneklem büyüklüğü (n) artması durumunda %95 güven aralığı da daralacağından tahmin gücü artmaktadır. Daha duyarlı sonuçlar için heterojenlik testi için her iki istatistikte hesaplanmalıdır (42). I^2 değeri, güven aralığının alt veya üst sınır değerlerinden biri “0”dan küçük ise bu değere 0 değeri atanır. Eğer güven aralığının alt sınırı 0’den büyük ise I^2 istatistiksel olarak anlamlıdır. I^2 değeri Cochran Q test istatistiğine dayandığı ve Cochran Q test istatistiğinin

örnekleme dağılımı daha iyi bilindiği için anlamlılık için Cochran Q test istatistiğine bakarak yorumlamak doğrudur. Sıfır hipotezi reddedildiğinde yani çalışmalar arasında heterojenlik olduğu kanıtlandığında, heterojenliğin ölçütü I^2 olmalıdır (42).

Aşağıda yer verilen Eşitlik 2.49.'da Q, χ^2 istatistiği, sd ise serbestlik derecesidir. I^2 , etki tahminlerindeki değişkenliğin örnekleme hatasından ziyade heterojenlikten kaynaklanan yüzdesini tanımlamaktadır.

$$I^2 = \left(\frac{Q - sd}{Q} \right) \times 100\% \quad (2.49.)$$

I^2 değerinin aynı bulunmaması çeşitli faktörlere bağlı olabileceğinden, I^2 değerinin bulunan nicel değeri ile yorumlanması yerine belirli aralık kriterlerine göre nitelendirilerek yorumlanması tercih edilir. Randomize çalışmaların meta analizinde I^2 değerinin belirli aralıklara göre nitelendirilmesi; %0-%40: önemsiz heterojenlik, %30-%60: orta heterojenlik, %50-%90: yüksek heterojenlik, %75-%100: oldukça heterojen şeklindedir (44,38).

2.5.7. Meta Analizde Etki Büyüklüğü

Etki büyüklüğü, iki değişken arasındaki ilişkiyi veya iki grup arasındaki farkı ölçmek için kullanılan bir kavramdır. Etki büyüklüğü farklı bilimlerde (alanlarda) farklı şekillerde de ifade edilebilmektedir. Örneğin, Tıp alanında ilgilenilen bir müdahalenin etkisini ölçmek için müdahale etkisi (tedavi etkisi) sıklıkla kullanılır. Bu tedavi etkisi (etki büyüklüğü) de odds oranları, risk oranları veya risk farklılıkları gibi ölçüler ile ifade edilmektedir. Sosyal bilimlerde yapılan araştırmalarda ise etki büyüklüğü kavramı, genellikle kullanılan standartlaştırılmış ortalama farkları, korelasyon gibi istatistiklerle ifade edilmektedir. Aslında etki büyüklüğünün ifade ettiği anlam, örneğin tıpta bir klinisyen veya hastanın bir tedavinin uygulayıp uygulanmaması konusunda karar vermesi gerektiğinde, tedavinin ölüm riskini %5, %10 veya %20 oranında azaltıp azaltmadığını bilmek istemesidir (44).

Sonuç olarak etki büyüklüğü, meta analize katılan her bir çalışmadan elde edilen etkinin büyüklüğünün diğer çalışmalarla karşılaştırılarak hepsinden tümel ortak bir etki büyüklüğü sonucuna ulaşmak için kullanılan ölçüyü ifade etmektedir. Etki

büyüklüğü, genellikle ortalamalara dayalı, korelasyonlara dayalı ve ikili (binary) verilere dayalı olmak üzere en az üç farklı şekilde araştırılmaktadır (31,45).

Ortalamalara dayalı etki büyüklüğünün hesaplanmasında, standartlaştırılmış ve standartlaştırılmamış ortalama farkı ve tepki oranları kullanılmaktadır. Standartlaştırılmamış ortalama farkı, çalışma sonuçlarının geçerli ve güvenilir bir ölçekle raporlanması ve meta analize dahil edilen çalışmalarda benzer ölçeklerin kullanıldığı durumlarda tercih edilen etki büyüklüğünü belirtmektedir (31).

Farklı ölçüm araçlarının kullanıldığı, farklı bireysel çalışmalarda standartlaştırılmış ortalamaların farkı incelenirken, standartlaştırılmamış ortalamaların birleştirilmesi daha güç olabilir. Böyle durumlarda, bireysel çalışma sonuçlarının karşılaştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (40).

Hedges, Gurevitch ve Curtis tarafından geliştirilen tepki oranları ise standartlaştırılmış ortalamalar arasındaki farka ilişkin etki büyüklüğünü ölçmek için kullanılan alternatif bir istatistik metodudur. Test edilen grubun sonuç değişkeni ortalamasının, kontrol grubu sonuç değişkeni ortalamasına bölünmesiyle bulunmaktadır. Her bir değer logaritması alınarak hesaplama yapılmaktadır (45).

Bir çalışmada iki farklı grup var ise ve bir olayın görülme ve görülme oranları verilmişse, ikili (binary) verilere dayalı etki büyüklüğü araştırma türüne, ifade edilmek istenen etkinin türüne (ilişki, risk, fark gibi) göre farklılık gösterebilir. Bunlar odds oranı (OR), göreceli risk (R), atfedilen risk (R_A) gibi risk ölçüleri olabileceği gibi çapraz tabloda kullanılan diğer ilişki ölçüleri de olabilir.

Etki büyüklüğü seçiminde dikkat edilmesi gereken birkaç önemli nokta bulunmaktadır. İlki, farklı çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerinin aynı şeyi ölçmeleri anlamında birbirleriyle karşılaştırılabilir olmasıdır. Yani etki büyüklüğü, örneklem büyüklüğü veya ortak değişkenlerin varlığı gibi çalışmadan çalışmaya değişebilecek faktörler ile ilişkili olmamalıdır. Bir diğer husus, etki büyüklüğü tahminlerinin, yayınlanmış araştırma raporlarındaki bilgilerden hesaplanabilir olması gerektiğidir. Son husus ise, etki büyüklüğünün temel istatistiksel özellikleri sağlaması

gerektiğidir (44). Bilindiği üzere, örneklem genişliği büyük olan çalışmalar etki büyüklüğüne ilişkin daha kesin tahminler verecektir.

2.5.8. Meta Analizde Duyarlılık

Meta analizine alınacak olan birincil çalışmalara ilişkin sonuçların (verilerin) dağılımı, aşırı değer sorununu içerip içermemesi gibi incelemelerin yapılması öncelikle tanımlayıcı bir analiz bakış açısı sağlayacaktır. Çalışma sayısı az olduğu durumda meta analizi yapacak araştırmacının tanımlayıcı analizlerin çeşitliliğini sınırlandırmak zorunda kalabilir. Yapılacak olan tanımlayıcı değerlendirme ile hangi çalışma/çalışmaların ortak etki büyüklüğü üzerinde etkili olup/olmayacağı gibi bir karara araç oluşturacaktır. Örneğin, tüm çalışmalara ilişkin etki büyüklüklerinin (birincil çalışma sonuçlarının/istatistiklerinin) dağılımının kutu-çizgi grafiği ile incelenmesi sonucunda çalışmalar arasında çarpık bir yapının görülmesi ile ortak etki büyüklüğünün var olandan farklı bulunması gibi bir soruna neden olabileceği düşüncesini geliştirebilir. Aşırı büyük/küçük etki büyüklüklerine sahip olan çalışmaların belirlenmesi ortak etki büyüklüğünün yanlı tahminine neden olabilecek sorunlardan birisidir. Tanımlayıcı bu değerlendirmelerin önsel olan bu yorumlarının istatistiksel olarak daha sağlam bir şekilde yapılması gerekir. Bunu yapabilmeyen yollarından birisi tüm çalışmaların birlikte değerlendirilerek meta analizi ile ortak etkinin bulunması ve devamında tanımlayıcı önsel değerlendirmesinde öngörülen etki büyüklüğü üzerinde etkili olduğu düşünülen çalışmanın analizden çıkarılarak, diğer çalışmalar üzerinden meta analizinin tekrar yapılması ve elde edilen her iki meta analizi sonucu arasındaki farklılığın değerlendirilmesidir. Bu işlem aslında elde edilen ortak etki büyüklüğünün hangi çalışmaya duyarlı olduğunun bir göstergesi olacaktır. Kısacası, ortak etki büyüklüğünün hangi çalışmalara daha duyarlı sonuç verdiği çalışmalardan birinin analizden çıkarılması ve kalanların birleştirilmiş etkisiyle sonuçların karşılaştırılmasının yapıldığı bir analiz tekniği olan duyarlılık analizinin yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, duyarlılık analizi, meta analiz yöntemine göre sonuçların analiz yöntemine veya verilerdeki değişikliklere ne kadar duyarlı olduğunu araştırmaya yönelik sistematik yaklaşım olarak adlandırılmaktadır (25). Ek olarak meta analizi

yapan bir araştırmacı sabit ve rasgele etki modellerini tahmin edip iki modelin sonuçlarını birlikte değerlendirmelidir (25).

2.6. Nadir Olayların Meta Analizi

Nadir bir olay, olayın gerçekleşme olasılığının çok dūřuk olduğu ve deneme boyutları veya gözlem sūreleri kūuk olmamasına rağmen, genellikle çok az sayıda olayın gözlemlendiği veya hiç gözlemlenmediği durumu ifade eder (46). Nadir olay, bir olayın gözlenme olasılığının oldukça dūřuk olduğu 0,05 gibi bir olasılık ya da daha az olasılıkta ortaya çıkmasıdır (47). Dolayısıyla meta analizi çalışmasına dahil edilen çalışmalarda her iki göze için maksimum olay oranının 0,05 olması, nadir olaylarda meta analizi olarak ifade edilmektedir (47).

Alan yazında nadir olay tanımı farklılık göstermektedir. Örneęin, ilgilenilen olayın meydana gelmesi olasılığı %5'ten az veya %10'un altında ise nadir olay olarak kabul edilir (48). Farklı kaynaklarda ise, %1'den az olması nadir bir olay olması için yeterlidir (3). Belirli bir durumun gerçekleşmeme sayısı, gerçekleşme sayısından önemli ölçüde fazlaysa, bu durum nadir olay olarak adlandırılır. Tıp gibi gözlemsel veriye dayalı alanlarda nadir olay oranı farklılık gösterebilmektedir. Olayın gerçekleşme olasılığının genellikle 0,05 veya daha az olduğu durumlar nadir olarak kabul edilir (49,50). Nadir olaylar, çok dūřuk veya aşırı dūřuk sıklıklarda meydana gelen olayları ifade eder (51). Sonuç olarak nadir bir olayı neyin oluşturduğuna dair genel kabul grmūř tanım bulunmamaktadır (3).

Nadir olayların meta analizi söz konusu olduğunda, çalışmaları birleştirmek için farklı yöntemlerin kullanıldığı kapsamlı bir duyarlılık analizi ve çeşitli sūreklilik dūzeltmelerinin değerlendirilmesi gereklidir (52).

Olumsuz olaylar genellikle nadir olduğu için standart yöntemler etkili sonuçlar verme eğiliminde olmayabilir ve bireysel çalışmalardan elde edilen etki tahminleri genellikle tutarsız ve bazen de tanımsız olabilir. Bu nedenle, her bir çalışma için ayrı ayrı elde edilen etki tahminlerini birleştirmek için yaygın olarak yukarıda da bahsedilen sabit veya rasgele etki modelleri kullanılır (53).

Nadir olayların meta analizi için sabit etki modeli, aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı daha uygundur.

- Sabit etki modeli kullanımı, gücü artırmada rastgele etki modeline göre daha etkili olabilir.
- Nadir olayların çoğu güvenlik sonuçlarıyla ilgili olduğundan, rastgele etki modeli artan olumsuz olay riskini gizleyebilecek bir sonuç üretebilir.
- Bazı yöntemler, özellikle homojen varsayıma dayananlar, sıfır gözeli olaylarla başa çıkmak için kullanılan Mantele Haenszel ve Peto gibi yöntemler sabit etki modelinin kullanılmasını gerektirir.
- Rastgele etki modeli, sabit etki modeliyle tahmin edilen ana sonuçlara ek olarak duyarlılık analizi olarak kullanılabilir.

Sabit veya rastgele etki modellerinden hangisinin kullanıldığı ve nadir olayların meta analizi için çoklu karşılaştırma testlerinin gerekliliği vurgulanmalıdır (47).

Nadir olaylar birçok alanda karşımıza çıkabilir. Örneğin, savaşlar, darbeler, salgın hastalıklar ve ilaçların veya tedavilerin yan etkileri nadir rastlanan olaylara örnek olarak gösterilebilir (50).

Klinik çalışmalardan elde edilen nadir olay verileri genellikle 2x2 tablolar halinde düzenlenir ve bu tablolar beklenmeyen durumları ifade etmektedir. Bu veriler ayrık, seyrek ve çoğu zaman hiç olumsuz olay gözlemlenmeyen sıfır olayları içermektedir. (51).

Sağlık profesyonelleri, karar vericiler/politika yapıcılar, sağlık endüstrisi ve toplum nezdinde nadir hastalıklar konusunda farkındalık oluşturmak amacıyla 100'den fazla ülkede anılan Nadir Hastalıklar Günü, Avrupa Nadir Hastalıklar Birliği (EURORDIS) tarafından 2008 yılından bu yana her yıl şubat ayının son günü kutlanmaktadır. Primer İmmün Yetersizlikleri gibi nadir hastalıkların görülme sıklığı Avrupa Birliği'nde 2.000 kişide 1'den daha az olduğu raporlanırken, Amerika Birleşik

Devletleri'nde en fazla 200.000 ve Japonya'da en fazla 50.000 kişide görüldüğü belirtilmektedir. Genel kanı "nadir hastalık" tanımını prevalans esasına dayandırma yönünde olsa da dünyanın çeşitli bölgelerinde açık tanımı farklılık göstermektedir (54,55).

Sağlık alanında rastlanılan nadir olaylara örnek verilecek olursa;

Pulmoner Arteryel Hipertansiyon; akciğerlerdeki kan damarlarını ve kalbin sağ tarafındaki odacıkları etkileyen yüksek tansiyon türü bir nadir hastalıktır. Milyonda 15-50 kişide görüldüğü bildirilmektedir (56).

Nadir görülen bir otoimmün hastalık kolu olan Behçet Sendromu, yetişkin nüfusta görülme sıklığı Japonya'da her 10.000 kişide 1, Kuzey Avrupa'da 300.000 kişide 1, ülkemizde ise 1.000 kişide 1-3 kişi civarındadır (57).

X genine bağlı adrenolökodistrofi proteininin eksikliğinden kaynaklanan Adrenolökodistrofi, 25.000'de 1 görülen hastalıktır.

Konjenital Adrenal Hiperplazi hastalığı böbrek üstü bezlerinden salgılanan kortizol ve aldosteron gibi hormonların yapımının etkilendiği nadir bir hastalıktır. Görülme sıklığı 14.000'de 1'dir.

Tüberoskleroz kompleksi, beyin, böbrekler, kalp, gözler, akciğerler gibi hayati organlarda ve deride iyi huylu tümörlerin oluşmasına neden olan lezyonlar ve nöbetlerle seyreden 6.000'de 1 görülen genetik bir hastalıktır (58).

Aşılama, enfeksiyon hastalıklarından korumanın yanı sıra, bu hastalıkların neden olduğu sakatlıklar veya ölümleri azaltmada da önemli etkiye sahiptir. Aşı sonrası nadir görülen şiddetli yan etkiler ise;

- Bir milyon aşı dozunda; 100-1.000 vakada görülen BCG aşısı sonrası lenf bezlerinin enfeksiyonu, 1-700 vakada görülen BCG aşısına bağlı kemik enfeksiyonu ve 2 vakada görülen aşı içindeki bakterinin oluşturduğu yaygın enfeksiyon,

- Bir milyon aşı dozunda; 0-4.800 vakada görülen difteri-boğmaca-tetanoz aşısı sonrası bebeklerde uzun süreli ağlama atağı, 0-290 vakada görülen ateşli havale, 0-470 vakada görülen solukluk, çevresel uyaranlara cevap vermeme, kaslarda gevşeklik şeklinde görülen hipotonik hiporesponsif atak,
- Bir milyon aşı dozunda 33 vakada görülen kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısından sonra genellikle iyi seyirli ve kendiliğinden düzelen kanamayı durduran kan hücrelerinde azalma (trombositopeni) görünümü,
- 700.000 - 3.400.000 aşı dozunda bir vakada görülen ağızdan yapılan çocuk felci aşısından sonra aşıda bulunan virüsle paralitik polio hastalığı,
- Bir milyon aşı dozunda 0-1 vakada görülebilen alerjik şok tablosu olan anafilaksi, aşı içeriklerinden birine karşı ağır alerjisi olan kişilerde çok nadir görülen bir hastalıktır (59).

2.7. Düzeltme Yöntemi

Verilerdeki bazı sapmaları ya da hataları düzeltmek amacıyla kullanılan bir tekniktir. Bu yöntem, ölçülen veya gözlemlenen bir değişkenin gerçek değerine daha yakın bir tahmin elde etmek için kullanıldığı gibi ölçüm hatalarını düzeltmek, örnekleme yanlılıklarını gidermek veya dışsal etkenleri kontrol etmek gibi çeşitli amaçlarla da uygulanabilir.

2.7.1. Süreklilik Düzeltmesi (Continuity Correction)

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen yan etkiler veya epidemiyolojik çalışmalardaki nadir hastalıklar için risk faktörlerinin meta analizi, genellikle nadir olay oranlarına sahip verilerin sentezini gerektirir. Bir çalışmanın bir veya her iki kolunda sıfır olay meydana geldiğinde, bu tür verilerin birleştirilmesi sorunlu olabilir ve süreklilik düzeltmeleri genellikle gerekebilir. Bu durumlar sonuçları ve çıkarımları etkileyebilir (1).

Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçların birleştirilmesi için meta analizin kullanılması tıbbi araştırmalarda da çoğunlukla kullanılmaktadır. İkili sonuçları (örn.

olay var veya olay yok) olan çalışmalar birleştirildiğinde, birleştirilmiş bir çalışma etki ölçüsü elde etmek için hem klasik hem de Bayes olmak üzere birçok tahmin yöntemi mevcuttur. Bazı durumlarda ilgilenilen sonuç çok nadir veya bazen çok yaygın olabilir. Örneğin, bir ilaç etkilerini değerlendiren RKÇ'lerin meta analizinde, olumsuz yan etkiler nadir olabilir ancak ciddi ve dolayısıyla önemli olabilir (1).

İki grup arasında ikili bir sonucu karşılaştıran bir çalışmada gözlemlenen sayıların 2×2 tablosuna eklenen süreklilik düzeltmeleri Tablo 2.5. ve 2.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Süreklilik düzeltmesinden önce yapılan sınıflandırma.

Gruplar	Olay +	Olay -	Toplam
Tedavi	a	b	a+b
Kontrol	c	d	c+d
Toplam	a+c	b+d	n

$$\hat{\Omega} = \frac{ad}{bc} \quad \text{var} \left(\ln(\hat{\Omega}) \right) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \quad (2.50.)$$

Tablo 2.6. Süreklilik düzeltmesinden sonra yapılan sınıflandırma.

Gruplar	Olay +	Olay -	Toplam
Tedavi	a+k	b+k	a+b+2k
Kontrol	c+k	d+k	c+d+2k
Toplam	a+c+2k	b+d+2k	n+4k

$$\hat{\Omega} = \frac{(a+k)(d+k)}{(b+k)(c+k)} \quad \text{var} \left(\ln(\hat{\Omega}) \right) = \frac{1}{(a+k)} + \frac{1}{(b+k)} + \frac{1}{(c+k)} + \frac{1}{(d+k)} \quad (2.51.)$$

Tablolarda bir çalışmanın herhangi bir kolunda veya her iki kolunda sıfır olay meydana geldiğinde, log odds oranı ve log risk oranı (varyansları gibi) belirsiz hale gelir ve bu durum birçok analiz yönteminde sorunlara neden olur. Bu tür sorunların üstesinden gelmek için her iki kolda da sıfır olay bulunan çalışmalar için 2×2 tablonun her gözesine genellikle k süreklilik düzeltme faktörü eklenir.

Sıfır gözeli çalışmalar için süreklilik düzeltmesinin kullanılması, log odds oranının veya log risk oranının tahmin edilmesine ve dolayısıyla standart meta analiz yöntemleri yoluyla sentez yapılmasına olanak sağlamaktadır. Tablo 2.5. ve 2.6, süreklilik düzeltmesi kullanımının odds oranı ve log ölçeğindeki varyansı üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (1).

Her iki tedavi kolunda da hiçbir olayın meydana gelmediği, toplam sıfır olay çalışmalarında süreklilik düzeltmesinin uygulanıp uygulanmayacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı uzmanlar, bu tür çalışmaların analizden çıkarılması ve süreklilik düzeltmesinin kullanılmaması gerektiğini savunurken, diğerleri sıfır toplam olay çalışmalarını hariç tutmanın mevcut bilgilerin de göz ardı edilmesi anlamına geleceğini öne sürmektedir (1,52,60).

Süreklilik için düzeltme terimini ilk kez 1934 yılında Yates kullanmıştır (61). Süreklilik düzeltmesi olarak 0,5'in kullanılmasının temeli, kesikli bir dağılımın sürekli bir dağılıma yaklaştırılmasıdır. Standart 2×2 tablolarda, $k = 0,5$ kullanımıyla hatanın ortalama yaklaşımını sıfıra eşitlediği öne sürülmüştür (1). Süreklilik düzeltmeleri, sıfır olay denemelerini hesaplamaya dahil etmek için kullanılmaktadır (62).

Meta analizde bir veya her iki kolda sıfır olay içeren çalışmaların oranı düşükse, genellikle k seçiminin sonuçlar üzerinde çok az etkisi olur. Ancak olay verileri çalışmaların çoğunluğu için nadir ise süreklilik düzeltme faktörleri analiz sonuçları üzerinde istenmeyen bir etki yaratabilir (1).

Sıfır gözeye ilişkili karmaşıklığı atlamanın temel bir yolu, Tablo 2.5.'deki tüm gözeler (yani, a , b , c ve d 'ye) 0,5 değeri eklemektir. Ancak bu yöntemin kötü performans gösterdiği, yani özellikle gruplar dengesiz olduğunda aşırı derecede yanlış sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (63). Bu istenmeyen etkiler sabit olmayan düzeltmeler kullanılarak azaltılmaya çalışılmıştır. Bunun için, süreklilik düzeltmesi, her çalışmanın her tedavi kolu için farklıdır ve tedavi kolunun boyutuyla ters orantılıdır. Bu düzeltmeyi verilere uyguladıktan sonra, meta analiz için Mantel Haenszel gibi standart yaklaşımlar kullanılabilir. Sabit olmayan bir süreklilik düzeltmesinin olağan 0,5'e tercih edildiğini gösteren çalışmalar olsa da süreklilik düzeltmelerinin kullanımı eleştirilmiş ve keyfi olan bu düzeltmenin (0,5 veya başka bir sayı) meta analizin sonuçlarını etkileyebileceğine işaret edilmiştir (3,62,63).

Sonucun nadir olduğu durumlarda meta analiz kullanarak ikili sonuç verilerini birleştirmeye yönelik çok sayıda yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında odds oranı (OR) ölçeğinde birleştirme için Mantel Haenszel, Peto, Ters Varyans gibi etki modelleri bulunmaktadır.

Daha basit şekilde söz edilirse, süreklilik düzeltmeleri, istatistiklerde kesikli olasılık dağılımının (örneğin Binom, Poisson) sürekli bir dağılıma daha iyi uyum sağlaması için yapılan düzeltmelerdir. Kesikli dağılımlar, genellikle belirli, sayılabilir sonuçlarla ilgilenirken sürekli dağılımlar ise sürekli bir aralıktaki olasılıkları tanımlarlar. Kesikli verileri analiz ederken yani sayımlar veya frekanslar gibi veriler söz konusu olduğunda, genellikle sürekli bir dağılımı varsaymak ve buna göre istatistiksel çıkarımlar yapmak gerekir. Ancak bu varsayım, özellikle küçük örneklem veya aşırı değerlerle uğraşırken yanlış hesaplamalara neden olabilir. Süreklilik düzeltmeleri, bu tür sorunları gidermek için bir düzeltme faktörü sunar ve böylece kesikli dağılımların sürekli dağılımlara daha iyi yaklaşmasını sağlayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Örneğin, bir binom dağılımında belirli bir sayıda başarı gözlemlenme olasılığı hesaplandığında, bu sayıya 0,5 ekleyerek veya çıkararak bir ayarlama yapılabilir. Daha sonra bu düzeltilmiş değer, karşılık gelen sürekli dağılım formülünde kullanılır. Bu ayarlama sonucunda kesikli bir dağılımın sürekli bir dağılımla doğrudan değiştirilmesinden kaynaklanan hataları azaltarak yaklaşımın daha doğru olmasına yardımcı olur. Bu sebeple, istatistiksel analizlerde daha kesin sonuçlar elde etmek için kullanılan önemli bir tekniktir.

Süreklilik düzeltme faktörünün ne zaman ekleneceği veya çıkarılacağını anlamak için aşağıdaki Tablo 2.7.'den yararlanılabilir.

Tablo 2.7. Süreklilik düzeltmesinde yapılan sınıflandırma.

X'in olma olasılığı	Kesikli	Sürekli
Tam olarak "a"	$P(X=a)$	$P(a-0,5 < X < a+0,5)$
En fazla "a" ($\leq a$)	$P(X \leq a)$	$P(X \leq a+0,5)$
"a"dan küçük ($< a$)	$P(X < a)$	$P(X < a-0,5)$
En az "a" ($\geq a$)	$P(X \geq a)$	$P(X \geq a-0,5)$
"a"dan fazla ($> a$)	$P(X > a)$	$P(X > a+0,5)$

Merkezi Limit Teoremine göre süreklilik düzeltmesi yalnızca şu durumlarda uygulanmalıdır. $n \cdot p$ (beklenen başarı sayısı) veya $n \cdot (1-p)$ (beklenen problem sayısı) 5'e eşit veya daha büyüktür. Bu değerlerin her ikisinin de en az 5 olması örneklem büyüklüğü (n) için yeterlidir.

Bu teoreme göre, örneklem büyüklüğü “yeterince büyük” ise bir dağılımın ortalaması yaklaşık olarak normal olur. Örneğin binom dağılımı için $n \times p$ ve $n \times q$ değerlerinin her ikisi de en az 5 olduğu sürece normal dağılıma sahiptir (64).

Başka bir ifadeyle süreklilik düzeltme faktörü, normal dağılımın sürekliliği ve binom dağılımının kesikli olması arasındaki farkı ifade eder. Normal dağılım binom dağılımına yaklaştırmak isteniyorsa süreklilik düzeltme faktörü kullanılması gerekir. Bu faktör, kesikli ve sürekli dağılımlar arasındaki dönüşümde yapılan bir ayarlamadır ve bu sayede daha doğru sonuçlar elde edilir (64).

Deneme sayısının (n) 50 ve başarı olasılığının (p) 0,30 olduğu varsayılan bir örnek için süreklilik düzeltmesi hesaplanacak olduğunda, normal dağılım kullanılarak binom dağılımına yaklaştığı varsayılır. Süreklilik düzeltmesi kullanarak en fazla 15 başarı (k) elde etme olasılığı hesaplanmak istendiğinde ise, öncelikle bakılması gereken örneklem büyüklüğünün yeterince büyük olup olmadığı sorusunu cevaplamak olduğu için binom dağılımının beklenen değeri (μ) ve standart sapması (σ) hesaplanır.

$\mu = 50 \times 0,30 = 15$ ve $\sigma = 50 \times (1 - 0,30) = 35$ sonuçların her ikisi de 5'ten büyük olduğu için süreklilik düzeltme faktörü kullanılabilir. Süreklilik düzeltmesi kullanarak en fazla 15 başarı elde etme olasılığını hesaplamak için 15,5 değeri dikkate alınır. Bu düzeltme, kesikli binom dağılımını sürekli normal dağılıma daha iyi yaklaştırır.

Değişkenlerin standartlaştırılması için kullanılan birçok yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar sıralanacak olursa; dağılım aralığını 1 yaparak standartlaştırma, dağılım aralığı (-1,+1) yaparak standartlaştırma, dağılım aralığını (0,+1) yaparak standartlaştırma, en yüksek değer 1 olacak şekilde standartlaştırma, aritmetik ortalamayı 1 yaparak standartlaştırma, standart sapmayı 1 yapacak şekilde standartlaştırma, ortalamayı 50 standart sapmayı 10 yaparak standartlaştırma (T standartlaştırması) ve en sık kullanılan yöntem olan Z standartlaştırılması'dır. Z standartlaştırması, orijinal verilerin ortalamasını 0 ve standart sapmasını 1 olan bir ölçek üzerine dönüştürmektedir. Bu yeni ölçekteki değerlere genellikle z değerleri veya standart değerler denir. Ortalama değeri 0 olduğundan, herhangi bir puanın ortalama değerinin altında veya üstünde olduğu söylenmektedir. Standart sapma değeri ise 1 olduğu için standart değerinin herhangi bir değişkenin ortalamadan kaç standart

sapma uzaklıkta olduğunu ifade etmektedir. Yani skorları ortak bir ölçekte standartlaştırmanın bir yoludur (65) ve Z skoru, bir değer, ortalamadan standart sapmalar cinsinden ölçülen bir değer grubunun ortalaması ile ilişkisini tanımlayan istatistiksel bir ölçümdür.

Z puanlarının hesaplanması, süreklilik düzeltmesi ile birleştiğinde, olasılıkların daha kesin bir şekilde tahmin edilmesine yol açar. Bu özellikle tıbbi araştırmalar, kalite kontrol süreçleri ve risk değerlendirme modelleri gibi kesin olasılık tahminlerinin hayati önem taşıdığı durumlarda büyük bir önem arz eder. Bu yöntemler, doğru kararlar almak için güvenilir verilere dayanan sağlam bir temel oluşturur.

Z skoru, aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$Z = \frac{(X-\mu)}{\sigma} \quad (2.52.)$$

Söz konusu örnekte Z skorunun bulunabilmesi için ortalama $n \cdot p = 50 \cdot 0,30 = 15$; Standart sapma ise $\sqrt{n \cdot p \cdot (1 - p)} = \sqrt{50 \cdot 0,30 \cdot (1 - 0,30)} = 3,24$ olacaktır.

"En fazla 15 başarı" elde etme olasılığı ile ilgilenildiği için $P(X \leq 15)$ anlamına gelmektedir. Tablo 2.7.'de belirtildiği gibi X'in düzeltilmiş değeri için +0,5 değeri eklenmesi ve $P(X \leq 15,5)$ olasılığı bulunması gerekmektedir. Z skoru eşitliğinden yararlanıldığında Z skoru yaklaşık olarak 0,154 olarak bulunur ve bu Z skoruna karşılık gelen olasılık ise yaklaşık 0,561'dir. Demek oluyor ki, süreklilik düzeltmesi ile 15 başarının gözlemlenme şansının %56,1 olduğu anlamına gelmektedir (66).

Sonuç olarak, her bir gözeeye farklı sabitler eklemek, çıkarılan sonuçlar üzerinde farklı etkilere sahip olacaktır. Özellikle nadir olay verileri olduğunda gözlemlere çok küçük sabitler (örneğin 10^{-8} gibi) eklenmesi önerilmektedir. Çeşitli büyüklüklerdeki sabitlerin (örneğin 10^{-8} , 10^{-4} , 0.01, 0.1) kullanımının etkisini ölçmek için bir duyarlılık analizi de önerilmiştir (67). Süreklilik düzeltme faktörleri varyans tahminlerini etkiler dolayısıyla etki büyüklüğü tahminine ve her bir çalışmaya verilen ağırlığı etkilediği de bilinmelidir (1).

2.8. Nadir Olayların Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

2.8.1. Mantel Haenszel Yöntemi

Bir çalışma kolunda sıfır olay gözlemlendiğinde, süreklilik düzeltmeli Mantel Haenszel yöntemi (MH), özellikle tedavi kolları dengesiz olduğunda nadir olayların meta analizi için en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir (52,68).

Nadir olayların meta analizinde Mantel Haenszel yönteminin bir sınırlaması, bir çalışmanın bir veya her iki kolunda sıfır olay görüldüğünde, log OR'nin tanımsız hale gelmesi ve bu çalışmaların hariç tutulması gerektiğidir. Bu sorunun üstesinden gelmek için, genellikle 0,5 gibi bir değerle süreklilik düzeltilmesi yapılır (52,69).

Mantel Haenszel yönteminin, tedavi gruplarının göreceli büyüklüğü ve uygulanan süreklilik düzeltilmesinden bağımsız olarak, olay oranları düşük olduğunda alternatif meta analiz yöntemlerinden daha iyi performans gösterdiği çalışmalar da mevcuttur (1).

Standart metodolojilerin bulunduğu, örneğin yaş veya cinsiyete göre hesaplanmış ölüm veya hastalık görülme sıklıklarının karşılaştırılması gibi, problemler için de Mantel Haenszel yönteminin uygulanması önerilmektedir. Ancak, ölüm veya takip sürecinde meydana gelen ölümler ya da çalışmanın düzenlenme şekli nedeniyle ardışık aralıklar arasında örneklem büyüklüğü azalabilir. Bu durumda, Mantel Haenszel yönteminin, her çalışma aralığından kaynaklanan 2x2'lik beklenmedik durum tablolarını karşılaştırmak için uygun bir yöntem olabileceği öne sürülmektedir (70).

Mantel Haenszel yönteminde, yaş, ırk, cinsiyet ve meslek gibi belirlenmiş değişken kümesi için 2x2'lik bir olasılık tablosu oluşmaktadır. Kişiler, hastalıklı veya hastaliksız ve kadın veya erkek olarak sınıflandırılır. Mantel Haenszel, bu tür 2x2'lik tabloların her birinde, kadın değişkeni için pozitif olan hastalıklı kişilerin sayısının bekleneni ve varyansını marjinal toplamlara bağlı olarak hesaplamaktadır. Gözlemlenen ve beklenen sayıların toplamı, tüm 2x2 tabloları üzerinden yapılır ve ki-

kare değeri, kümülatif tutarsızlığın karesinin, süreklilik için düzeltilerek koşullu varyansların toplamına bölünmesiyle hesaplanır (70).

Sonuç olarak bir çalışmadaki çeşitli karşılaştırmaların her birinin 2x2 beklenmedik durum tablosu formuna girdiği dikkate alırsa Mantel Haenszel yöntemi uygulanabilir. Bu tür tabloların her biri için beklentiler ve koşullu varyanslar belirlenebilir ve bir özet ki-kare hesaplanabilir.

Bu ölçü ilk olarak Mantel Haenszel (71) tarafından tabakalı vaka-kontrol çalışmaları için odds oranlarının birleştirilmesinde kullanılmıştır. Meta analizde, her çalışma ayrı bir tabaka oluşturacak şekilde ayarlanmıştır. Ortak odds oranının birleştirilmiş tahmini Eşitlik 2.53. yardımıyla hesaplanır.

