

DERLEME

## Meta-analizi

Semra AKGÖZ, İlker ERCAN, İsmet KAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Günümüzde hızlı bir şekilde artan, sıklıkla farklı bulgulara sahip araştırmalar meta-analizi ihtiyacını arttırmıştır. Meta-analizi, belirli bir konuda yapılmış birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir. Onun spesifik yönü, tek başına yargıya güvenmekten ziyade nicel yöntemleri kullanmasıdır. Bu özellik, onu literatürlerin klasik gözden geçiriminden ayırır. Bu derlemenin amacı, iyi bir meta-analizi çalışmasının altında yatan temel prensipleri anlamak, hem bir meta-analizi çalışması yürütürken hem de yayınlanmış meta-analizi raporlarını değerlendirirken ve onların sonuçlarını kullanıp kullanmayacağımıza karar verirken yardımcı olmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Meta-analizi. Birleştirilmiş p-değeri.

### Meta-analysis

### ABSTRACT

The rapidly increasing volume of research, often with discrepant findings, has lead to an increase in the need for meta-analysis today. Meta-analysis refers to the critical review and integration of the findings of seperate studies. Its spesific feature is the use of quantitative methods rather than reliance on judgment alone. This feature distinguishes it from most traditional literature reviews. The aim of this review is to help to conduct meta-analytic studies and appraise published reports of meta-analyses and decide whether to use their results by understanding the basic principles that underlie good meta-analytic studies.

**Key Words:** Meta-analysis. Combined p-values.

Günümüzde bilimsel çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız çalışmalarda sıklıkla birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Bu bilgi yığını yorumlamak ve yeni çalışmalara yol açmak için, kapsayıcı ve güvenilir nitelikte üst çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda uluslararası bilimsel tıp dergilerinde sıklıkla karşımıza çıkan meta-analizi, bu olanağı sunmaktadır. İyi bir meta-analizi çalışmasının altında yatan temel prensipleri anlamak, hem bir meta-analizi çalışması yürütürken hem de yayınlanmış meta-analizi raporlarını değerlendirirken ve onların sonuçlarını kullanıp kullanmayacağımıza karar verirken yardımcı olur. Bu derlemede meta-analizi yöntemi hakkında bilgi sunulmaktadır.

Geliş Tarihi: 31.03.2004  
Kabul Tarihi: 22.06.2004

Uzm. Dr. Semra AKGÖZ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyoistatistik Anabilim Dalı  
16059 Görükle/BURSA  
Tel: 0 224 4428666 / 1047  
e-mail: sakgoz@uludag.edu.tr

### Meta-analizi Nedir?

Meta-analizi, belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir. Meta-analizi, klinikçilere ve tıbbi araştırmacılara çeşitli çalışmaların sonuçlarını özetleyen nicel yöntemler sunar ve sonuçların birleştirilmesi ile ortak yargıya ulaşmalarını sağlar<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

Çalışma sonuçlarını birleştirmenin nicel yöntemleri ilk kez 1930'ların başlarında tanımlanmış, 1970'lerde ilgi büyümüş ve özellikle sağlık alanında ilk uygulamaları görülmüştür. Glass 1976'da bu çeşitli araştırmalara ilk olarak "Meta-analizi" adını vermiştir. 1980'lerde Oxford'da Peto ve arkadaşlarının yoğun çalışmaları sayesinde gelişmeye başlamıştır. Hedges ve Olkin (1985) ile Petitti (1994), meta-analizin istatistiksel yöntemlerini, Greenland (1987) deneysel olmayan çalışmaların meta-analizi için istatistiksel yöntemleri detaylı olarak tanımlamışlardır<sup>3, 4</sup>.

Meta-analizi, ayrı çalışmaların bulgularının birleştirilmesi ve eleştirilerin yeniden gözden geçirilmesi yöntemidir. Onun özgüllüğü, tek başına yargıya gü-

venmekten ziyade nicel yöntemleri kullanmasıdır. Bu, onu literatürlerin klasik gözden geçiriminden ayırır.

