

META-ANALİZİ VE BİR UYGULAMA

Durdu SERTKAYA*

Aydan EROĞLU**

ÖZET

Bu çalışmada, meta-analizi ve meta-analizinde oldukça önemli olan etki büyüklüğü, etki büyüklüklerinin birleştirilmesi ve homojenlik konularına değinilmiştir. Uygulamada ise retroperitoneal sarkomlarla ilgili, yayınlanmış 16 makale verileri incelenip meta-analizi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meta-Analizi, Retroperitoneal Sarkomlar, Yaşam Çözümlemesi

1. GİRİŞ

İlk olarak sosyal araştırmalarda kullanılan meta-analizi yöntemi, daha sonra psikolojik çalışmalarda ve tıp araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır. Son yirmi beş yıldır tıp ve epidemiyolojik araştırma alanlarında meta-analizi ile ilgili uygulamalarda büyük oranda artışlar gözlenmiştir (Marubini ve Valsecchi, 1994; Sutton vd, 2000; Brockwell ve Gordon, 2001). Meta-analizi, klinik tıpta rasgele kontrollü klinik denemelerden sentezlenen sonuçlar için de kullanılmaktadır. Yayınlanan meta-analizlerinin sayısı üstel olarak artmaktadır (Engels vd, 2000).

Tierney (1997), yumuşak doku sarkomlu yetişkin hastalarda adjuvant kemoterapinin faydalı olup olmadığını araştırmak için rasgele denemeli on dört çalışma sonuçlarını kullanarak meta-analizi yapmıştır. Analiz sonucunda, adjuvant kemoterapinin yumuşak doku sarkomlu yetişkin hastalarda faydalı olmadığını belirtmiştir.

Smith, Avis ve Assmann (1999), yaşam kalitesini hastaların nasıl belirlediklerini ve yaşam kalitesinin sağlık durumundan farklı olup olmadığını belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, yaşam kalitesi ve sağlık durumu ile zihinsel, fiziksel ve sosyal fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için on iki kronik hasta çalışmasını ele alarak meta-analizi yapmışlardır.

Camma, Giunta, Fiorica, Pagliaro, Craxi ve Cottone (2000), rektal kanseri için adjuvant radyoterapinin faydasını araştırmak için rasgele kontrollü on dört klinik deneme ile meta-analizi yapmışlar ve adjuvant radyoterapinin rektal kanserinde faydalı olduğu sonucuna varmışlardır.

* Öğr. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara (haberleşme adresi)

** Doç. Dr., Numune Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi ve Cerrahi Onkoloji Bölümü, Konya

Tsao, Nadiminti, Sober ve Bigby (2001), moleküler serum belirleyicisi ya da metastatik melanoma olarak tirozinaz habercisi olan RNA için RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)'nin kullanımını incelemek için yirmi üç çalışmayla meta-analizi yapmışlar ve analiz sonucunda RT-PCR'nin kullanımının faydalı olduğunu belirtmişlerdir.

Dolan, Miltenburg, Granchi, Miller ve Brunicardi (2001), metastatik meme kanserli kadınlarda tümör yanıtı ve serum hormon düzeyleri üzerinde somatostain analogunun etkisini incelemek için on dört çalışmayla meta-analizi yapmışlardır. Analiz sonucunda, somatostain analogunun ilk-hat terapide verildiği zaman en iyi sonuçların alındığını belirtmişlerdir.

Sallam, Sadek ve Agameya (2003), çocuk sahibi olmaya yardımcı tekniklerden assisted hatching üzerinde etkili olduğu düşünülen parametreleri kullanan on üç rasgele kontrollü denemeye meta-analizi yapmışlardır. Sonuç olarak, hastalardaki gebelik, aşılama ve devam eden gebelik hızlarının assisted hatching'i önemli derecede artırdığını bulmuşlardır.

Zeka, Gore ve Kriebel (2003), orofarenks, yutak, gırtlak ve yemek borusu kanserleri ile alkol ve sigara tüketimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için on dört çalışmayla meta-analizi yapmışlardır. Analiz sonucunda, sigaranın gırtlak, alkolün ise yutak üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduklarını ifade etmişlerdir.