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^s a_i d_i / n_i}{\sum_{i=1}^s b_i c_i / n_i} \quad (2.53.)$$

Burada a,b,c,d ve n, Tablo 2.5. ve 2.6.'da tek bir çalışma için tanımlanmaktadır ve i alt simgesi birleştirilecek s çalışmadan i'ncisini göstermektedir. Robins ve diğerleri (72) tarafından önerilen Mantel Haenszel tahmininin log'unun varyansına ilişkin yaygın olarak kullanılan bir tahmin aşağıdaki formülle verilmektedir.

$$\text{Var} \left(\log(\widehat{OR}_{MH}) \right) = \frac{\sum_{i=1}^s P_i R_i}{2(\sum_{i=1}^s R_i)^2} + \frac{\sum_{i=1}^s (P_i S_i + Q_i R_i)}{2(\sum_{i=1}^s R_i)(\sum_{i=1}^s S_i)} + \frac{\sum_{i=1}^s Q_i S_i}{2(\sum_{i=1}^s S_i)^2} \quad (2.54.)$$

Burada $P_i = (a + d_i)/n_i$, $Q_i = (b_i + c_i)/n_i$; $R_i = a_i d_i / n_i$ ve $S_i = b_i c_i / n_i$ eşitlikleri ile bulunabilir.

(1- α) güven düzeyinde güven aralığı ise Eşitlik 2.55. ile aşağıda gösterilmiştir.

$$\exp \left((\ln(\widehat{OR}_{MH}) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\log(\widehat{OR}_{MH}))}) \right) \quad (2.55.)$$

Ters varyans ağırlıklı yöntemin aksine, Mantel Haenszel birleştirilmiş tahmini sıfır gözeli bazı çalışmaları tolere edebilir, ancak süreklilik düzeltmeleri hala yaygın olarak eklenmektedir. Orta büyüklükteki çalışma örneklerinde, bu yöntemin diğer

tahmin yöntemlerine kıyasla daha etkili olduğu öne sürülmüştür (1,28,73). Ancak, nadir olay verileri durumunda bu tahmin yöntemi tutarlı sonuçlar vermemektedir (73).

2.8.2. Peto Yöntemi

Bu yöntem ilk olarak Yusuf ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (74). Peto yöntemi, nadir olaylar ortamında OR'yi tahmin etmek için bir çözüm yolu olarak kullanılır (75). Peto tahmini, kesin olasılık kuramı kullanılarak elde edilir ve genel $\log(OR)$ tahminine karşılık gelir (75). Peto, birleştirilmiş log odds oranının tahminini aşağıdaki eşitlikteki gibi yazılabilir.

$$\widehat{\log(OR)}_{\text{Peto}} = \frac{\sum_{i=1}^s (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^s V_i} \quad (2.56.)$$

$O_i = a_i$, i çalışması için tedavi grubunda gözlenen olay sayısı, $E_i = (a_i + b_i)(a_i + c_i)/n_i$ ise, i çalışması için tedavi grubunda, tedavi farklılığının olmadığı sıfır hipotezi altında beklenen olay sayısı, $V_i = (a_i + b_i)(a_i + c_i)(c_i + d_i)(b_i + d_i)/n_i^2(n_i - 1)$ O_i 'nin sıfır hipotezi altında hipergeometrik varyansdır. Bu tahminin varyansı ise Eşitlik 2.57. ile verilmiştir.

$$\text{Var}(\widehat{\log(OR)}_{\text{Peto}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^s V_i} \quad (2.57.)$$

$\%(1-\alpha)$ güven aralığı ise Eşitlik 2.58. ile hesaplanmaktadır (28).

$$\exp\left(\frac{\sum_{i=1}^s (O_i - E_i) \pm Z_{\alpha} \sqrt{\sum_{i=1}^s V_i}}{\sum_{i=1}^s V_i}\right) \quad (2.58.)$$

Her iki çalışma grubunda olay olmayan çalışmalarda O_i , E_i ve V_i sıfır olmaktadır. Bu nedenle, bu durumlar birleştirilmiş odds oranının nokta tahminine veya varyansına katkıda bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bir çalışmada bir kolda sıfır olay olduğunda, birleştirilmiş odds oranı süreklilik düzeltmeleri kullanılmadan da hesaplanabilir. Peto yöntemi, dengesiz tasarımlarda ve odds oranının birden önemli ölçüde farklı olduğu durumlarda kötü performans göstermektedir (52, 76). Fakat Peto yönteminin, tipik olarak Randomize kontrollü deney tasarımlarında gözlemlenen daha

az aşırı grup dengesizliklerine sahip simüle edilmiş nadir olay verilerine uygulandığında en az yanlı ve en güçlü sonuçları sağladığı da gösterilmiştir (4).

Sabit etkili yöntemlerden olan Peto yöntemi sadece odds oranlarını birleştirebilirken, diğer sabit etkili yöntemlerden Mantel Haenszel, ters varyans ve rastgele etkili yöntem olan DerSimonian ve Laird ters varyans yöntemi odds oranlarını, risk oranlarını veya risk farklarını birleştirebilmektedir (17).

Peto yöntemi, tedavi grubunda sıfır olaya sahip denemelerin sayısı kontrol grubundaki bu tür denemelerin sayısından fazla olduğunda tedavi etkilerini olduğundan fazla tahmin eder (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasının uygulama aşamasında öncelikle gerçek veri seti üzerinde ve devamında veri seti bulgularına dayanarak geliştirilmiş senaryolar temelinde bir simülasyon çalışması yapılmıştır. Simülasyon bulguları 4. Bölüm'de verilmiştir.

3.1. Gerçek Veri Seti Uygulaması

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan Rosiglitazone ilaç tedavi yönteminin miyokard enfarktüsü (MI) geçirme üzerine Nissen ve Wolski tarafından klinik soruların cevaplanması için yapılan çalışmada toplam 35.531 hastayı içeren 56 çalışmayı kapsayan bir meta analiz yapılmıştır. Çalışmanın bu tez açısından önemi ve kullanım nedeni Tablo 3.1.'de de görüldüğü gibi sıfır gözelerinin olması ve ilgili olayın ortaya çıkma olasılığının oldukça düşük olması yani nadir olay tanımına uymasındır. Çalışmada tek ve çift gözelerde sıfır olan çalışmalar bulunmaktadır. Tablonun tamamı (Bkz. EK-3) çalışma veri setinde de gösterildiği gibi 26 adet tek sıfırlı, 15 adet çift sıfırlı ve 15 adet de sıfırsız göze sahip toplam 56 çalışmayı içermektedir (46).

Tablo 3.1.'de yukarıda söz edilen 56 çalışmayı kapsayan meta analiz çalışma verisinin bir kısmı verilmiştir. Tablo 3.1.'de yer alan üç çalışma (1, 2 ve 4. çalışmalar) ayrıntılı olarak hesaplama şeklinde incelenmiştir.

Tablo 3.1. Gerçek veri setinden (k=56) alınan 20 çalışmaya ilişkin veriler.

No	Çalışma	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu	
		n	MI	n	MI
1*	49653/011	176	0	357	2
2*	49653/020	207	1	391	2
3	49653/024	185	1	774	1
4*	49653/093	109	1	213	0
5	49653/094	116	0	232	1
6	100684	47	1	43	0
7	49653/143	124	0	121	1
8	49653/211	114	2	110	5
9	49653/284	384	0	382	1
10	712753/008	135	0	284	1
11	AVM100264	302	1	294	0
12	BRL49653C/185	142	0	563	2
13	BRL49653C/334	279	1	278	2
14	BRL49653C/337	212	0	418	2
15	49653/015	198	1	395	2
16	49653/079	106	1	203	1
17	49653/080	99	2	104	1
18	49653/082	107	0	212	2
19	49653/085	139	1	138	3
20	49653/095	96	0	196	0

*Hesaplama yapılan çalışmaları göstermektedir.

3.2. Simülasyon Çalışması ve Algoritmaları

Simülasyon çalışması ile olay olasılık değerleri (prevalans) 0,01, 0,05 ve 0,1 alınmıştır. Etkene maruz kalma olasılık değerleri ise 0,25, 0,33 ve 0,5 olarak alınmıştır. Meta analizine dahil edilen çalışma sayıları 3, 10 ve 20 olarak belirlenmiştir. Örneklem büyüklükleri gerçeğe uygun veri setleri oluşturmak için 100-249 ve 250-500 arasından uniform dağılımından rasgele olarak üretilmiştir. İlgili örneklem genişliklerinde senaryolarda belirtilen prevalans ve etkene maruz kalma olasılık değerleri kullanılarak çapraz tablodaki marjinal toplam binom dağılımından yararlanılarak elde edilmiştir.

Bu parametrelerin kombinasyonları ile toplam 54 ayrı senaryo altında R programı kullanılarak veri üretilmiş ve her bir senaryo 1000 kez tekrarlanmıştır. Veriler “rTableICC” paketi (77) aracılığıyla “product multinominal” dağılımdan üretilmiştir. Meta analizi yapabilmek için “metadat” (78) paketinden yararlanılmıştır.

Simülasyon çalışması sonuçlarının yapısını göstermek amacıyla, SPSS programının farklı modülleri kullanılarak tablo ve grafikler hazırlanmıştır.

3.3. Simülasyon Çalışması Sonuçlarının Analizi

Simülasyon çalışması sonucunda elde edilen istatistiklerin, parametre değerine olan yakınlığını değerlendirmek amacıyla hata kareler ortalaması (Root Mean Squared Error, RMSE) ve yanlılık (Bias) ölçütleri kullanılmıştır.

RMSE, tahmin edilen değer ile gerçek değer arasındaki karesel uzaklıktır (79). Yanlılık ise, tahmin edilen değer ile gerçek değer arasındaki fark olarak tanımlanır (79); bu ölçütler sırasıyla Eşitlik 2.59. ve Eşitlik 2.60. ile ifade edilir. Bu çalışmada RMSE ve yanlılık değerleri, hem sabit etkiler hemde rasgele etkiler modelleri için R programlama dilindeki "Metrics" paketi kullanılarak elde edilmiştir.

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{\theta}_i - \theta_i)^2}{n}} \quad (2.59.)$$

$$\text{Yanlılık} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\theta}_i - \theta_i \quad (2.60.)$$

4. BULGULAR

Bu bölümde önce gerçek veri seti ile yapılan analiz sonuçlarına, ardından da simülasyon çalışması ile oluşturulan yapay veri setleri üzerinden gerçekleştirilen senaryolara dayanan bulgulara yer verilmiştir.

4.1. Gerçek Veri Setine İlişkin Bulgular

4.1.1. Tedavi ve Kontrol Grubunda Sıfır Gözenin Bulunmaması Durumu

Tablo 3.1.'de yer alan 2* çalışması için göreceli risk Eşitlik 2.5. yardımıyla hesaplandığında $(2/391)/(1/207)=1,059$ bulunmaktadır. Bu değer 1'den büyük olduğu için kontrol grubunda olmak MI geçirme olasılığını artırdığı anlamına gelmektedir. Başka bir deyişle, kontrol grubunda MI geçirme olasılığı/riski tedavi grubunda olanlara göre 1,059 kat fazladır, şeklinde yorumlanmaktadır.

Odds oranı Eşitlik 2.11.'den yararlanarak hesaplandığında, $(2 \times 206)/(1 \times 389)=1,059$ 'dur. Yani kontrol grubunda MI geçirme riski tedavi grubuna göre 1,059 kat daha fazladır. Varyansı ise Eşitlik 2.13.'de verildiği gibi $(1/2)+(1/389)+(1/1)+(1/206)=1,507$ bulunmaktadır. Güven aralığı incelenecek olursa Eşitlik 2.14.'ten yararlanarak, $e^{\ln(1,059) \pm 1,96 \cdot \sqrt{1,507}}$ ile (0,095;11,750) olarak bulunur.

Peto odds oranı için gözlenen, beklenen olay sayısı ve varyansı ise sırasıyla $O_i=2, E_i=(2+389)(2+1)/(391+207)=1,961, V_i=(2+389)(2+1)(1+206)(389+206)/598^2(598-1)=0,676$ 'dır. Peto odds oranı hesaplaması için Eşitlik 2.56. yardımıyla sonuçlar yerlerine konulduğunda $(2-1,961)/0,676=0,056$ ve peto odds oranı $e^{(0,056)}=1,058$ bulunur. Peto odds oranının güven aralığı ise Eşitlik 2.58. yardımıyla, $e^{(2-1,961) \pm 1,96 \cdot \sqrt{0,676}/0,676}$ ile (0,098;11,466) olarak bulunmaktadır.

4.1.2. Tedavi Grubunda Sıfır Gözeye Sahip Olma Durumu

Tablo 3.1.'de yer alan 1* çalışması için göreceli risk Eşitlik 2.5. yardımıyla hesaplandığında $(2/357)/(0/176)=\text{tanımsız}$ bulunmaktadır. 0,5 değeri ekleyerek hesaplandığında ise $(2,5/357,5)/(0,5/176,5)=2,468$ bulunmaktadır. Bu değer 1'den

büyük olduğu için kontrol grubunda olmak MI geçirme olasılığını artırdığı anlamına gelmektedir. Başka bir deyişle, kontrol grubunda MI geçirme olasılığı/riski tedavi grubunda olanlara göre 2,468 kat fazladır, şeklinde yorumlanmaktadır.

Odds oranı Eşitlik 2.11.'den yararlanarak hesaplandığında, $(2 \times 176) / (0 \times 355) = \text{tanımsız}$ 'dır. Varyansı ise Eşitlik 2.13. yardımıyla hesaplandığında sıfır göze olduğundan yine tanımsız olacaktır. Bunun sonucunda güven aralığı da tanımsız bulunacaktır. Odds oranının hesaplaması mümkün olmadığından bu tür çalışmalara 0,5 değeri eklenmesi gerekmektedir.

Burada 0,5 değeri eklenmiş hali ile Eşitlik 2.11.'den yararlanarak odds oranı hesaplanacak olursa, $(2,5 \times 176,5) / (0,5 \times 355,5) = 2,482$ 'dir. Yani kontrol grubunda MI geçirme riski tedavi grubuna göre 2,482 kat daha fazladır. Varyansı ise Eşitlik 2.13.'de verildiği gibi $(1/2,5) + (1/355,5) + (1/0,5) + (1/176,5) = 2,408$ bulunmaktadır. Güven aralığı incelenecek olursa Eşitlik 2.14.'ten yararlanarak, $e^{\ln(2,482) \pm 1,96 \cdot \sqrt{2,408}}$ ile (0,119;51,987) olarak bulunmaktadır.

Peto odds oranı için gözlenen, beklenen olay sayısı ve varyansı ise sırasıyla $O_i = 2, E_i = (2+355)(2+0) / (357+176) = 1,339, V_i = (2+355)(2+0)(0+176) / (355+176)^2 = (533-1) / (533-1) = 0,441$ 'dir. Peto odds oranı hesaplaması için Eşitlik 2.56. yardımıyla sonuçlar yerlerine konulduğunda $(2-1,339) / 0,441 = 1,495$ ve peto odds oranı $e^{(1,495)} = 4,463$ bulunacaktır. Peto odds oranının güven aralığı ise Eşitlik 2.58. yardımıyla, $e^{(2-1,339) \pm 1,96 \cdot \sqrt{0,441}} / 0,441$ ile (0,234;85,248) olarak bulunmaktadır.

Sonuç olarak odds oranı tanımsız olsa da peto odds oranı hesaplanmaktadır. Odds oranı tanımsız olduğundan 0,5 değeri eklenmiş halinde odds oranı hesaplanır. Peto odds oranı ile 0,5 değeri eklenmiş halinde hesaplanan odds oranı karşılaştırıldığında ise birbirlerinden hayli uzak olduğu görülmektedir.

4.1.3. Kontrol Grubunda Sıfır Gözeye Sahip Olma Durumu

Tablo 3.1.'de yer alan 4* çalışması için göreceli risk Eşitlik 2.5. yardımıyla hesaplandığında $(0/213) / (1/109) = 0$ bulunmaktadır. 0,5 değeri eklenerek hesaplandığında ise $(0,5/213,5) / (1,5/109,5) = 0,171$ bulunmaktadır. Bu değer 1'den

küçük olduğu için kontrol grubunda olmak MI geçirme olasılığını azalttığı anlamına gelmektedir. Başka bir deyişle, kontrol grubunda MI geçirme olasılığı/riski tedavi grubunda olanlara göre 0,171 kat daha azdır, şeklinde yorumlanmaktadır.

Odds oranı Eşitlik 2.11.'den yararlanarak hesaplandığında, $(0 \times 108) / (1 \times 213) = 0$ 'dır. Varyansı ise Eşitlik 2.13. yardımıyla hesaplandığında sıfır göze olduğundan tanımsız olacaktır. Bunun sonucunda da güven aralığı tanımsız bulunacaktır. Odds oranının hesaplaması mümkün olmadığından bu tür çalışmalara 0,5 değeri eklenmesi gerekmektedir.

Burada 0,5 değeri eklenmiş hali ile Eşitlik 2.11.'den yararlanarak odds oranı hesaplanacak olursa, $(0,5 \times 108,5) / (1,5 \times 213,5) = 0,169$ 'dur. Yani kontrol grubunda MI geçirme riski tedavi grubuna göre 0,169 kat daha fazladır. Varyansı ise Eşitlik 2.13.'de verildiği gibi $(1/0,5) + (1/213,5) + (1/1,5) + (1/108,5) = 2,680$ bulunmaktadır. Güven aralığı incelenecek olursa Eşitlik 2.14.'ten yararlanarak, $e^{\ln(0,169) \pm 1,96 \cdot \sqrt{2,680}}$ ile (0,007;4,193) olarak bulunmaktadır.