Sacks ve arkadaşları (1987), rassal kontrollü klinik denemelerin ("randomized controlled clinical trials") meta-analizini incelemiş ve genel olarak meta-analizinin 4 amacı olduğuna karar vermişlerdir<sup>2,5</sup>:

1. Örnek büyüklüğünü arttırmak suretiyle istatistiksel anlamlılığı arttırmak,
2. Belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçları birbirine uygun düşmediği zaman belirsizlik hakkında karar vermek,
3. Etki büyüklüğünün ("effect size") tahminlerini geliştirmek,
4. Çalışmanın başında düşünülmeyen sorulara yanıt bulmak.

Bu amaçlara, özellikle rassal kontrollü klinik deneylerle ulaşılmaktadır.

### **Meta-analizinde Birden Çok Çalışmanın Bulgularını Birleştirmenin Avantajları Nelerdir?**

Abramson (1994), belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın bulgularını birleştirmenin avantajlarını şöyle belirtmiştir<sup>4</sup>:

1. Eğer bireysel çalışmalar benzer bulgulara sahip ise, elde edilmiş sonuçların geçerliliği kuvvetlenecektir.
2. Bireysel çalışmalar istatistiksel anlamlılık ile sonuçlanmak için çok küçük örnekleme sahip olabilir, fakat meta-analizi çalışmaların bulgularını birleştirerek bunun üstesinden gelebilir.

Örneğin, kemoterapi alan kanser hastalarında total parenteral nütrisyonun 7 rassal kontrollü klinik çalışmasında, enfeksiyon -genellikle sepsis ve pnömoni- hızlarının arttığı rapor edilmiştir. Fakat hiç bir çalışma ile istatistiksel önemde bir etki bulunamamıştır. Oysa, birleştirilmiş sonuçlar dikkate değer bir riskin var olduğunu göstermiştir. Total parenteral nütrisyonun, kemoterapi alan kanser hastalarında enfeksiyonun gelişiminde istatistiksel olarak önemli bir şekilde yaklaşık 4 kat artışa yol açtığı bulunmuştur<sup>6</sup>.

3. Bireysel bir çalışmanın gözlenen sonucunun bir artefakt veya şans bulgusu olduğunu açıklayabilir.
4. Eğer bireysel çalışmalar farklı bulgulara sahip ise, bu farklılıklar için sebepleri araştırmak yeni hipotezlerin formüle edilmesine veya yeni bilgilere götürebilir.
5. Eğer bireysel çalışmalar benzer bulgulara sahip ise, onları birleştirmek çalışılan diğer

ilişkilerin gücünü veya bir müdahalenin etkisini daha iyi tahmin etmeyi sağlayabilir.

6. Farklı çalışmalarda uygulanmış çeşitli müdahalelerin etkilerini kıyaslamak mümkün olabilir.
7. Farklı çalışmalarda uygulanmış bir müdahalenin çeşitli etkilerini kıyaslamak mümkün olabilir.

### **Meta-analizi Hangi Tür Çalışmalara Uygulanabilir?**

Meta-analizi, herhangi bir türdeki niceliksel çalışmalara uygulanabilir: kontrollü klinik çalışmalar, yarı deneyler, gözlemsel çalışmalar (kohort, vaka-kontrol çalışmaları, ...) gibi. Çoğu meta-analizi nedensel ilişkileri açıklamayı amaçlayan çalışmalarla ilgilenmesine rağmen, nedensel olmayan ilişkilerin çalışmalarına, tanımlayıcı araştırmalara, tarama çalışmalarına, teşhis yöntemlerinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarına, maliyet-etkinlik çalışmalarına ve diğer konulara da uygulanabilir<sup>4</sup>.