Maele ve Willems (2004), böcek öldürücü ilaçlara maruz kalmayla prostat kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yirmi iki çalışmayı ele alarak meta-analizi yapmışlardır. Analiz sonucunda, böcek öldürücü ilaçlara çok fazla maruz kalmanın, riski zayıf da olsa artırdığını belirtmişlerdir.

Bonovas, Filioussi, Tsantes (2004), şeker hastalığı ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için beş tanesi olay-kontrol, dokuz tanesi kohort çalışması olan ondört çalışmayı ele alarak meta-analizi yapmışlar ve prostat kanseri ile şeker hastalığının ilişkisini istatistiksel olarak önemli bulmuşlardır.

Tıbbi araştırmalarda kitleyi temsil yeteneği yüksek olan örneklem üzerinde çalışmak maddi olanaklar, zaman ve uzman doktor yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenlerle de çoğu zaman klinik ve epidemiyolojik uygulamalar sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Aynı konuda yapılmış pek çok araştırmanın sonuçları arasında uyumsuzluk ve tutarsızlık olmaktadır. Bu durum ise, karar vericinin belirlediği amaç doğrultusunda ilerlemesini engellemektedir. Çalışmalar arası ortaya çıkan bu tutarsızlıkların eleştirel değerlendirilmesi, farklılıkların nereden kaynaklandığının incelenmesi tıbbi bir bilginin kazanılmasında vazgeçilmez bir unsur olmaktadır. Böyle bir soruna, hem tıbbi hem de istatistiksel yöntemlerle yaklaşılması gereği duyulmuş ve meta-analizi yöntemi geliştirilmiştir (Mosteller ve Colditz, 1996; Normand, 1999).

Meta-analizi, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (Normand, 1999).

Meta-analizinin amaçları; tedavi etkisine göre yokluk hipotezini test etmek, tedavi etkisinin doğru ve kesin tahminini elde etmek, bulunanların güvenilir genelleştirilmeleri için metodolojik destek sunmak, ayrı ayrı yürütülmüş çalışmaları birleştirip parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü artırmak, yeni klinik denemeleri planlamada araştırmacılara yol göstermek, klinik uygulamada yeni terapi yöntemlerinin uygulama sınırlarını dengelemek biçiminde verilebilmektedir (Marubini ve Valsecchi, 1994).

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

Bireysel çalışma sonuçlarını birleştirmek için birçok istatistiksel teknikler kullanılmaktadır. Bunların en basiti sabit etki modeline (fixed effects model) dayanmaktadır. Bu modeldeki temel varsayım, herbir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. İstatistiksel tekniklerin dayandırıldığı diğer bir model ise rasgele etki modelidir (random effects model). Bu modele ilişkin meta-analizi yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim hem de çalışmaların kendi içindeki değişim analize dahil edilmektedir (Brockwell ve Gordon, 2001). Moses, Mosteller ve Buehler (2002) küçük çalışmaların ve büyük klinik denemelerin meta-analiz sonuçları arasındaki uyum ya da uyumsuzluk değerlendirmesi için bazı yöntemleri incelemişlerdir.

2. ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ VE ETKİ BÜYÜKLÜKLERİNİN BİRLEŞTİRİLMESİ

Etki büyüklüğü kavramı meta-analizinin temelini oluşturmaktadır. Etki büyüklüğü iki grup arasındaki farklılığın indeksi olarak alınabilmektedir. Meta-analizinde istatistiksel olarak birleştirilenler etki büyüklükleri olmaktadır. Sonuçları birleştirmenin değişik yöntemleri vardır ancak bu yöntemlerin tümü her çalışma için etki büyüklüklerini belirleyip birleştirmeye dayanmaktadır (Dawson vd, 1990).