Peto odds oranı için gözlenen, beklenen olay sayısı ve varyansı ise sırasıyla $O_i = 0, E_i = (0+213)(0+1) / (213+109) = 0,661, V_i = (0+213)(0+1)(1+108)(213+108) / 322^2 (322-1) = 0,223$ 'dür. Peto odds oranı hesaplaması için Eşitlik 2.56. yardımıyla sonuçlar yerlerine konulduğunda $(0-0,661) / 0,223 = -2,954$ ve peto odds oranı $e^{(-2,954)} = 0,052$ bulunacaktır. Peto odds oranının güven aralığı ise Eşitlik 2.58. yardımıyla, $e^{(0-0,661) \pm 1,96 \cdot \sqrt{0,223} / 0,223}$ ile (0,001;3,280) olarak bulunmaktadır.

Sonuç olarak odds oranı sıfır olsa da Peto oranı hesaplanmaktadır. Odds oranı hesaplanamadığından 0,5 değeri eklenmiş halinde odds oranı hesaplanır. Peto odds oranı ile 0,5 değeri eklenmiş halinde hesaplanan odds oranı karşılaştırıldığında ise birbirlerine yakın olduğu görülmektedir.

Meta analize alınan diğer çalışmaların, STATA programı yardımıyla bulunan tüm hesaplama sonuçları ve grafikleri sırasıyla Tablo 4.1 ve 4.2. ile Şekil 4.1. ve 4.2.'de verilmiştir. STATA programı MH odds oranını, sıfır olan gözeye sahip çalışmalara otomatik olarak 0,5 değeri ekleyerek hesaplamaktadır.

Tablo 4.1. Meta analize alınan tüm çalışmaların ağırlıklarıyla birlikte odds oranları ve güven aralıkları.

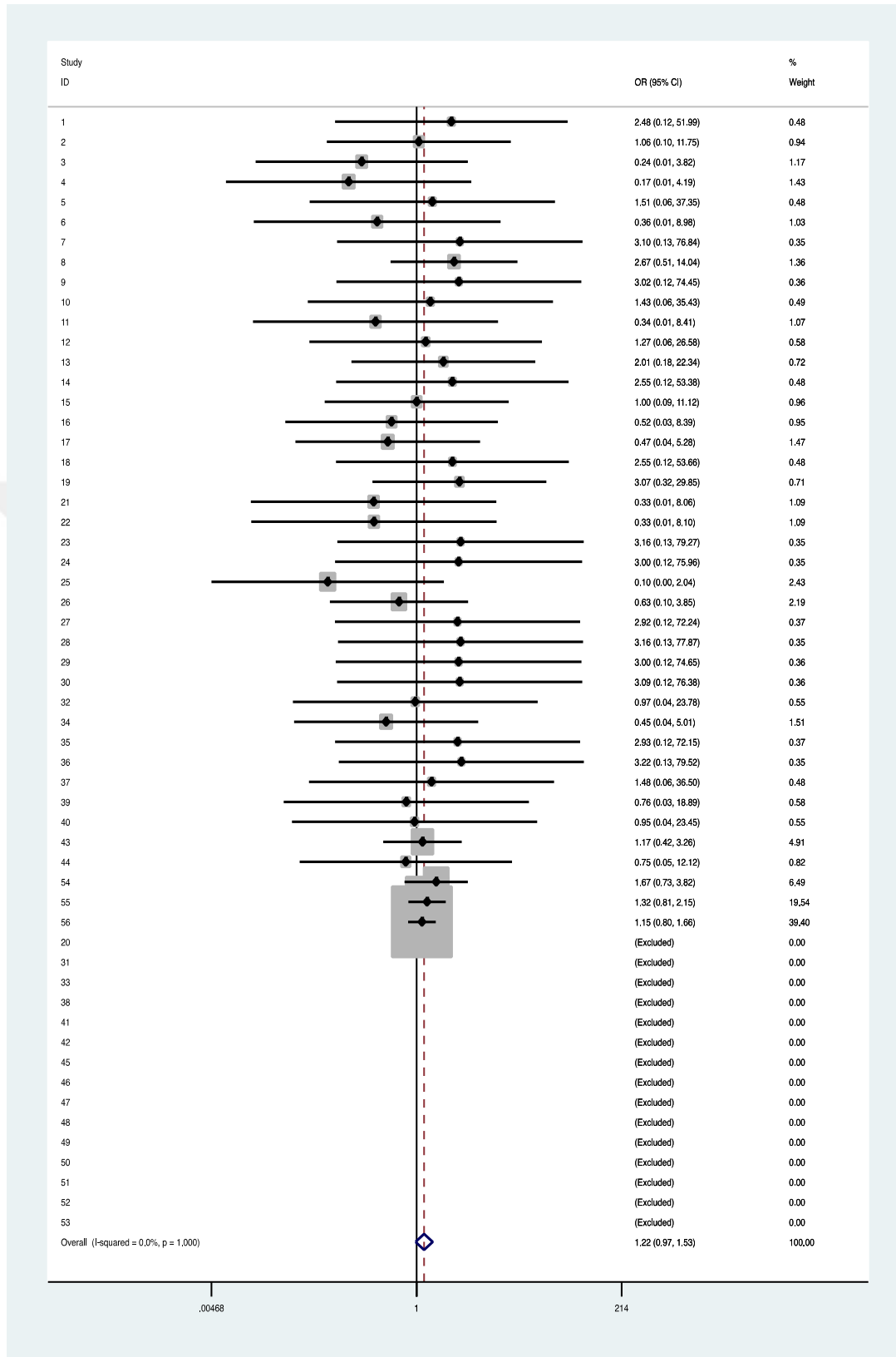
Çalışma	OR	[%95 Güven Aralıkları]		%Ağırlık
1*	2.482	0.119	51.985	0.48
2*	1.059	0.095	11.750	0.94
3	0.238	0.015	3.823	1.17
4*	0.169	0.007	4.193	1.43
5	1.510	0.061	37.347	0.48
6	0.356	0.014	8.982	1.03
7	3.100	0.125	76.835	0.35
8	2.667	0.506	14.043	1.36
9	3.024	0.123	74.454	0.36
10	1.434	0.058	35.429	0.49
11	0.341	0.014	8.411	1.07
12	1.269	0.061	26.578	0.58
13	2.014	0.182	22.345	0.72
14	2.551	0.122	53.375	0.48
15	1.003	0.090	11.124	0.96
16	0.520	0.032	8.394	0.95
17	0.471	0.042	5.276	1.47
18	2.553	0.122	53.661	0.48
19	3.067	0.315	29.849	0.71
21	0.325	0.013	8.062	1.09
22	0.328	0.013	8.098	1.09
23	3.162	0.126	79.271	0.35
24	3.000	0.118	75.963	0.35
25	0.098	0.005	2.044	2.43
26	0.632	0.104	3.853	2.19
27	2.919	0.118	72.238	0.37
28	3.156	0.128	77.870	0.35
29	3.000	0.121	74.646	0.36
30	3.090	0.125	76.377	0.36
32	0.967	0.039	23.780	0.55
34	0.451	0.041	5.012	1.51
35	2.927	0.119	72.153	0.37
36	3.225	0.131	79.524	0.35
37	1.478	0.060	36.503	0.48
39	0.764	0.031	18.891	0.58
40	0.949	0.038	23.448	0.55
43	1.168	0.419	3.257	4.91
44	0.755	0.047	12.122	0.82
54	1.670	0.729	3.822	6.49
55	1.315	0.806	2.147	19.54
56	1.151	0.800	1.655	39.40
20, 31, 33, 38, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,53	Dahil edilmedi			
MH pooled OR	1.218	0.973	1.525	100.00

Heterogeneity chi-squared=16.55 (d.f.= 40) p=1.000

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity)=0.0%

Test of OR=1: z =1.72 p=0.086

*Hesaplama yapılan çalışmaları göstermektedir.



Şekil 4.1. Meta analize alınan tüm çalışmaların odds oranlarını gösteren orman grafiği.

Tablo 4.2. Meta analize alınan tüm çalışmaların ağırlıklarıyla birlikte peto odds oranları ve güven aralıkları.

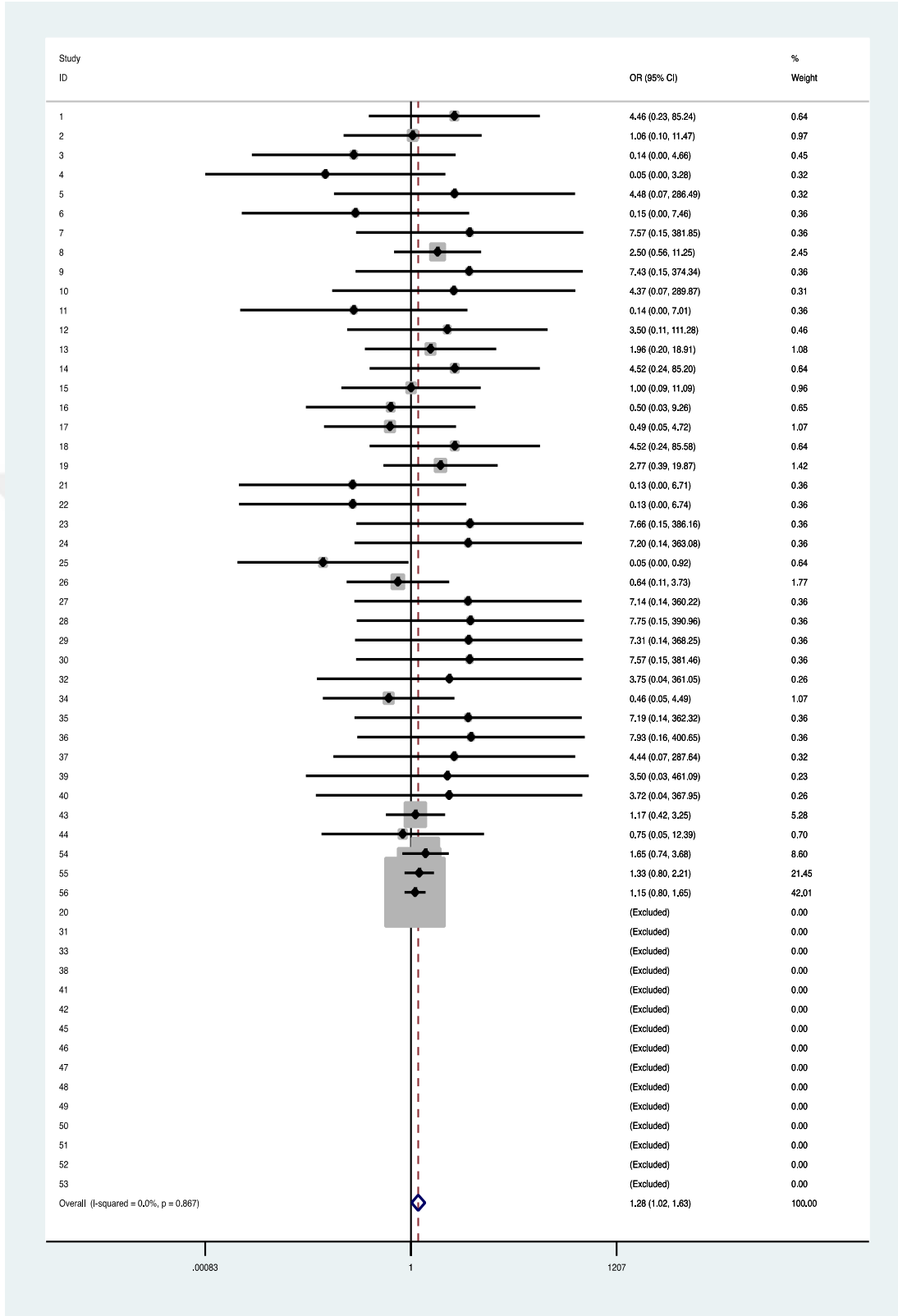
Çalışma	OR	[%95 Güven Aralıkları]		%Ağırlık
1*	4.463	0.234	85.244	0.64
2*	1.058	0.098	11.466	0.97
3	0.139	0.004	4.663	0.45
4*	0.052	0.001	3.280	0.32
5	4.482	0.070	286.492	0.32
6	0.147	0.003	7.455	0.36
7	7.575	0.150	381.845	0.36
8	2.504	0.557	11.246	2.45
9	7.428	0.147	374.345	0.36
10	4.373	0.066	289.868	0.31
11	0.139	0.003	7.006	0.36
12	3.504	0.110	111.281	0.46
13	1.959	0.203	18.915	1.08
14	4.525	0.240	85.195	0.64
15	1.003	0.091	11.090	0.96
16	0.497	0.027	9.257	0.65
17	0.485	0.050	4.719	1.07
18	4.524	0.239	85.581	0.64
19	2.768	0.386	19.866	1.42
21	0.133	0.003	6.709	0.36
22	0.134	0.003	6.743	0.36
23	7.658	0.152	386.158	0.36
24	7.202	0.143	363.078	0.36
25	0.048	0.003	0.917	0.64
26	0.636	0.108	3.732	1.77
27	7.144	0.142	360.223	0.36
28	7.749	0.154	390.961	0.36
29	7.306	0.145	368.247	0.36
30	7.567	0.150	381.461	0.36
32	3.750	0.039	361.055	0.26
34	0.463	0.048	4.489	1.07
35	7.187	0.143	362.324	0.36
36	7.932	0.157	400.651	0.36
37	4.439	0.069	287.643	0.32
39	3.502	0.027	461.091	0.23
40	3.724	0.038	367.954	0.26
43	1.167	0.420	3.246	5.28
44	0.752	0.046	12.388	0.70
54	1.652	0.741	3.683	8.60
55	1.329	0.800	2.209	21.45
56	1.151	0.801	1.654	42.01
20, 31, 33, 38, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,53	Dahil edilmedi			
Peto pooled OR	1.285	1.015	1.625	100.00

Heterogeneity chi-squared=30.30 (d.f.=40) p=0.867

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) =0.0%

Test of OR=1: z=2.09 p=0.037

*Hesaplama yapılan çalışmaları göstermektedir.



Şekil 4.2. Meta analize alınan tüm çalışmaların peto odds oranlarını gösteren orman grafiği.

Tablo 4.3. Meta analize alınan tüm çalışmaların örneklem büyüklüğü, olgu sayıları ve Peto ve MH odds oranları.

Çalışma	n _{Tedavi}	MI + _{Tedavi}	n _{Kontrol}	MI + _{Kontrol}	OR _{MH}	OR _{Peto}
1	176	0	357	2	2,482	4,463
2	207	1	391	2	1,059	1,058
3	185	1	774	1	0,238	0,139
4	109	1	213	0	0,169	0,052
5	116	0	232	1	1,51	4,482
6	47	1	43	0	0,356	0,147
7	124	0	121	1	3,1	7,575
8	114	2	110	5	2,667	2,504
9	384	0	382	1	3,024	7,428
10	135	0	284	1	1,434	4,373
11	302	1	294	0	0,341	0,139
12	142	0	563	2	1,269	3,504
13	279	1	278	2	2,014	1,959
14	212	0	418	2	2,551	4,525
15	198	1	395	2	1,003	1,003
16	106	1	203	1	0,52	0,497
17	99	2	104	1	0,471	0,485
18	107	0	212	2	2,553	4,524
19	139	1	138	3	3,067	2,768
21	120	1	122	0	0,325	0,133
22	173	1	175	0	0,328	0,134
23	58	0	56	1	3,162	7,658
24	38	0	39	1	3	7,202
25	276	2	561	0	0,098	0,048
26	111	3	116	2	0,632	0,636
27	143	0	148	1	2,919	7,144
28	242	0	231	1	3,156	7,749
29	88	0	89	1	3	7,306
30	172	0	168	1	3,09	7,567
32	377	0	1172	1	0,967	3,75
34	185	2	204	1	0,451	0,463
35	280	0	288	1	2,927	7,187
36	272	0	254	1	3,225	7,932
37	154	0	314	1	1,478	4,439
39	112	0	442	1	0,764	3,502
40	124	0	394	1	0,949	3,724
43	337	7	331	8	1,168	1,167
44	250	1	331	1	0,755	0,752
54	2634	9	2635	15	1,67	1,652
55	2895	41	1456	27	1,315	1,329
56	2227	56	2220	64	1,151	1,151

Tablo 4.3.'de sıfır gözeye sahip çalışmalarda Mantel Haenszel (MH) ve Peto yönteminden elde edilen odds oranları birbirlerinden çok farklı olduğu görülmüştür. Ayrıca Tablo 4.1. ve 4.2'den de görülebileceği gibi Peto yönteminden elde edilen güven aralıkları, MH yönteminden elde edilene göre daha geniş olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3.'de etkene maruz kalma olasılığı 0,25 (Denge 1:3) civarında olduğu durumlarda MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları arasında fark görülmüştür.

Etkene maruz kalma olasılığı 0,33 (Denge 1:2) civarında olduğu durumlarda MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları birbirine yakın çıkmıştır.

Etkene maruz kalma olasılığı 0,50 (Denge 1:1) civarında olduğu durumda genellikle MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları birbirine çok yakın çıkmıştır.

Sonuç olarak, etkene maruz kalma olasılığı arttıkça yani dengesizlik azaldıkça MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları birbirine yaklaşırken, etkene maruz kalma olasılığı azaldıkça yani dengesizlik arttıkça MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları arasındaki farkın arttığı gözlenmiştir.

Tablo 4.3. örneklem büyüklüğü açısından incelendiğinde, örneklem büyüklüğünden bağımsız olarak etkene maruz kalma olasılığı 0,25 civarında olduğu durumlarda, MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları arasında oldukça fark görülmüştür. Gerçek veri setindeki bu gözlemin genellenebilir bir sonuç olup olmadığı yani yöntemler arasında farklılık, örneklem büyüklüğünün büyüklüğünden mi kaynaklı yoksa etkene maruz kalma olasılığının (dengesizliğin) düşük olmasından dolayı mı sorusu simülasyon çalışması ile netleştirilerek simülasyon sonuçlarına ilişkin bulgular başlığı altında verilmiştir.