### **Belirli Bir Konuda Yapılmış, Birbirinden Bağımsız, Kontrollü Klinik Çalışmaların Bulguları Arasındaki Farklılıklar İçin Olası Açıklamalar Nelerdir?**

Genel olarak belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız çalışmaların bulguları arasındaki farklar şansa, çalışmaların uygulamalarındaki veya koşullarındaki farklılıklara ya da çalışılan kişiler arasındaki farklılıklara bağlı olabilir. Deneysel olmayan çalışmalarda farklı bulguların görülmesi daha fazla mümkündür. Ayrıca rassal kontrollü klinik çalışmaların kohort çalışmalarıyla benzer bulgularla sonuçlanması, vaka-kontrol çalışmalarıyla ise farklı bulgularla sonuçlanması daha fazla olasıdır.

Kontrollü klinik çalışmaların bulguları arasındaki farklılıklar için olası açıklamalar şunları içerebilir<sup>2,4,7,8</sup>:

1. Teşhis, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerindeki farklılıklar,
2. Kişileri çalışmaya dahil etme kriterleri benzer olsa bile, kişilerin durumlarındaki temel farklılıklar,
3. Tedavi ve kontrol gruplarına ayırma tarzındaki farklılıklar (rassal veya diğer yöntemler),
4. Dozaj ve zamanlamadaki farklılıklar dahil, test edilen tedavi yöntemindeki farklılıklar,
5. Kontrollerin tedavisindeki farklılıklar (tedavisiz, plasebo, diğer tedaviler),
6. Komplikasyonlarla mücadele, destekleyici bakım dahil genel olarak tedavideki farklılıklar,

## Meta-analizi

7. Sonlanım (“outcome”) ölçütlerindeki farklılıklar,
8. İzleme zamanlarındaki farklılıklar,
9. Analizdeki değişkenlikler (örneğin, deneğin başlangıçta yerleştirildiği gruba göre veya çalışma süresince tedavisine devam ettiği gruba göre analizi),
10. Çalışma dizaynı veya çalışmanın yürütülmesindeki farklılıklar. Örneğin, yan tutmaktan kaçınmak için alınan önlemlerde, bir deneğin çalışmadan veya yerleştirildiği gruptan çıkartılma kriterlerinde, kayıp denekleri izlemek için harcanan çabalarda ve ölçümlerin doğruluğuna dikkat etmekte ayırt edilen farklılıklar.

## Meta-analizinin Uygulama Aşamaları Nelerdir?

Bir meta-analizinin yürütülmesi, genel olarak aşağıdaki aşamaları içerir<sup>1,3,4</sup>:

1. Problemi tanımlama,
2. Meta-analizine bireysel çalışmaları dahil etme kriterlerini belirleme,
3. Bireysel araştırmaları elde etme,
4. Meta-analiziyle ilişkili karakteristiklere göre her bir çalışmayı kodlama ve sınıflandırma,
5. Bireysel çalışmaların bulgularını birleştirme,
6. Meta-analizinin karakteristikleriyle birleştirilmiş bulguların ilişkisini kurma,
7. Meta-analizinin bulgularını rapor etme.

## Meta-analizine Alınacak Çalışmaların Seçilmesi

Bir toplumdan seçilecek örneklem üzerinde araştırma yaparak, belirli bir yanılma olasılığı ile, toplum hakkında tahminlerde bulunmaya ve genellemeler yapmaya çalışırız. Örneklemle yapılan araştırmalar, maliyet ve zaman yönünden daha ekonomiktir. Daha az kişiyle ve daha çabuk yapılabilir, daha kolay ve daha çabuk değerlendirilebilir. Örneklemle yapılan bir araştırmanın toplumdaki gerçek durumu ortaya çıkarabilmesi için temel koşul, seçilen örneklemin toplumu en iyi biçimde temsil edebilmesidir. Ancak ne kadar iyi seçilirse seçilsin bir örneklem hiçbir zaman toplumun aynısı olamaz. Çünkü, örnekleme alınan ve alınmayan birimlerin ortaya çıkardıkları rastlantıya bağlı hata toplamı, yani “örneklem hatası”, her zaman var olacaktır. Örneklemle yapılan bir araştırmada örneklem hatası dışlanamaz<sup>9</sup>.

Bir araştırmanın sonuçlarını kötü yönde etkileyebilecek çok sayıda hata kaynakları da vardır. Bu hata kaynaklarının araştırmacılar tarafından iyi bilinmesi ve yapılacak hataların en aza indirilmesi için gerekli

önlemlerin alınması, değerli bir sonuç elde edebilmek için zorunludur<sup>9</sup>.

Fletcher ve Fletcher (1979), uygun olmayan düzenle yapılan deney sonuçlarının, daha sonra uygun düzenle yapıldıklarında değiştiğini göstermiştir. Freidman ve arkadaşları (1978), bir çok klinik araştırmada örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle, tedavi yöntemleri arasındaki önemli farkları yakalama şansının kaybolduğunu saptamıştır<sup>10</sup>.

Bir meta-analizinin bulguları açık bir şekilde onun kapsadığı çalışmalara bağlıdır. Çünkü, tüm çalışmalarda farklılık vardır. Bu farklılıklar en azından, en iyimser yaklaşımla örneklem hatasına bağlıdır.

Bir çalışmanın meta-analizine dahil edilmesi veya çıkarılması için kriterler önceden ve yapılmak istenen meta-analizin hedefi doğrultusunda belirlenmelidir. Hedef, meta-analizinden ne öğrenilmek istendiğidir. Aynı zamanda bu kriterler, anlamlı bir şekilde bulguları birleştirmeyi zorlaştırabilecek, çalışmalar arasındaki aşırı farklılıkları da azaltacaktır. Örneğin, hastalığın epidemiyolojisinde, teşhis yöntemlerinde, tedavi yöntemlerinde geçen zaman boyunca bilinen veya şüphelenilen bazı değişiklikler var olmuş ise, meta-analizine bir zaman sınırlaması kuralı koymak ve eski çalışmaları dışlamak uygun olur<sup>4,7,8</sup>.

Meta-analizine çalışmaların objektif bir seçimini sağlamak için, kriterlerin belirlenmesi yanında bu kriterlerin uygulanması da önem taşır. Çalışmaların dahil edilmesiyle ilgili kararlar, onların sonuçları tarafından etkilenmemelidir. Çalışmaların seçiminde eğer mümkün ise, “körleme” yapılmalıdır. Yani araştırmacıların isimleri, onların unvanları, çalıştıkları kurum, sonuçların anlamlılığı gibi değerlendirmenin önyargısına yol açabilecek tüm materyal tanınmaz hale getirilmelidir. Hatta mümkün ise her bir çalışma, iki değerlendirmeci tarafından ayrı olarak değerlendirilmelidir. Böylece onlar, sonradan kararlarını karşılaştırabilir ve tartışarak bir uzlaşmaya varabilirler<sup>4,8</sup>.

Çalışma kalitesindeki farklılıklar, meta-analizine çalışmaların seçiminde bir başka sorunu oluşturmaktadır. Düşük kalitedeki çalışmaların bir meta-analizinden çıkartılıp çıkartılmaması gerektiği konusunda farklı fikirler vardır.

Düşük kalitedeki çalışmaların meta-analizine dahil edilmesini savunmanın dayanakları şunlardır<sup>4</sup>:

- i. Çalışmaların artan sayısının incelenen konunun çeşitli koşullarda incelenmesine izin vereceği, istatistiksel testlerin gücünü arttıracığı ve daha dar güven aralığını vereceği;
- ii. Eğer bir etki gerçekten var ise, çalışmaların artan sayısı ile, bu tutarlılığın tüm koşullarda daha inandırıcı bir şekilde gösterilebileceğidir. Diğer taraftan, eğer etki sabit değil ise, çalışmaların artan sayısı ile, bu tutarsızlığı saptamak ve belki de onun kaynaklarını açıklayabilmek mümkün olacaktır.