Etkene maruz kalma olasılığı 0,33 civarında olduğunda, örneklem büyüklüğü de yaklaşık olarak 100-249 iken MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranları farklılık gösterirken, örneklem büyüklüğünün 250-500 olduğu durumda sonuçların birbirine yakın olduğu ve göze içerisindeki toplam sayılardan etkilenmediği görülmüştür.

Etkene maruz kalma olasılığı 0,50 civarında olduğunda, örneklem büyüklüğü arttıkça MH ve Peto yöntemlerinden elde edilen odds oranlarının birbirine yaklaştığı gözlenmiştir.

Gerçek veri setinde gözlemlenen bu sonuçların genellenebilirliğini ve güvenilirliğini sınamak amacıyla, farklı durumları yansıtan senaryolar üretilerek MH ve Peto yöntemlerinin farklı senaryolarda nasıl performans gösterdiğini anlamak için simülasyon çalışmasının bulguları Bölüm 4.2.'de verilmiştir. Amaç, bu yöntemlerin hangi koşullar altında benzer ya da farklılaşan sonuçlar verdiğini ortaya koyabilmektir. Bir başka ifade ile simülasyon çalışması ile MH ve Peto yöntemleri, gerçek veri seti ile uyumlu sonuçlar verecek kadar sağlam olup olmadıkları değerlendirilerek sonuçta yöntemlerin hangi durumlarda avantaj sağladığını belirleyerek, yöntemlerin performansının sadece belirli veri yapılarına mı özgü olduğunu, yoksa daha geniş bir bağlamda mı geçerli olduğunu anlamamızı sağlayacaktır.

Ancak gerçek veri setinden yola çıkılarak yapılan bu yorumlar istatistiksel açıdan yeterli olmayacaktır. Çünkü yalnızca bir meta analiz çalışma örneğinden elde edilen bu bulguların farklı/benzer koşullar altında benzer sonuç verip vermeyeceği geçerlilik ve güvenilirlik açısından analiz edilmelidir.

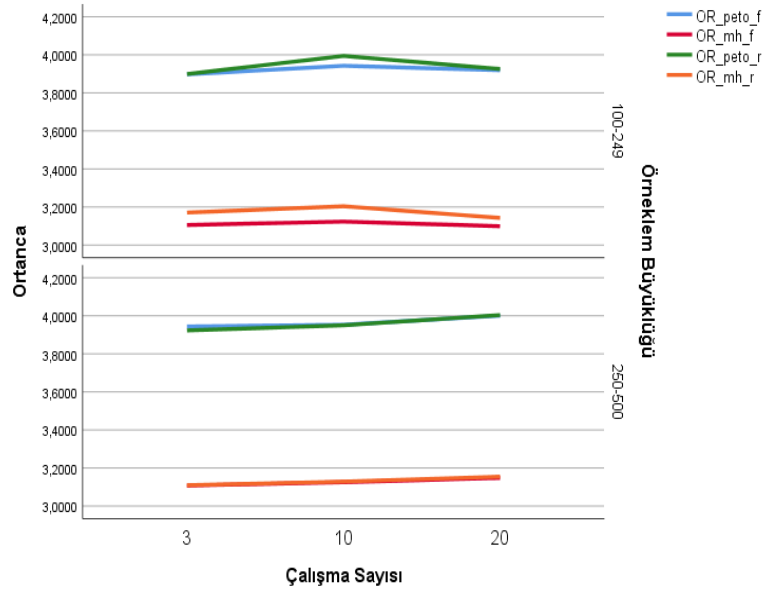
4.2. Simülasyon Sonuçlarına İlişkin Bulgular

Simülasyon çalışmasında 54 farklı senaryo için tahmin edilen odds oranlarının ortanca değerleri ve sabit veya rastgele modeller altında odds oranlarının değişimlerini gösteren tablo (Tablo 4.4.-4.9.) ve grafikler (Şekil 4.3.-4.20.) SPSS programı kullanılarak elde edilmiştir.

Tablo 4.4. Prevalans=0,01 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre odds oranı ortanca değerleri.

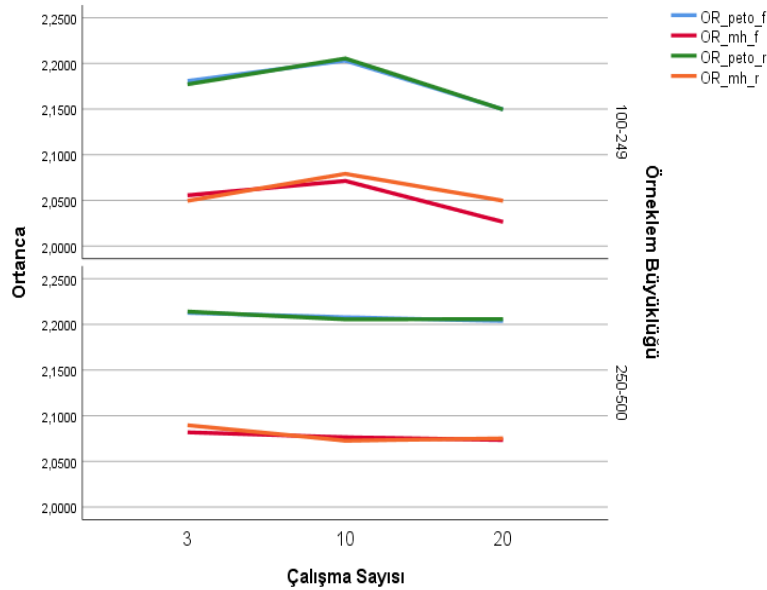
Model	Yöntem	Meta Analiz Sayısı					
		3		10		20	
		Örneklem Büyüklüğü					
		100-249	250-500	100-249	250-500	100-249	250-500
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25, OR=3,040816							
Sabit	peto	3,8970	3,9439	3,9424	3,9528	3,9186	4,0004
	mh	3,1055	3,1074	3,1233	3,1253	3,0992	3,1476
Rasgele	peto	3,8987	3,9229	3,9940	3,9499	3,9253	4,0036
	mh	3,1708	3,1093	3,2040	3,1285	3,1427	3,1544
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33, OR=2,046154							
Sabit	peto	2,1808	2,2126	2,2031	2,2078	2,1496	2,2038
	mh	2,0556	2,0818	2,0713	2,0764	2,0264	2,0734
Rasgele	peto	2,1771	2,2140	2,2055	2,2055	2,1496	2,2057
	mh	2,0496	2,0895	2,0791	2,0726	2,0496	2,0752
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5, OR=1							
Sabit	peto	1,0018	0,9982	0,9992	0,9819	1,0004	0,9918
	mh	1,0017	0,9982	0,9990	0,9819	1,0004	0,9918
Rasgele	peto	1,0099	0,9965	0,9994	0,9813	0,9970	0,9999
	mh	1,0120	0,9892	1,0078	0,9807	1,0000	0,9939

Tablo 4.4'te, prevalans 0,01 olduğunda, etkene maruz kalma olasılığı da 0,25 ve 0,33 olduğunda; hem sabit hem de rasgele etki modelleri için, örneklem büyüklüğü ve meta analize alınan çalışma sayısı arttıkça, Peto ve MH yöntemlerinde kendi içlerinde minimal düzeyde odds oranları artış gösterse de ortanca değerlerin birbirlerinden çok farklı olmadığı gözlenmiştir. Yöntemleri kıyasladığımızda ise MH'den elde edilen odds oranı ortanca değeri, Peto yönteminden elde edilene göre gerçek parametre değerine daha yakın olduğu görülmüştür. Etkene maruz kalma olasılığı 0,5 olduğunda ise tablodaki tüm senaryolarda her iki yöntemin ortanca odds oranı değeri hem kendi içlerinde hem de kendi aralarında çok büyük farklılık göstermemiştir.

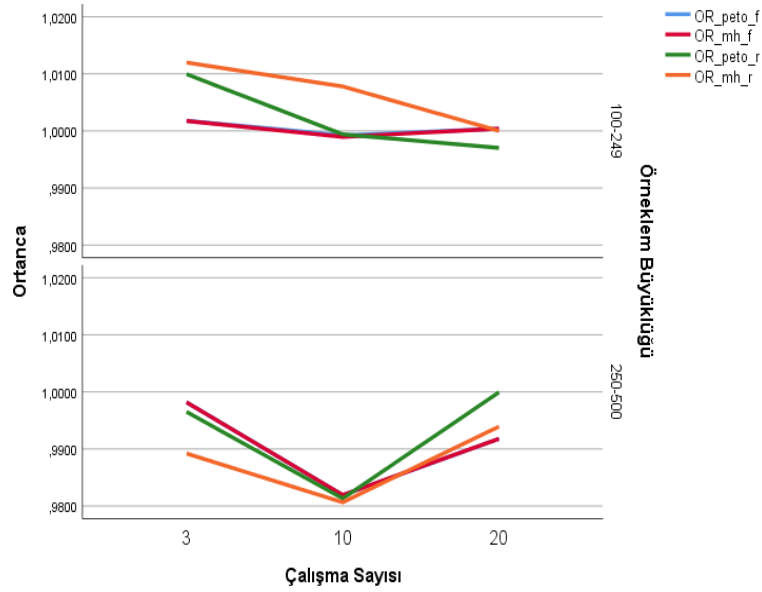


Şekil 4.3. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.

Şekil 4.3, prevalans 0,01 ve etkene maruz kalma olasılığı 0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili modellerde, yöntemlerin kendi içindeki değişimin minimal düzeyde olduğu, yöntemler arası karşılaştırmada ise Peto odds oranının MH odds oranının ortanca değerinden üst düzeyde olduğu görülmüştür. Benzer durum etkene maruz kalma olasılığı 0,33 için de geçerlidir (Bkz. Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.



Şekil 4.5. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.

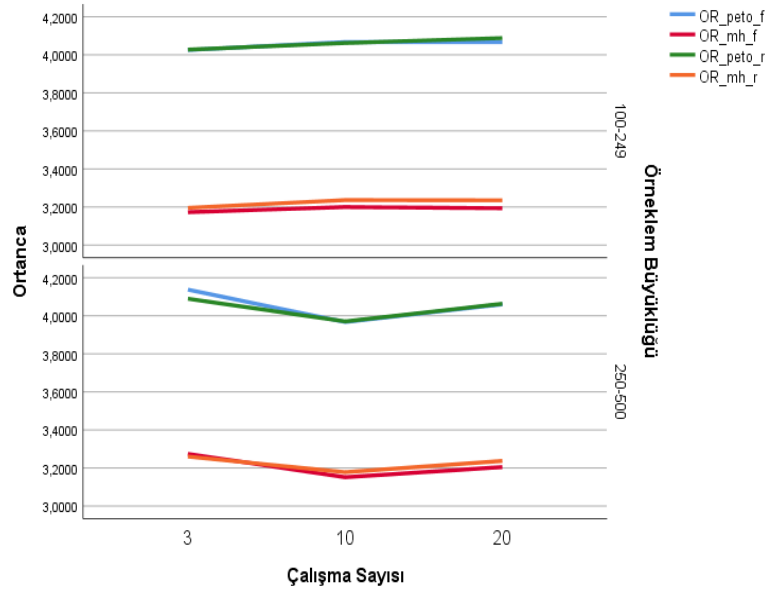
Şekil 4.5’de prevalans 0,01 ve etkene maruz kalma olasılığı 0,5 olduğunda sabit etkili modelde, hem Peto hem MH yöntemlerinden elde edilen ortanca odds oranı değerleri yöntemlerin kendi içlerinde ve yöntemlerin kendi aralarında çok büyük farklılık göstermediği gözlemlenmiştir.

Tablo 4.5. Prevalans=0,05 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre odds oranı ortanca değerleri.

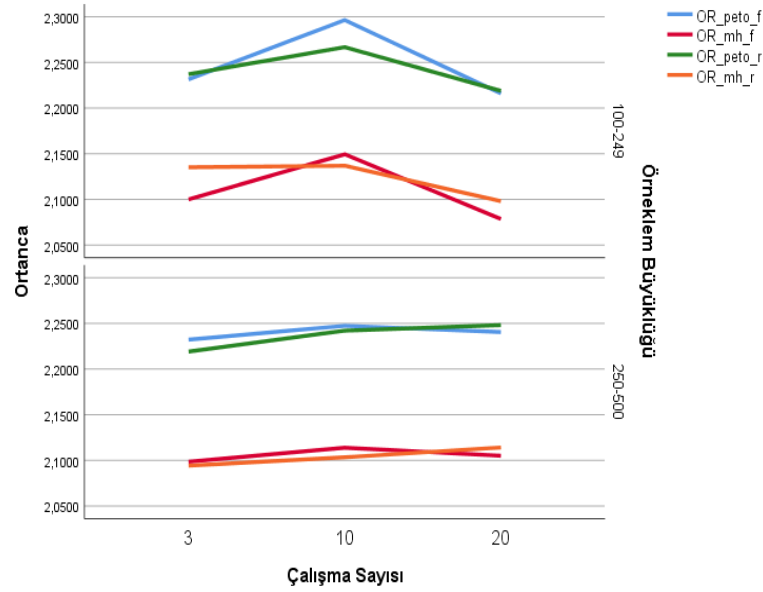
Model	Yöntem	Meta Analiz Sayısı					
		3		10		20	
		100-249	250-500	100-249	250-500	100-249	250-500
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25, OR=3,222222							
Sabit	peto	4,0250	4,1371	4,0671	3,9672	4,0670	4,0599
	mh	3,1729	3,2742	3,1997	3,1513	3,1934	3,2047
Rasgele	peto	4,0272	4,0896	4,0620	3,9702	4,0879	4,0629
	mh	3,1956	3,2598	3,2364	3,1779	3,2353	3,2371
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33, OR=2,114754							
Sabit	peto	2,2315	2,2322	2,2964	2,2474	2,2160	2,2405
	mh	2,1000	2,0985	2,1494	2,1139	2,0785	2,1051
Rasgele	peto	2,2370	2,2191	2,2667	2,2420	2,2188	2,2481
	mh	2,1352	2,0942	2,1369	2,1034	2,0980	2,1141
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5, OR=1							
Sabit	peto	1,0031	0,9856	1,0053	1,0098	1,0123	0,9999
	mh	1,0029	0,9857	1,0053	1,0098	1,0121	0,9999
Rasgele	peto	1,0316	0,9816	1,0106	1,0042	1,0153	0,9971
	mh	1,0299	0,9810	1,0005	1,0114	1,0197	0,9975

Tablo 4.5'te, prevalans 0,05 olduğunda, farklı etkene maruz kalma olasılıklarında hem sabit hem de rasgele etki modelleri için, örneklem büyüklüğü ve meta analize alınan çalışma sayısı arttıkça, Peto yönteminde ortanca değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak modelin farklı olması yöntemler arasında fark yaratmamıştır. MH yönteminden elde edilen değerler içinde yorum benzer şekilde yapılabilir. Prevalans 0,01 durumunda olduğu gibi prevalans 0,05 olduğunda da MH yönteminden elde edilen odds oranı ortancası gerçek parametre değerine daha yakındır. Etkene maruz kalma olasılığı 0,5 olduğunda Tablo 4.4'tekinden farklı bir durum olmadığı gözlemlenmiştir.

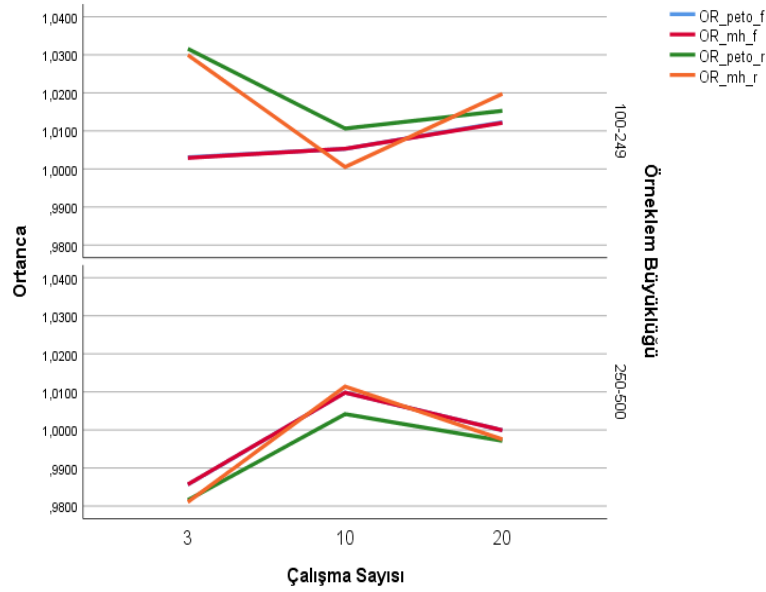
Şekil 4.6-Şekil 4.8, Tablo 4.5'te yer alan bulguların yöntemler arasında ve yöntemlerin kendi içlerindeki değişimi ve farklılıkları göstermektedir.



Şekil 4.6. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.



Şekil 4.7. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.