Şüphesiz meta-analizine daha fazla çalışmayı dahil etmenin avantajları, şüpheli bulguları dahil etmenin açık dezavantajlarına karşı dengeyi sağlar. Sıklıkla, gerçekte iyi çalışmalar yoktur ve seçim, varolan şeyin en iyi kullanımı ile bir meta-analizi yapmama arasındadır.

Çalışma kalitesinde farklılıkları hesaba katmanın bir yolu, her çalışmada istenen belli özelliklerin bulunup bulunmaması çerçevesinde kalite düzeyini belirleyecek bir skorlandırma veya kalite sıralama sisteminin kullanılmasıdır<sup>3,4,7,8</sup>.

Aşağıda bir meta-analizine dahil edilen çalışmaların kalitesinde farklılıklar bulunduğu zaman seçilebilecek olası yaklaşımlar sunulmuştur<sup>4</sup>:

1. Bulguları birleştirmeden önce kötü kaliteli çalışmalar çıkarılmak,
2. *Duyarlılık analizinin* (“*sensitivity analysis*”) bir formu olarak, kötü kaliteli çalışmalar çıkarıldığı zamanki birleştirilmiş bulgular ile tüm çalışmaların birleştirilmiş bulgularını kıyaslamak (en kötü kalitede olan çalışmanın çıkartılmasından sonra birleştirilmiş bulgular yeniden hesaplanır; sonra ikinci en düşük kalitedeki çalışmanın çıkartılmasından sonra birleştirilmiş bulgular yeniden hesaplanır; sonra üçüncü en kötü kalitedeki.... vb.),
3. Farklı kalitede olan çalışmaların bulgularını kıyaslamak,
4. Her bir çalışmaya, onun kalitesi tarafından belirlenen bir ağırlık vermek,
5. Eğer regresyon analizi kullanılıyor ise, modelde bir bağımsız değişken olarak çalışmanın kalitesinin bir ölçümünü kullanmak ve kalitedeki farklılıkların etkisini istatistiksel olarak kontrol etmek,
6. Eğer çok az veya hiçbir çalışma meta-analizine kabul edilebilir standarda ulaşmıyor ise, meta-analizini terk etmek ve daha iyi araştırmalar yapılması için araştırmacılara çağrıda bulunmak.

### Kayıp Çalışmaların Meta-analizine Etkileri

Bir meta-analizinde konuyla ilgili yayınların toplanması sırasında, literatür tarama yöntemlerinin bir çoğunun birlikte kullanımı önerilmektedir. Değişik kütüphanelerde değişik kaynaklar bulunabilir. Poynard ve arkadaşları (1985), karaciğer hastalıklarıyla ilgili olarak 34 derginin elle taranmasının 208 rassal kontrollü klinik çalışmayı açığa çıkarmasına rağmen, sadece bunların % 51'inin online (MEDLARS) kaynak araştırmasında bulunduğunu bildirmişlerdir<sup>4</sup>.

Bir meta-analizine, eğer mümkün ise, yayınlanmamış çalışmalarda dahil edilmelidir. Yayınlanmamış çalışmaların bulgularının daha az güvenilir olması

muhtemeldir, çünkü yayınlanmak için kabul edilebilir bulunmamıştır<sup>11</sup>. Ancak Chalmers ve arkadaşları (1990) ile Easterbrook ve arkadaşları (1991), araştırma dizaynının kalitesi ile yayınlanma olasılığı arasında hiçbir bağımsız ilişki görülmediğini bildirmişlerdir<sup>4</sup>.

Araştırmacılarda pozitif ya da anlamlı sonuçları olan araştırmaların yayınlanma şansının artacağına dair bir eğilim söz konusudur. Bu eğilim bilimsel dergiler tarafından da paylaşılmaktadır. Easterbrook ve arkadaşları, 1984-87 arasında onaylanmış 487 klinik araştırma projesi için yaptıkları bir incelemede, bulguları istatistiksel olarak önemli ya da pozitif sonucu olan araştırma projelerinin, bulguları istatistiksel olarak önemli olmayanlara göre yayınlanma oranının 2 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Kısacası sağlık alanında “*yayın yan tutması*” (“*publication bias*”) için çok fazla kanıt vardır<sup>10</sup>.