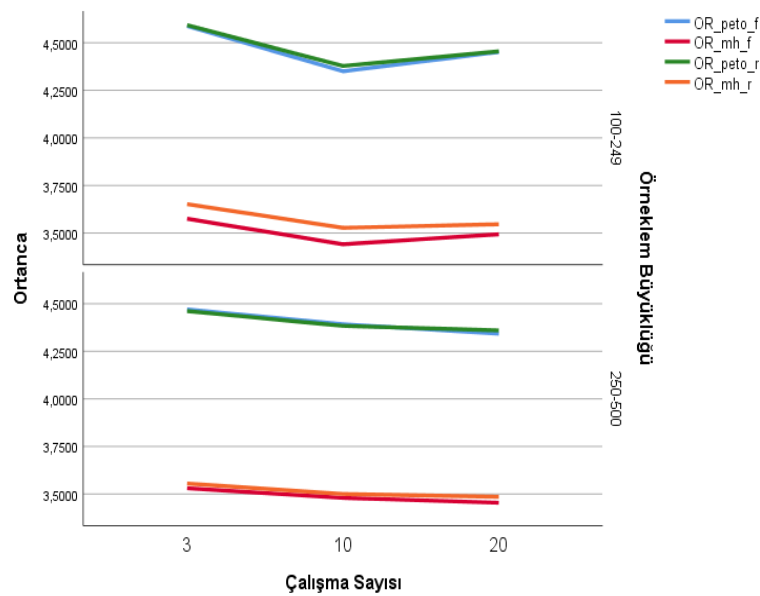
Şekil 4.8. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.

Tablo 4.6. Prevalans=0,1 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre odds oranı ortanca değerleri.

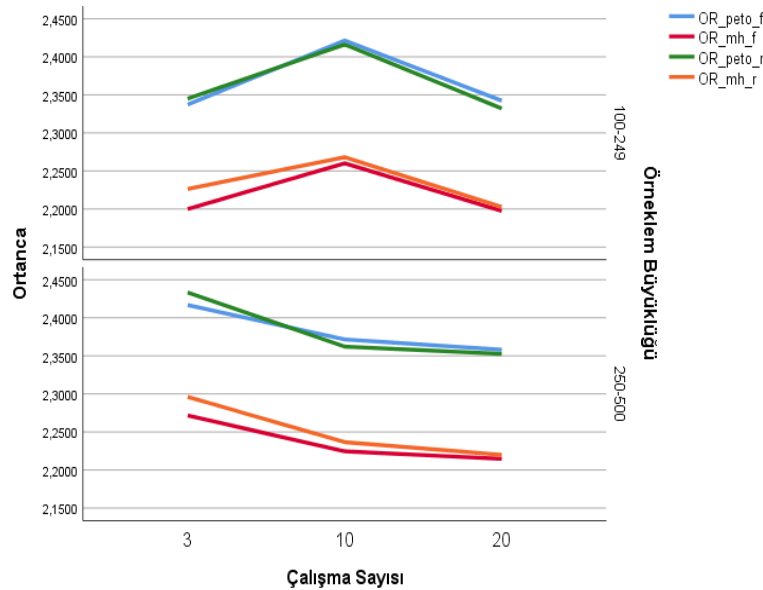
Model	Yöntem	Meta Analiz Sayısı					
		3		10		20	
		Örneklem Büyüklüğü		Örneklem Büyüklüğü		Örneklem Büyüklüğü	
		100-249	250-500	100-249	250-500	100-249	250-500
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 , OR=3,5							
Sabit	peto	4,5881	4,4702	4,3501	4,3920	4,4515	4,3425
	mh	3,5752	3,5305	3,4411	3,4796	3,4935	3,4541
Rasgele	peto	4,5929	4,4613	4,3782	4,3837	4,4549	4,3598
	mh	3,6518	3,5549	3,5275	3,5001	3,5461	3,4853
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33, OR=2,214286							
Sabit	peto	2,3372	2,4167	2,4214	2,3715	2,3423	2,3580
	mh	2,2000	2,2716	2,2601	2,2245	2,1975	2,2146
Rasgele	peto	2,3450	2,4332	2,4162	2,3621	2,3320	2,3526
	mh	2,2264	2,2961	2,2681	2,2366	2,2027	2,2199
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5, OR=1							
Sabit	peto	1,0041	1,0000	1,0011	0,9926	0,9993	0,9982
	mh	1,0041	1,0000	1,0011	0,9926	0,9993	0,9982
Rasgele	peto	0,9668	1,0000	0,9988	0,9927	0,9949	0,9971
	mh	0,9682	1,0000	1,0011	0,9926	0,9996	0,9975

Tablo 4.6'da, etkene maruz kalma olasılığı 0,25 ve 0,33 olduğunda ve diğer tüm tablo kombinasyonlarında MH yöntemi ile elde edilen odds oranlarının ortancası, Peto yönteminden elde edilen odds oranı ortancasına göre gerçek evren değerine daha yakındır. Etkene maruz kalma olasılığı 0,5 olduğunda her iki yöntemden de elde edilen değerler hem birbirine benzer hem de gerçek evren değerine yakın bulunmuştur.

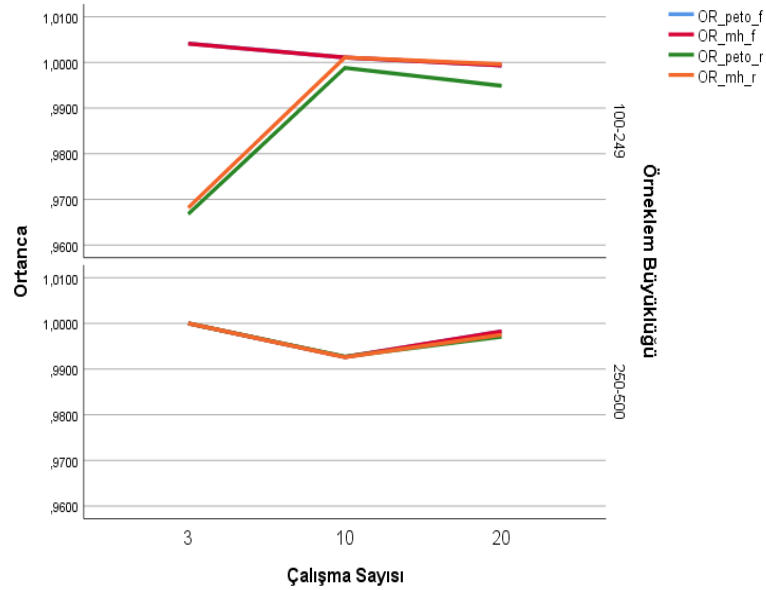
Tablo 4.6'daki bulguların grafiksel olarak gösterimi Şekil 4.9-Şekil 4.11'de yer almaktadır.



Şekil 4.9. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.



Şekil 4.10. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.



Şekil 4.11. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre odds oranı ortanca değerlerinin değişimi.

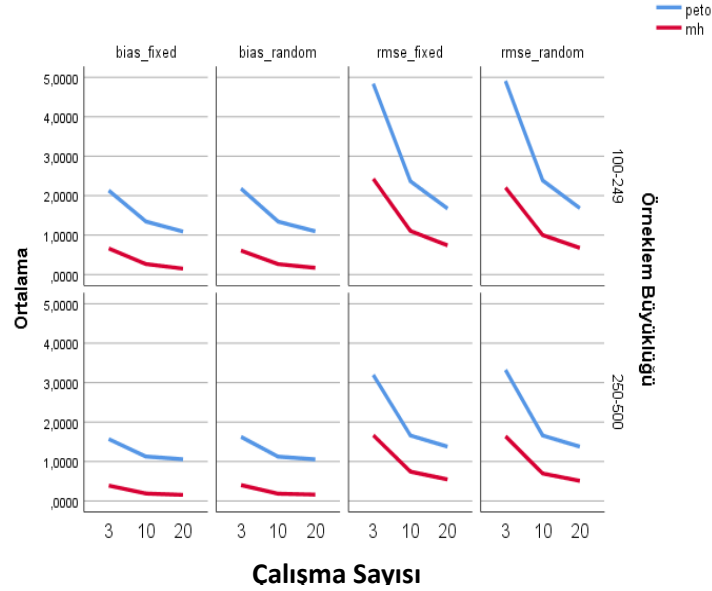
Simülasyon senaryolarında tahmin edilen, sabit veya rastgele modeller altında, farklı yöntemlerin yanlılık ve RMSE değerlerine ait tablolar ve bu değerlerin değişimleri SPSS programı kullanılarak grafikler aracılığıyla aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Prevalans=0,01 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre Bias ve RMSE ortalama değerleri.

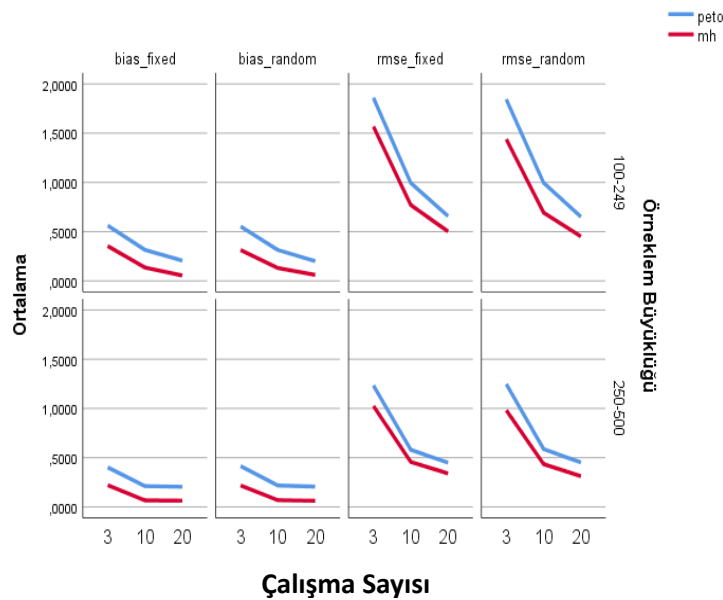
Ölçüt	Model	Yöntem	Meta Analiz Sayısı					
			3		10		20	
			100-249	250-500	100-249	250-500	100-249	250-500
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25								
Bias	Sabit	peto	2,1319	1,5697	1,3451	1,1268	1,0889	1,0561
		mh	0,6630	0,3904	0,2660	0,1883	0,1497	0,1552
	Rasgele	peto	2,1806	1,6249	1,3420	1,1225	1,0963	1,0540
		mh	0,6080	0,4023	0,2641	0,1833	0,1700	0,1622
RMSE	Sabit	peto	4,8394	3,1979	2,3650	1,6598	1,6728	1,3774
		mh	2,4263	1,6650	1,1058	0,7437	0,7402	0,5460
	Rasgele	peto	4,9068	3,3229	2,3863	1,6593	1,6827	1,3768
		mh	2,2045	1,6405	1,0003	0,6964	0,6751	0,5099
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33								
Bias	Sabit	peto	0,5621	0,4015	0,3143	0,2110	0,2059	0,2046
		mh	0,3537	0,2215	0,1351	0,0663	0,0544	0,0638
	Rasgele	peto	0,5530	0,4150	0,3134	0,2175	0,2006	0,2066
		mh	0,3133	0,2177	0,1303	0,0681	0,0605	0,0627
RMSE	Sabit	peto	1,8598	1,2347	0,9944	0,5803	0,6571	0,4493
		mh	1,5674	1,0244	0,7699	0,4571	0,5019	0,3398
	Rasgele	peto	1,8442	1,2483	0,9951	0,5868	0,6511	0,4519
		mh	1,4389	0,9809	0,6929	0,4344	0,4511	0,3121
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5								
Bias	Sabit	peto	0,2962	0,0351	0,0460	0,0057	0,0276	0,0106
		mh	0,2938	0,0383	0,0443	0,0060	0,0264	0,0107
	Rasgele	peto	0,3008	0,0354	0,0452	0,0063	0,0263	0,0109
		mh	0,2553	0,0355	0,0385	0,0065	0,0211	0,0087
RMSE	Sabit	peto	0,9709	0,3813	0,3457	0,2175	0,2349	0,1539
		mh	0,9839	0,3976	0,3410	0,2194	0,2290	0,1545
	Rasgele	peto	0,9750	0,3829	0,3473	0,2182	0,2352	0,1535
		mh	0,8920	0,3877	0,3071	0,2042	0,2024	0,1431

Tablo 4.7.-4.9’da, tüm etkene maruz kalma olasılıklarında, model fark etmeksizin, örneklem büyüklüğü ve meta analize alınan çalışma sayısı arttıkça, her iki yöntemde yanlılığın ve RMSE değerlerinin azaldığı, MH yönteminin performansının Peto yöntemine göre daha iyi olduğu gözlenmiştir.

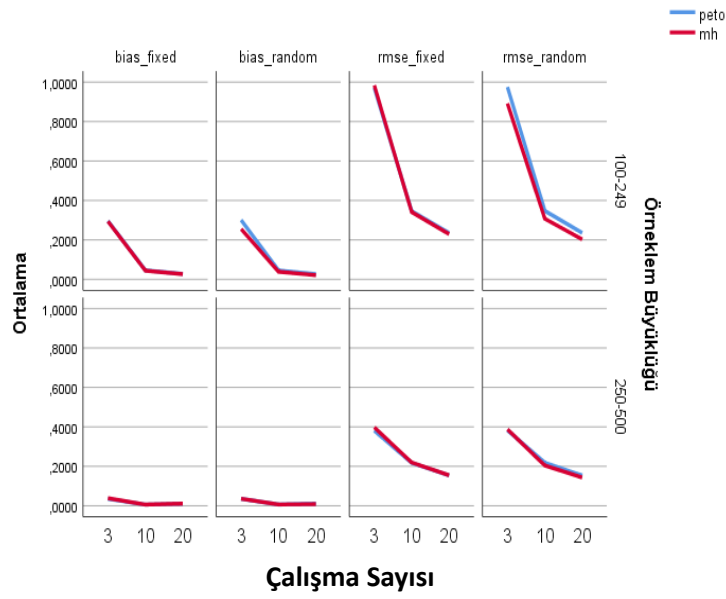
Prevalans 0,01, 0,05 ve 0,1 olduğunda hem 0,25 hem de 0,33 etken olasılığında, farklı örneklem büyüklükleri ve farklı meta analize dahil edilen çalışma sayılarına göre her iki yöntemin performanslarındaki değişim ve yöntemler arası farklılık Şekil 4.12, 4.13, 4.15, 4.16, 4.18 ve 4.19’da yer almaktadır.



Şekil 4.12. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.



Şekil 4.13. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.

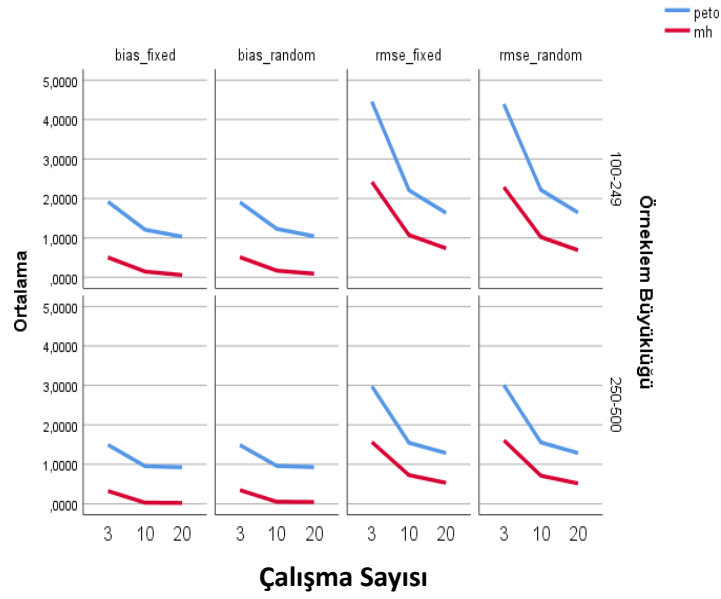


Şekil 4.14. Prevalans=0,01 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.

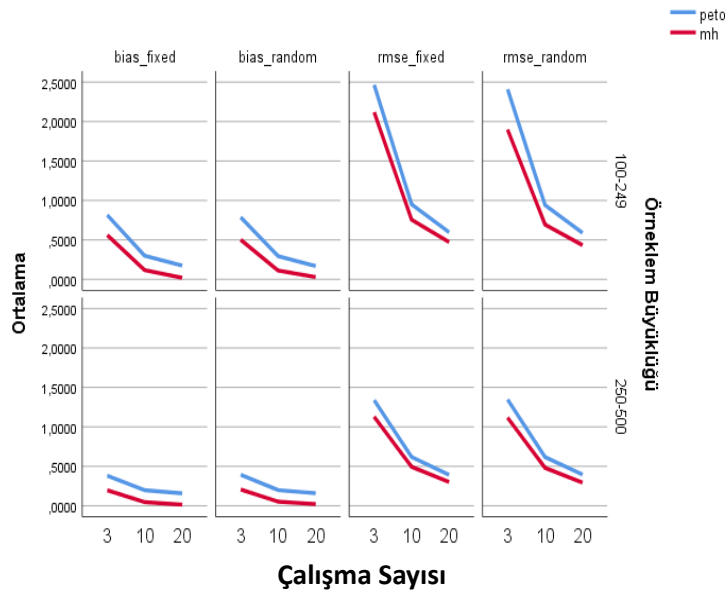
Şekil 4.14, Şekil 4.17. ve Şekil 4.20’de prevalans 0,01; 0,05 ve 0,1 ve etkene maruz kalma olasılığı 0,5 olduğunda yöntemlerin yanlılık ve RMSE açısından oldukça benzer performans gösterdiği gözlenmiştir.

Tablo 4.8. Prevalans=0,05 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre Bias ve RMSE ortalama değerleri.