Bu nedenle eğer yayınlanmamış çalışmalar bulunuyor ise, onların yöntemleri ve bulguları hakkında bilgi almak için araştırmacılarla temasa geçilmelidir. Yayınlanmamış çalışmaların meta-analizine alınmasına bağlı olası yan tutmayı ele almanın bir kolay yolu, bunların hepsinin sıfır hipotezinin kabul edildiği, çalışılan değişkenler arasında hiç bir istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin görülmediği çalışmalar olduğu varsayımı ile, gözlenen anlamlı birleşik p-değerini bir anlamsız düzeye değiştirmek için kaç tane böyle (anlamsız p-değerli) çalışma olması gerektiğini hesaplamaktır<sup>4</sup>. Örneğin, bir tedavinin üstünlüğünü araştırmak için yapılmış rassal kontrollü klinik denemelerin bir meta-analizinde gözlenen anlamlı birleşik p-değerini, bir anlamsız düzeye değiştirmek için olması gereken, sıfır hipotezinin kabul edildiği (anlamsız p-değerli) çalışmaların sayısı 108 olarak hesaplanmış ise, böyle rapor edilmemiş 108 tane sıfır hipotezinin kabul edildiği rassal kontrollü klinik çalışmanın var olması çok muhtemel değildir. Bu nedenle yan tutmanın bu kaynağı önemsenmeyebilir.

Yayınlanmamış çalışmalar gibi, kayıp verilerin de meta-analizinin sonuçlarını bozucu bir etkisi olabilir<sup>4,7,8</sup>. Bu nedenle, özellikle aşağıdaki durumlar söz konusu olduğunda araştırmacılarla temas kurup, daha ileri bilgi toplamak yararlı olur:

1. Çalışma raporu, açık bir şekilde yöntemleri tanımlamıyorsa,
2. Çalışma, bir özette (“*abstract*”) rapor edilmiş ise,
3. Yerleştirildikleri tedavi rejimini kabul etmeyen deneklere veya izlemede kaybolanlara ne olduğu hakkında hiçbir bilgi sağlanmamış ise.

### Meta-analizinde Heterojeniteyi Açıklama

Farklı çalışmaların bulguları hiçbir zaman benzer değildir. Mesele, farklılıkların olup olmaması değil,

## Meta-analizi

onların makul bir şekilde görmezden gelinip gelinemeyeceğidir. Bir meta-analizinde birleştirilmiş bulguların kullanılmasından önce, heterojenite için hem bir istatistiksel test hem de bulguların görsel incelemesi (tercihen grafiksel olarak) uygulanmalıdır<sup>4,7,8</sup>.

Eğer heterojenite için istatistiksel test bir düşük p-değeri gösteriyor ise, çalışmaların bulguları arasındaki farklar ihmal edilemez. Ancak, heterojenite için testler düşük bir güce ("power") sahiptir ve net bir şekilde tanımlanmış anlamlılık düzeyi (kritik düzey) yoktur. Bu nedenle, p-değeri çok yüksek olmadıkça olası heterojenite aynı zamanda görsel olarak da incelenmelidir<sup>4</sup>. Bir heterojenite test sonucunun  $p=0.001$ 'lik anlamlılık düzeyine sahip olması, çalışma sonuçlarının heterojen olarak düşünülmesi gerektiğini anlatır. Böylece sabit-etki ("fixed-effect") modeli yani, ayrı çalışmalardaki bulgulardan tahmin edilebilen altta yatan bir tek gerçek etkinin var olduğu varsayımı savunulamaz olur.

Çalışma bulgularının güven aralıkları ile birlikte çizilmesi, sıklıkla homojenite veya heterojenitenin değerlendirmesini kısmen kolaylaştırır. Güven aralıkları her bir tahminin ne kadar kesin olduğunu ve bulguların istatistiksel olarak önemli olup olmadığını göstermektedir. Bulgular genellikle örneklem büyüklüğü ya da varyansın resiprokalı gibi bir kesinlik ölçümüne karşı çizilir. Eğer tüm çalışmalar gerçekte benzer bir değeri tahmin ediyor ise, bulguların dağılım aralığının daha dar olması gerekir. Küçük örnekler temelindeki güven aralıkları geniştir, oysaki daha büyük örneklerle ilişkili güven aralıkları dardır. Böylece kesinliğin artması ile yani örneklem büyüklüğünün artması veya varyansın azalması ile bir huni şekli oluşacaktır. Bu "huni görünümü", değerler arasındaki tutarsızlığın temel açıklamasının rassal hata olduğunu düşündürmektedir<sup>4</sup>.

Meta-analizine alınan çalışmaların bulguları arasında bir kez şansa atfedilebileceğinden daha fazla heterojenitenin var olduğuna karar verilir ise, sonraki adım, olası açıklamaları düşünmek ve farklılıkları incelemektir. Bir meta-analizi çalışmasına dahil edilen çalışmaların sahip olduğu olası yan tutmalar, bulguların herhangi bir heterojenitesini açıklamaya yardımcı olabilir; çalışma yöntemlerinin, çalışma koşullarının, çalışılan deneklerin, vb. çok farklı olduğu gibi. Bu olasılığı araştırmanın bir basit yolu çalışmaların kontrol gruplarındaki bulgularının heterojenite açısından karşılaştırılmasıdır<sup>4</sup>.

Duyarlılık analizi de heterojenite için bir başka yaklaşım yoludur. Kötü kaliteli çalışmalar analizden çıkartıldığı zaman, heterojenite istatistiksel olarak önemli bir şekilde halen kalıyor ise, bu gözlenen heterojenitenin en azından sadece meta-analizine alınan bazı çalışmaların kötü kalitesine atfedilebilir olmadığını gösterir. Duyarlılık analizi ve % 99 güven aralığı tüm meta-analizlerinde önerilmektedir<sup>4</sup>.

Eğer açıklanamayan heterojenite var ise, bilinmeyen yan tutmalar veya bilinmeyen etki değiştirici faktörler var olabilir. Böyle durumlarda, farklı çalışmalarda gerçek etkilerin farklı olduğu varsayımı temelindeki bir rassal-etkiler ("random-effects") modeli bazen bulguları özetlemek için kullanılabilir.

## Bir Meta-analizi Çalışmasını Değerlendirme

Yayınlanmış her bir meta-analizi en azından şu temel sorulara yanıtları içermelidir<sup>1,3,4,7</sup>:

1. Çalışmalar nasıl bulunmuştur?
2. Çalışmalar nasıl seçilmiştir?
3. Çalışmaların ayırıcı yönleri, meta-analizini haklı çıkarmak için yeterince benzer midir?
4. Çalışmalar ne kadar iyi dizayn edilmiş ve uygulanmıştır?
5. Çalışmaların bulguları, onları birleştirmeyi haklı çıkarmak için yeterince tutarlı mıdır?

Bir meta-analizi çalışmasının kalitesini değerlendirmek için aşağıda bir kontrol listesi sunulmuştur. Bu bilgiler, aynı zamanda, iyi bir meta-analizi çalışması sırasında nelere dikkat edilmesi ve yanıt verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır<sup>4,8</sup>:

### a) Hedefler

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

### b) Çalışmaların ayırt edilmesi ve seçilmesi

1. Çalışmalar nasıl bulunmuştur?
2. Yayınlanmamış raporlar araştırılmış mıdır? Eğer öyleyse, onların bulguları nasıl elde edilmiştir?
3. Çalışmalar nasıl seçilmiştir? Hangi dahil etme ve çıkarma kriterleri kullanılmıştır? Yan tutmadan kaçınmak için hangi önlemler alınmıştır?
4. Hangi çalışmalar çıkarılmıştır? Neden çıkarılmıştır?
5. Saptanan bir anlamlı birleşik p-değerini, bir anlamsız düzeye değiştirmek için kaç tane sıfır hipotezinin kabul edildiği (anlamsız p değerli) çalışmanın olması gerektiği hesaplanmış mıdır?