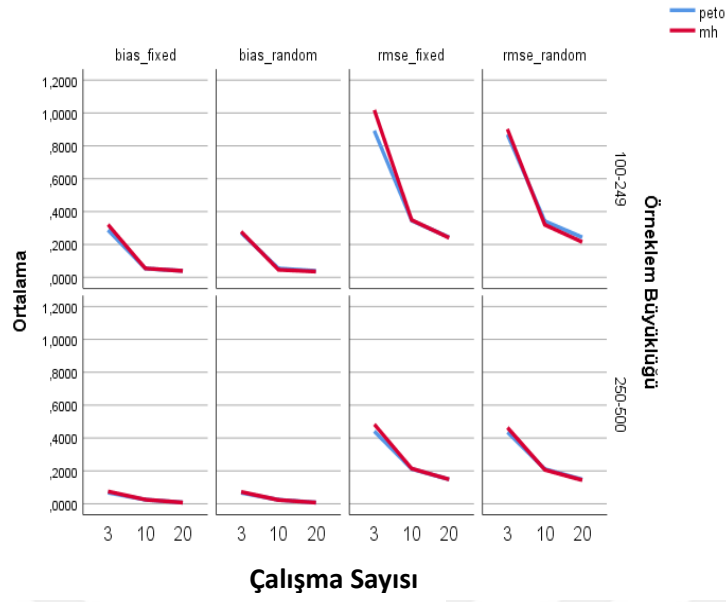
Ölçüt	Model	Yöntem	Meta Analiz Sayısı					
			3		10		20	
			Örneklem Büyüklüğü		Örneklem Büyüklüğü		Örneklem Büyüklüğü	
		100-249	250-500	100-249	250-500	100-249	250-500	
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25								
Bias	Sabit	peto	1,9165	1,4945	1,2075	0,9522	1,0312	0,9263
		mh	0,5062	0,3222	0,1463	0,0274	0,0572	0,0208
	Rasgele	peto	1,9057	1,4903	1,2251	0,9578	1,0420	0,9279
		mh	0,5116	0,3452	0,1689	0,0487	0,0930	0,0448
RMSE	Sabit	peto	4,4552	2,9765	2,2086	1,5480	1,6321	1,2845
		mh	2,4160	1,5630	1,0731	0,7259	0,7359	0,5296
	Rasgele	peto	4,3922	3,0057	2,2143	1,5535	1,6426	1,2849
		mh	2,2869	1,6088	1,0194	0,7112	0,6890	0,5161
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33								
Bias	Sabit	peto	0,8156	0,3819	0,2982	0,1977	0,1738	0,1569
		mh	0,5600	0,1963	0,1163	0,0463	0,0200	0,0146
	Rasgele	peto	0,7881	0,3923	0,2932	0,1987	0,1681	0,1593
		mh	0,5018	0,2062	0,1106	0,0519	0,0288	0,0214
RMSE	Sabit	peto	2,4660	1,3385	0,9507	0,6185	0,5966	0,3919
		mh	2,1192	1,1288	0,7557	0,4935	0,4717	0,3006
	Rasgele	peto	2,4103	1,3456	0,9405	0,6169	0,5895	0,3960
		mh	1,8990	1,1170	0,6944	0,4802	0,4328	0,2930
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5								
Bias	Sabit	peto	0,2876	0,0677	0,0536	0,0247	0,0400	0,0074
		mh	0,3209	0,0748	0,0541	0,0250	0,0392	0,0074
	Rasgele	peto	0,2708	0,0669	0,0537	0,0240	0,0393	0,0073
		mh	0,2782	0,0720	0,0459	0,0230	0,0353	0,0072
RMSE	Sabit	peto	0,8922	0,4410	0,3454	0,2123	0,2432	0,1483
		mh	1,0182	0,4836	0,3486	0,2140	0,2408	0,1487
	Rasgele	peto	0,8692	0,4361	0,3420	0,2108	0,2435	0,1476
		mh	0,9024	0,4634	0,3194	0,2068	0,2148	0,1438



Şekil 4.15. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.



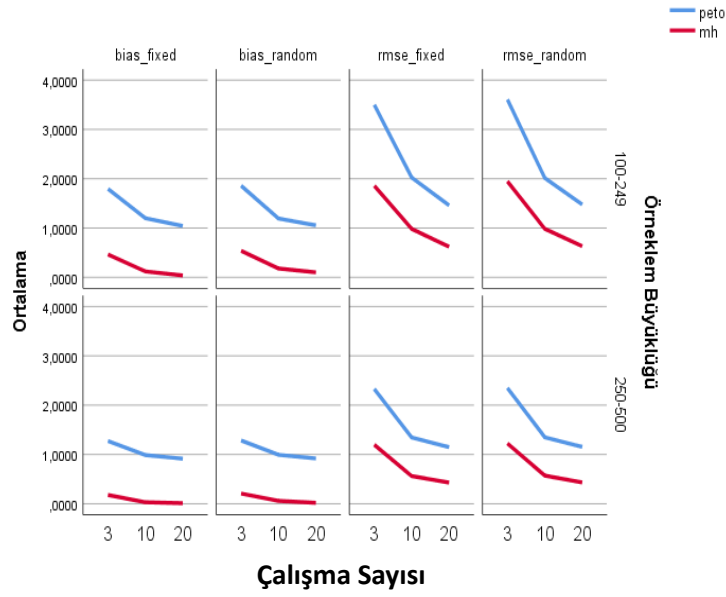
Şekil 4.16. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.



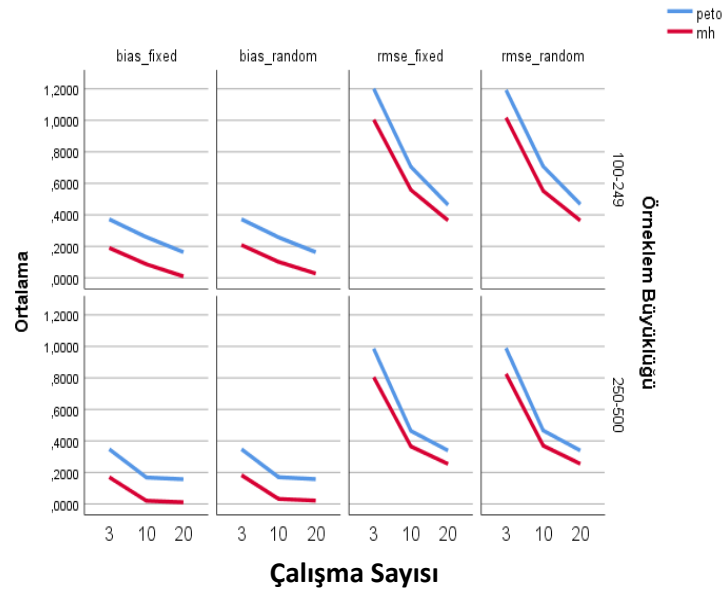
Şekil 4.17. Prevalans=0,05 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.

Tablo 4.9. Prevalans=0,1 için farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı, çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ile etkene maruz kalma olasılıklarına göre Bias ve RMSE ortalama değerleri.

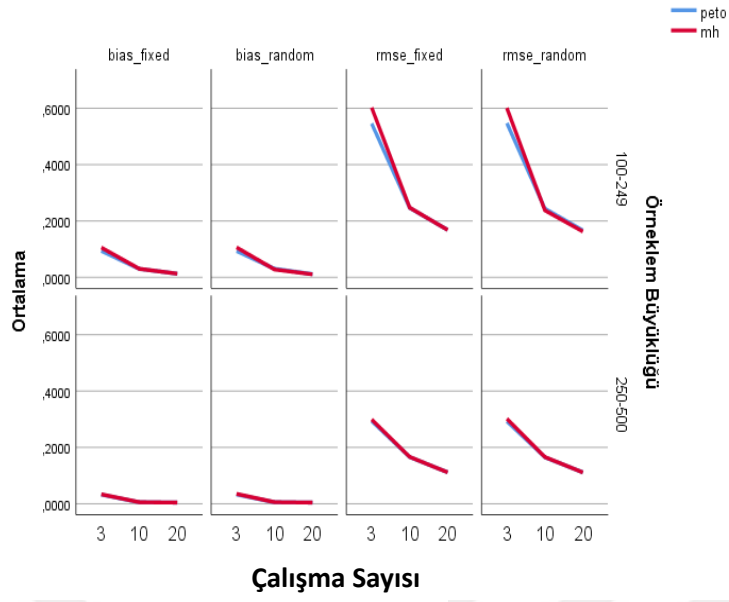
Ölçüt	Model	Yöntem	Meta Analiz Sayısı					
			3		10		20	
			100-249	250-500	100-249	250-500	100-249	250-500
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25								
Bias	Sabit	peto	1,7932	1,2717	1,1996	0,9875	1,0417	0,9140
		mh	0,4635	0,1777	0,1202	0,0303	0,0381	0,0127
	Rasgele	peto	1,8581	1,2833	1,1924	0,9924	1,0558	0,9184
		mh	0,5378	0,2070	0,1796	0,0587	0,1017	0,0181
RMSE	Sabit	peto	3,4993	2,3281	2,0233	1,3434	1,4586	1,1479
		mh	1,8569	1,1973	0,9835	0,5609	0,6203	0,4290
	Rasgele	peto	3,6065	2,3481	2,0130	1,3483	1,4775	1,1532
		mh	1,9479	1,2233	0,9827	0,5701	0,6315	0,4328
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33								
Bias	Sabit	peto	0,3721	0,3476	0,2589	0,1680	0,1631	0,1565
		mh	0,1904	0,1699	0,0869	0,0199	0,0095	0,0106
	Rasgele	peto	0,3721	0,3475	0,2574	0,1696	0,1631	0,1574
		mh	0,2090	0,1825	0,1012	0,0314	0,0279	0,0214
RMSE	Sabit	peto	1,2013	0,9857	0,7053	0,4634	0,4639	0,3389
		mh	1,0043	0,8046	0,5583	0,3651	0,3648	0,2535
	Rasgele	peto	1,1929	0,9887	0,7077	0,4661	0,4677	0,3387
		mh	1,0173	0,8257	0,5522	0,3698	0,3640	0,2545
Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5								
Bias	Sabit	peto	0,0940	0,0326	0,0300	0,0053	0,0130	0,0042
		mh	0,1058	0,0337	0,0302	0,0054	0,0129	0,0043
	Rasgele	peto	0,0934	0,0330	0,0304	0,0053	0,0116	0,0045
		mh	0,1062	0,0350	0,0280	0,0057	0,0107	0,0044
RMSE	Sabit	peto	0,5459	0,2938	0,2461	0,1656	0,1684	0,1114
		mh	0,6026	0,2994	0,2472	0,1663	0,1682	0,1114
	Rasgele	peto	0,5474	0,2926	0,2439	0,1649	0,1664	0,1113
		mh	0,6012	0,3019	0,2379	0,1658	0,1625	0,1111



Şekil 4.18. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,25 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.



Şekil 4.19. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,33 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.



Şekil 4.20. Prevalans=0,1 ve Etkene Maruz Kalma Olasılığı=0,5 olduğunda sabit ve rasgele etkili model için çalışma sayısı ve örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE değerlerinin değişimi.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, Peto ve MH yöntemleri temelinde, meta analize dahil edilen çalışma sayısı, örneklem büyüklüğü, etkene maruz kalma olasılığı ve farklı modellerin, nadir olaylarda nitel değişkene ilişkin parametre kestirimine etkisi olduğu düşünülerek; bu faktörler altında farklı benzetim durumlarında hangi faktör ya da faktörlerin kestirim performansına etki ettiği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Özetle, süreklilik düzeltmesinin kullanılması ve kullanılmaması durumunda odds oranlarının gerçek parametre değerine göre nasıl değiştiği, hangi faktörlerden etkilendiği incelenmiştir.

Simülasyon çalışması sonucunda elde edilen tablo ve grafikler incelendiğinde, prevalans 0,01 olduğunda; elde edilen odds oranlarının ortanca değerleri tüm etkene maruz kalma olasılığı kombinasyonlarında sabit etki modelinde, rasgele etki modelinde elde edilen değerlere göre daha düşük veya benzer düzeydedir. Bu durum, sabit etki modelinin ortanca değerleri açısından daha istikrarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Özellikle Peto yöntemi, sabit etkili modelde daha düşük ve benzer ortanca değerlerine sahip olduğu için sabit etkili modelinin tercih edilebilir olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde sabit etki modelinde MH yöntemi de benzer ortanca değerleri vermiştir. Ancak MH yöntemi hem sabit hem de rasgele etki modelinde Peto yöntemine göre performans (yanlılık ve RMSE ortalama değerleri) açısından daha başarılı bulunmuştur. Bu nedenle nadir olaylarda süreklilik düzeltmesi kullanan MH yönteminin önerilmesinin uygun olduğu görülmüştür.

250-500 örneklem büyüklükleri daha düşük meta analize alınan çalışma sayıları durumlarında, gerçek değere daha yakın ortanca değeri verdiğinden daha güvenilir ve tutarlı sonuçlar elde edilebilir.

Prevalans 0,05 olduğunda elde edilen odds oranlarının ortanca değerleri etkene maruz kalma olasılığı 0,25 ve 0,33 durumunda, hem sabit hem rasgele etki modellerinde MH yöntemi Peto yönteminden elde edilen sonuçlara göre daha düşük bulunmuştur. Yani yine yukarıda belirtildiği gibi MH yöntemi ile elde edilecek olan odds oranı kestirimi gerçek parametre değerine daha yakındır.

Prevalans 0,1 olduğunda elde edilen odds oranlarının ortanca değerleri etkene maruz kalma olasılığı 0,25 ve 0,33 durumunda, süreklilik yönteminin kullanıldığı MH yönteminden elde edilen sonuçlara göre Peto yönteminden daha yüksektir. Yani düşük etkene maruz kalma olasılık değerlerinde MH yöntemi gerçek parametre değerine daha yakın sonuç vermekte ve performans açısından (yanlılık ve RMSE) daha başarılı olduğu söylenebilir.

Tüm farklı prevalans değerlerinde; farklı model, yöntem, meta analizine alınan çalışma sayısı ve çalışmalardaki örneklem büyüklüklerine göre yanlılık ve RMSE ortalama değerlerinde, etkene maruz kalma olasılığı 0,25 iken, yanlılık ve RMSE genellikle daha yüksektir. Yani, nadir olayların tahmin edilmesinin daha zor olduğu söylenebilir.

Etkene maruz kalma olasılığı 0,5 olduğu her koşulda her iki yöntemde de hesaplanan ortanca değerleri 1 seviyelerinde veya çok yakındır. Yani, yüksek etkene maruz kalma olasılık değerlerinde yöntemlerin birbirine çok yakın performans gösterdiği görülmüştür. Etkene maruz kalma olasılığı 0,5 durumunda hem yanlılık hem de RMSE değerleri düşmektedir. Bu, olay olasılığının yüksek olduğu durumlarda tahmin doğruluğunun daha doğru olduğunu göstermektedir. Meta analize dahil edilen çalışma sayısının fazlalığı, yüksek örneklem büyüklüğü, yüksek olay olasılığı, yanlılık ve RMSE değerlerini düşürerek tahmin doğruluğunu artırmaktadır. Küçük örneklem veya meta analize dahil edilen çalışma sayısının az olması durumunda MH yöntemlerinin tercih edilmesi daha doğru sonuçlar verebilmektedir.

Meta analizine alınan çalışma sayısı az olduğunda, prevalans arttıkça yanlılık ve RMSE açısından azalma olmakla birlikte bu değerlerin çalışma sayısı 10 ve 20 de azalma eğiliminde olduğu ancak çalışma sayısı 3'teki performansının daha kötü olduğu bulunmuştur. Meta analizine alınan çalışma sayısı arttıkça ve etkene maruz kalma olasılığı arttıkça yöntemler (Peto ve MH) arası yanlılık ve RMSE değerlerindeki fark kapanmaktadır. Düşük prevalans değerlerinde yanlılık ve RMSE değerleri hep yüksek seyretmiştir. Farklı örneklem büyüklüklerinde de benzer sonuçlar görülmüştür.

Sonuç olarak etkene maruz kalma olasılığı, meta analize dahil edilen çalışma sayısı ve çalışmalardaki örneklem büyüklükleri, meta analizde parametre kestiriminde önemli faktörlerdir ve MH yönteminin Peto yöntemine göre performansı daha iyidir.

Her iki tedavi kolunda da hiçbir olayın meydana gelmediği, toplam sıfır olay çalışmalarında süreklilik düzeltmesinin uygulanıp uygulanmayacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı uzmanlar, bu tür çalışmaların analizden çıkarılması ve süreklilik düzeltmesinin kullanılmaması gerektiğini savunurken, diğerleri sıfır toplam olay çalışmalarını hariç tutmanın mevcut bilgilerin de göz ardı edilmesi anlamına geleceğini öne sürmektedir (1,52,60). Bu tez çalışmasında her iki kolda da sıfır olması durumunda veri üretimi tekrarlanmış yani bu tür çalışmalar dışarıda bırakılmıştır. Bu yüzden alan yazında yer alan bu tartışma başka araştırmacılar tarafından araştırılmalıdır.

Literatür incelemesi sonucunda, MH yönteminin nadir olaylarda ters varyans yönteminden veya Peto'nun odds oranından daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (80). Sweeting ve arkadaşları ile Bradburn ve arkadaşları tarafından yapılan simülasyon çalışmalarında ise Peto yönteminin olayın nadir olduğu, tedavi gruplarının dengeli olduğu ve etkilerin çok büyük olmadığı durumlarda iyi bir şekilde çalıştığını göstermiştir. Bu koşullar sağlanmadığı takdirde Peto'nun yönteminin taraflı sonuçlar vereceği, bu nedenle de Cochrane, Peto yöntemini nadir olaylar meta analizi için varsayılan yaklaşım olarak önermemektedir. MH yöntemi, Peto yönteminin kötü performans gösterdiği durumlarda (örneğin, tedavi grupları dengesiz olduğunda) daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir (1,3,51).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meta analiz, farklı zaman ve yerlerde yürütülen bağımsız araştırmalardan elde edilen verileri bir araya getirerek çalışmalar arasındaki tutarsızlıkları ve farklılıkların nedenlerini istatistiksel olarak incelemek amacıyla geliştirilmiş bir yöntem olduğu için daha güçlü ve güvenilir sonuçlara ulaşmak açısından önemi modern bilim dünyasında giderek artmaktadır.