### c) Çalışmalar hakkında bilgi

1. Hangi çalışmalar dahil edilmiştir?
2. Bu çalışmaların kalitesini değerlendirmek için hangi kriterler kullanılmıştır? Değerlendirmede yan tutmadan kaçınmak için hangi önlemler alınmıştır? Eğer veriler eksik ise, kayıp bilgileri tamamlamak için hangi çabalar sarf edilmiştir?
3. Çalışmaların karakteristikleri nasıl farklılık göstermektedir? Örneğin, çalışma dizaynında, seçiminde, deneklerin karakteristiklerinde, dahil

etme ve çıkarma kriterlerinde, gruplara deneklerin atanması tarzında, izleme zamanlarında, ve vaka ve kontrol gruplarının tedavisinin detaylarında, sonlanım kriterlerinde, ve analizinde nasıl farklılıklar vardır?

4. Çalışmaların bulguları nasıldır? Eğer gruplar çalışmalarda karşılaştırılmış ise, her bir gruptaki bulgular nasıldır?

**d) Analiz yöntemleri**

1. Heterojenite nasıl test edilmiştir?
2. Çalışma kalitesindeki farklılıklar analizde nasıl hesaba katılmıştır?
3. Çalışmaların bulguları olası bir yan tutmayı kontrol etmek için uyarlanmış mıdır?
4. Hangi yöntemler bulguları birleştirmek için kullanılmıştır? Sabit-etki veya rassal-etkiler modeli kullanılmış mıdır?
5. Duyarlılık analizi yapılmış mıdır?
6. Çalışmaların veya bireylerin alt grupları karşılaştırılmış mıdır? Eğer öyleyse, bu bir önsel hipotezi mi, yoksa elde edilmiş veri hipotezini mi test etmek için yapılmıştır? Olası karıştırıcı faktörler karşılaştırmada dikkate alınmış mıdır?

**e) Bulgular**

1. Heterojenite testinin bulgusu nedir?
2. Birleştirilmiş bulguların güven aralığı nedir?

Sonuç olarak, klinikçiler ve tıbbi araştırmacılar için bir meta-analizin stratejisini anlamak önemlidir:

“Eğer yapabiliyorsan bulguları birleştir; eğer yapamıyorsan onları karşılaştır.”

**Kaynaklar**

1. Tyler CW, Last JM. Epidemiology. In Last JM, Wallace RB (eds). Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine. 13th edition. East Norwalk: Appleton & Lange; 1992. 11-39.
2. Saunders BD, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 2nd international edition. East Norwalk: Appleton & Lange; 1994.
3. Çağatay P. Meta-analiz ve Sağlık Bilimlerinde bir Uygulaması (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1994.
4. Abramson JH. Making Sense of Data. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1994.
5. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med 1987; 316: 450-55.
6. Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. Cancer 1986; 58: 1378-86.
7. Bailar III JC, Mosteller F. Medical Uses of Statistics. 2nd edition. Boston: NEJM Books; 1994.
8. Berman NG, Parker RA. Meta-analysis: Neither quick nor easy. BMC Med Res Methodol 2002; 2:10.
9. Sümbüllüoğlu V, Sümbüllüoğlu K. Sağlık bilimlerinde araştırma yöntemleri. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 1990.
10. Kan İ, Akgöz S, Ediz B, Ercan İ. Biyoistatistik Etiği. 3. Ulusal Tıp Etiği Kongresi Kongre Kitabı (cilt 1), Bursa, 2003; 333-39.
11. Relman AS. New reports of medical meetings: how reliable are abstracts? N Engl J Med 1980; 303: 277-8.