Nadir olayların meta analizinde yöntem karşılaştırılmasına ilişkin yapılan meta analiz çalışmalarının çoğunluğu süreklilik düzeltmesinden bağımsız olarak yapılan çalışmalardır. Bu kapsamda, bu tez çalışması ile örneklem büyüklüğü, meta analize alınan çalışma sayısı gibi değişkenlere bağlı olarak olay olasılıklarının farklı olduğu durumlar için performans ölçülerinin tahminine ilişkin bir çalışma yapılmıştır.

Simülasyon çalışması sonucunda, meta analize alınan çalışma sayıları, örneklem büyüklüğü ve etkene maruz kalma olasılığının nadir olay durumlarında etkili olduğu, nadir olay durumunda süreklilik düzeltmesinin daha düşük yanlılık ve RMSE değerleri verdiği görülmüştür. Bu da süreklilik düzeltmesi uygulanan yöntemlerin kullanıldığı veri setlerinde gözelerden birinde gözlem olmadığında daha güvenilir sonuçlar verebileceğini göstermiştir.

Bu tezde kullanılan R yazılımına ait “metadat” paketi ile simülasyon sayısı 1000 ile sınırlandırılmıştır. İlerleyen çalışmalarda, teknolojinin ilerlemesi ve daha hızlı çalışan kodların oluşturulmasıyla simülasyon tekrar sayısı artırılarak çalışma sonuçları güncellenebilir.

Ek olarak, farklı çalışma sayısı, farklı örneklem büyüklükleri ve farklı etkene maruz kalma olasılıkları için daha geniş bir simülasyon çalışması yapılarak bu tezde kullanılmamış senaryolar içinde genelleştirilmiş olan bulguların geçerliliği çalışılmalıdır.

Nadir olayların meta analizinde süreklilik düzeltmesi olmaksızın ve göreceli riske dayalı farklı yöntemler temelinde ve farklı dağılımlar dikkate alınarak araştırma yapılabilir. Aynı şekilde her iki gözede de sıfır olduğu durumlar için çalışmaların yapılması alan yazına katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004;23(9):1351-75.
2. Finkelstein MO, Levin B. Meta-Analysis Of “Sparse” Data: Perspectives From The Avandia Cases. *Jurimetrics.* 2012(53):123-53.
3. Efthimiou O. Practical guide to the meta-analysis of rare events. *Evid Based Mental Health.* May 2018;21(2):72-6.
4. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Localio AR. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
5. Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenilirlik, Ankara: Detay Yayıncılık; 2020. s.300-609.
6. Özbay Ö. Çapraz Tablo Analizi Nasıl Yapılır?: Pratik Bir Açıklama. *Türkiyat Araştırmaları.*460-70.
7. Cevahir E. SPSS ile Nicel Veri Analizi Rehberi. Kibele Yayınları. Temmuz 2020.
8. Terzi C, Şahin M, Yurdugül H. İki-Yönlü Olumsuzluk Çizelgelerinde Gözenek Artık Testi: Ki-Kare Analizi için Post-Hoc Testleri. *Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama.* 2023;13(1):304-28.
9. Güngör M, Bulut Y. Ki-Kare Testi Üzerine. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları.* 2008. Fırat Üniversitesi, Fen–Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü, 23119 – Elazığ. 84-89.
10. Greenland S. Relation of Probability of Causation to Relative Risk and Doubling Dose: A Methodologic Error That Has Become a Social Problem. *American Journal of Public Health.* August 1999;89(8):1166-9.
11. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions* 2003. 3rd Edition, Wiley, Interscience. s. 77-609.
12. Karahan S. Multinomial Logit Modeller Ve Bir Uygulama [Yüksek Lisans tezi]. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2005.
13. Pigott TD. *Advances in Meta-Analysis. Statistics for Social and Behavioral Sciences.* 2012. s.7-12.
14. Doğan İ, Doğan N. Odds Oranı için Logit Güven Aralıkları: Bir Benzetim Çalışması. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi.* 2023;15(1):67-78.
15. Erdoğan İ. Ki-Kare İstatistiğine Dayalı İlişki Ölçüleriyle Üniversite Öğrenci Profiline İstatistiksel Analizi [Yüksek Lisans tezi]. Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2019.
16. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *International Biometric Society.* 1977;33(1):159-74.
17. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Second Edition* 2019. s.241-284.

18. O'Rourke K. An Historical Perspective On Meta-Analysis: Dealing Quantitatively With Varying Study Results. *Journal of The Royal Society Of Medicine*. 2007; 100(12):579-582.
19. Egger M, Smith GD, Sterne JAC. Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med JRCPL*. 2001;1:478-84.
20. Akgöz S, Ercan İ, Kan İ. Meta-analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(2):107-12.
21. Hedges LV, Pigott TD. The power of statistical tests for moderators in meta-analysis. *Psychol Methods*. 2004;9(4):426-45.
22. Deliktaş A, Kabukcuoğlu K, Kış A. Meta-analysis application process in nursing: A guide intended for methodology<p>Hemşirelikte meta-analiz uygulama süreci: Metodolojiye yönelik bir rehber. *Journal of Human Sciences*. 2016;13(1).
23. AB H. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010;14(1):29-37.
24. Açıklık C. Meta-analiz ve Kanıtı Dayalı Tıp'taki Yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2009;19:164-72.
25. Normand S-LT. Tutorial In Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining, And Reporting. *Statistics In Medicine Statist Med*. 1999;18:321-59.
26. Topçu P. Cinsiyetin Bilgisayar Tutumu Üzerindeki Etkisi: Bir Meta Analiz Çalışması [Yüksek Lisans Tezi]. *Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü*;2009:1-93.
27. Küçükönder H, Efe E. Meta Analizi ve Tarımsal Uygulamalar. *KSÜ Doğa Bil Derg*. 2014;17(1):1-7.
28. Yeniay H. Yaşam Verilerinin Meta Analizi [Yüksek Lisans Tezi]. *Hacettepe Üniversitesi*; 2013.
29. Shao Y. Exact Inference for Meta-Analysis of Rare Events and Its Application in Human Genetics [Doktora tezi]: *Southern Methodist University*; 2021.
30. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchpnflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*. Feb 1999;28(1):1-9.
31. Kürü SA. Meta-Analiz. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2021;42(1).
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71.
33. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 10 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>.
34. Gandhi AP, Shamim MA, Padhi BK. Steps in undertaking meta-analysis and addressing heterogeneity in meta-analysis. 2023;1(1):78-92.
35. Tawfik GM, Dila KAS, Mohamed MYF, Tam DNH, Kien ND, Ahmed AM, et al. A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Trop Med Health*. 2019;47:46.

36. Aslan ÖŞ, Şen S, Terzi R. RevMan ile Meta-Analiz. Buca Eğitim Fakültesi Dergisi. 2023;56:436-62.
37. Polanin JR, Pigott TD, Espelage DL, Grotzinger JK. Best practice guidelines for abstract screening large-evidence systematic reviews and meta-analyses. Research Synthesis Methods. 2019;10(3):330-42.
38. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 29 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.3/chapter-10>.
39. Kılıçkap M. Meta-analizleri nasıl yorumlayalım: Türkiye’de kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yapılan meta-analizlerin metodolojik açıdan değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Derneği Araştırması. 2018;46(7):624-35.
40. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects. 2007:11-31.
41. Benligül EM, Bektaş M, Arslan G. Meta-Analizi Anlamak ve Yorumlamak: Hemşireler İçin Öneriler. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2022;15(1):86-98.
42. Kaşali K. Meta Analizde Heterojenlik Testinin Bir Örnek Üzerinde Uygulaması [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014.
43. Mittlbock M, Heinzl H. A simulation study comparing properties of heterogeneity measures in meta-analyses. STATISTICS IN MEDICINE Statist Med. 2006;25:4321-33.
44. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. 2009: s.103-125.
45. Rosenberg MS, Adams DC, Gurevitch J. MetaWin Statistical Software for Meta-Analysis. 2000(2): s.8-38.
46. Bohning D, Mylona K, Kimber A. Meta-analysis of clinical trials with rare events. Biom J. 2015;57(4):633-48.
47. Jia P, Lin L, Kwong JSW, Xu C. Many meta-analyses of rare events in the Cochrane Database of Systematic Reviews were underpowered. J Clin Epidemiol. 2021;131:113-22.
48. Vandermeer B, Bialy L, Hooton N, Hartling L, Klassen TP, Johnston BC, et al. Meta-analyses of safety data: a comparison of exact versus asymptotic methods. Statistical Methods in Medical Research. 2009;18:421-32.
49. King G, Zeng L. Logistic Regression in Rare Events Data. 2001:137-63.
50. Nazman E. Nadir Olaylarda Cezalandırılmış Lojistik Regresyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması [Doktora tezi]. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2019.
51. Liu D. Meta-Analysis of Rare Events. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online 2019. p.1-7.
52. Dahabreh IJ. Meta-analysis of rare events: an update and sensitivity analysis of cardiovascular events in randomized trials of rosiglitazone. Clinical Trials. 2008;5:116-20.

53. Cai T, Parast L, Ryan L. Meta-analysis for rare events. *Stat Med*. 2010;29(20):2078-89.
54. Ertok Ö, Akbil Ş, Cebeci Z. Türkiye’de Nadir Hastalıklar.1-76.
55. Dünya Nadir Hastalıklar Günü [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 1 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://www.turkimmunoloji.org/tr_TR/haberler/genel/dunya-nadir-hastaliklar-gunu/.
56. 28 Şubat Nadir Hastalıklar Günü Basın Bildirisi [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 1 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://solunum.org.tr/basin/1322/28-subat-nadir-hastaliklar-gunu-basin-bildirisi.html>.
57. Behçet Hastalığı [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 1 Temmuz 2024]. <https://cocukromatoloji.org/hastaliklar/behcet-hastaligi/>.
58. 7 milyon kişi ‘nadir hasta [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 5 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://medipol.com.tr/bilgi-kosesi/bunlari-biliyor-musunuz/7-milyon-kisi-nadir-hasta>.
59. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 1 Temmuz 2024]. <https://asi.saglik.gov.tr/asi/genel-bilgiler/26-asinin-bilinen-yan-etkileri.html>.
60. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain Effects of Rosiglitazone on the Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Death. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147:578-81.
61. Yates F. Contingency Tables Involving Small Numbers and the χ^2 Test. 2012;1(2):217-35.
62. Keus F, Wetterslev J, Gluud C, Gooszen HG, Van Laarhoven CJHM. Robustness Assessments Are Needed to Reduce Bias in Meta-Analyses That Include Zero-Event Randomized Trials. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(3):546-51.
63. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events—add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Statistics in Medicine*. 2014;34(7):1097-116.
64. Aydın N. *Statistical Data Analysis*. 2000.
65. Alpar R. *Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler*, Ankara: Detay yayıncılık; 2020. s.88-91.
66. Continuity Correction Factor: What it Is, When to Use [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 1 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://mathblog.com/statistics/definitions/continuity-correction/>.
67. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. Second Edition 2007(2). s.21-172.
68. Zhou Y, Zhu B, Lin L, Kwong JSW, Xu C. Protocols for meta-analysis of intervention safety seldom specified methods to deal with rare events. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020;128:109-17.
69. Takwoingi Y, Guo B, Riley RD, Deeks JJ. Performance of methods for meta-analysis of diagnostic test accuracy with few studies or sparse data. *Statistical Methods in Medical Research*. 2015;26(4):1896-911.

70. Mantel N. Chi-Square Tests with One Degree of Freedom; Extensions of the Mantel- Haenszel Procedure. *Journal of the American Statistical Association*. 1963;58(303):690-700.
71. Mantel N, Haenszel W. Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. 1959;22(4):719-48.
72. Robins J, Greenland S, Breslow EN. A General Estimator For The Variance Of The Mantel-Haenszel Odds Ra. *American Journal Of Epidemiology*. 1986;124(5):719-23.
73. Emerson JD. Combining estimates of the odds ratio: the state of the art. *Statistical Methods in Medical Research*. 2016;3(2):157-78.
74. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta Blockade During and After Myocardial Infarction: An Overview of the Randomized Trials Progress in Cardiovascular Diseases. 1985;27(5):335-71.
75. Piaget-Rossel R, Taffé P. Meta-analysis of rare events under the assumption of a homogeneous treatment effect. *Biometrical Journal*. 2019;61(6):1557-74.
76. Greenland S, Salvan A. Bias in the one-step method for pooling study results. *Statistics in Medicine*. 2006;9(3):247-52.
77. Demirhan H. rTableICC: An R Package for Random Generation of 2x2xK and RxC Contingency Tables. *The R Journal*. 2016; 8(1):48-63.
78. White T, Noble D, Senior A, Hamilton WK, Viechtbauer W. Meta-Analysis Datasets (Version 1.2-0). 2022. <https://cran.r-project.org/web/packages/metadat/metadat.pdf>.
79. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Research Synthesis Methods*. 2016;7(1):55-79.
80. Efthimiou O, Rücker G, Schwarzer G, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. Network meta-analysis of rare events using the Mantel-Haenszel method. *Statistics in Medicine*. 2019;1-21.

8. EKLER

EK-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

NADİR GÖRÜLEN OLAYLARIN META-ANALİZİNDE SÜREKLİLİK DÜZELTMELERİ VE PETO YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 9	% 8	% 4	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	9lib.net İnternet Kaynağı	% 1
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to UNICEUB Öğrenci Ödevi	% 1
4	hwbddocuments.env.nm.gov İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Universidad Internacional de la Rioja Öğrenci Ödevi	<% 1
6	yalinosgb.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	abis-files.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	cityofcedarsprings.org İnternet Kaynağı	<% 1

dergipark.org.tr

EK-3: Çalışma Veri Seti

No	Çalışma	Tedavi Grubu				Kontrol Grubu				Süre
		n	P	MI	CV	n	P	MI	CV	
1	49653/011	176	4224	0	0	357	8568	2	1	24
2	49653/020	207	10,764	1	0	391	20,332	2	0	52
3	49653/024	185	4810	1	0	774	20,124	1	0	26
4	49653/093	109	2834	1	0	213	5538	0	0	26
5	49653/094	116	3016	0	0	232	6032	1	1	26
6	100684	47	2444	1	0	43	2236	0	0	52
7	49653/143	124	2976	0	0	121	2904	1	0	24
8	49653/211	114	5928	2	4	110	5720	5	5	52
9	49653/284	384	9216	0	0	382	9168	1	0	24
10	712753/008	135	6480	0	0	284	13,632	1	0	48
11	AVM100264	302	15,704	1	1	294	15,288	0	2	52
12	BRL49653C/185	142	4544	0	0	563	18,016	2	0	32
13	BRL49653C/334	279	14,508	1	1	278	14,456	2	0	52
14	BRL49653C/337	212	5088	0	0	418	10,032	2	0	24
15	49653/015	198	4752	1	0	395	9480	2	2	24
16	49653/079	106	2756	1	1	203	5278	1	1	26
17	49653/080	99	15,444	2	0	104	16,224	1	0	156
18	49653/082	107	2782	0	0	212	5512	2	1	26
19	49653/085	139	3614	1	0	138	3588	3	1	26
20	49653/095	96	2496	0	0	196	5096	0	1	26
21	49653/097	120	18,720	1	0	122	19,032	0	0	156
22	49653/125	173	4498	1	0	175	4550	0	0	26
23	49653/127	58	1508	0	0	56	1456	1	0	26
24	49653/128	38	1064	0	0	39	1092	1	0	28
25	49653/134	276	7728	2	0	561	15,708	0	1	28
26	49653/135	111	11,544	3	1	116	12,064	2	2	104
27	49653/136	143	3718	0	0	148	3848	1	2	26
28	49653/145	242	6292	0	0	231	6006	1	1	26
29	49653/147	88	2288	0	0	89	2314	1	0	26
30	49653/162	172	4472	0	0	168	4368	1	1	26
31	49653/234	61	1586	0	0	116	3016	0	0	26
32	49653/330	377	19,604	0	0	1172	60,944	1	1	52
33	49653/331	325	16,900	0	0	706	36,712	0	1	52
34	49653/137	185	5920	2	1	204	6528	1	0	32
35	SB-712753/002	280	6720	0	0	288	6912	1	1	24
36	SB-712753/003	272	8704	0	0	254	8128	1	0	32
37	SB-712753/007	154	4928	0	0	314	10048	1	0	32
38	SB-712753/009	160	3840	0	0	162	3888	0	0	24
39	49653/132	112	2688	0	0	442	10,608	1	1	24
40	AVA100193	124	2976	0	0	394	9456	1	1	24
41	AVD102209	131	10,218	0	1	132	10,296	0	0	78
42	AVD104742	213	5538	0	0	160	4160	0	0	26
43	AVD100521	337	9436	7	3	331	9268	8	4	28
44	AVA105640	250	6500	1	1	331	8606	1	0	26
45	ARA102198	49	1176	0	0	49	1176	0	0	24
46	49653/044	51	1326	0	0	101	2626	0	0	26
47	49653/096	115	2990	0	0	232	6032	0	0	26
48	49653/109	25	650	0	0	52	1352	0	0	26
49	49653/325	195	4680	0	0	196	4704	0	0	24
50	49653/282	75	1800	0	0	70	1680	0	0	24
51	49653/351	29	1508	0	0	28	1456	0	0	52
52	49653/369	24	624	0	0	25	650	0	0	26
53	49653/452	24	576	0	0	26	624	0	0	24
54	DREAM	2634	410,904	9	10	2635	411,060	15	12	156
55	ADOPT19	2895	602,160	41	5	1456	302,848	27	2	208
56	RECORD	2227	579,020	56	71	2220	577,200	64	60	260

9. ÖZGEÇMİŞ