Meta-analizinde sonuçları birleştirmede kullanılan farklı istatistiksel yöntemler vardır. p değerlerinin birleştirilmesi için Fisher (log'ların toplamı), minimum p, z'lerin toplamı ve logit yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Test istatistiklerinin birleştirilmesi için t ve z istatistiklerinin birleştirilmesi yöntemi kullanılmaktadır. İkili değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesinde Mantel-Haenszel ve Peto yöntemleri, korelasyon katsayılarının birleştirilmesinde ise Fisher, Hedges&Olkin, Hunter&Schmidt yöntemleri kullanılmaktadır (Sutton vd, 2000; Temel ve Karaağaoğlu, 2001).

Sonuçları birleştirme yöntemlerinden biri olan Fisher yöntemi sonuçların istatistiksel anlamlılıklarının bir özetini p değerlerini birleştirerek sağlamakta ve kontrol grubuyla deney grubu arasında fark olup olmadığını değerlendirmektedir (Cohen, 1969). İlk olarak Fisher (1932) tarafından tanımlanmış olan test istatistiği,

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

biçiminde verilmektedir. Bu değer $2K$ serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değeri ile karşılaştırılmaktadır (Fisher, 1932; Sutton vd, 2000).

p değerlerini birleştirmede kullanılan minimum p yönteminde, K tane çalışmadan elde edilen p değerlerinden herhangi biri α 'dan daha küçük ise yokluk hipotezi red edilmektedir. Burada α , $1-(1-\alpha^*)^{1/K}$ 'dan hesaplanmaktadır ve α^* genellikle 0,05 olarak alınmaktadır.

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

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

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

Logit yöntem ise

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

test istatistiğini kullanmakta ve bu test istatistiğinin $5K+4$ serbestlik derecesi ile yaklaşık olarak t dağıldığı ifade edilmektedir (Sutton vd, 2000). Bu üç yöntemde de verilen K değerleri meta-analizindeki çalışma sayısını göstermektedir. Çalışmalardaki p değerlerinin paralel alternatif hipotez test sonuçları olmasına dikkat edilmelidir.

DeneySEL çalışmalarda etki büyüklüğü, faktörün olduğu durumda ortaya çıkan sonucun, faktörün olmadığı durumda ortaya çıkan sonuca göre etki gücünü belirtmektedir. Etki büyüklüğü d -değeri olarak ifade edilmektedir. d , standardize biçimde iki grup arasındaki farkın büyüklüğünü ifade etmektedir. $d=0,2$ ise küçük düzeyde etki büyüklüğü, $d=0,5$ ise orta düzeyde etki büyüklüğü ve $d=0,8$ ise büyük düzeyde etki büyüklüğü olarak belirtilmektedir. Etki büyüklüğünün 0,8 olması, iki grubun ortalamalarının 0,8 standart sapma kadar farklı olduğu biçiminde yorumlanmaktadır (Cohen, 1969).

d , orjinal ölçü biriminden bağımsız olarak

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \quad (2)$$

eşitliğinden elde edilmektedir. Burada \bar{x}_1 , birinci grubun ortalamasını, \bar{x}_2 , ikinci grubun ortalamasını ve s ortak standart sapmayı göstermektedir.

Cohen etki büyüklüğü, eşitlik 2'deki ortak standart sapma yerine grup içi varyanstan hesaplanan standart sapma değeri konularak hesaplanmaktadır. Eğer deney ve kontrol gruplarındaki birim sayısı eşit ise grup içi varyans,

$$s^2 = (s_d^2 + s_k^2)/2$$

biçiminde bulunmaktadır. Burada s_d^2 deney grubunun varyansını, s_k^2 ise kontrol grubunun varyansını göstermektedir. Deney ve kontrol gruplarındaki birim sayıları eşit olmadığı durumda ise grup içi varyans,

$$s^2 = (n_d s_d^2 + n_k s_k^2)/(n_d + n_k)$$

biçiminde elde edilmektedir. Burada n_d deney grubundaki birim sayısını, n_k ise kontrol grubundaki birim sayısını göstermektedir.

Glas etki büyüklüğü ise eşitlik 2'deki s değeri yerine kontrol grubunun standart sapması (s_k) konularak elde edilmektedir.

Oranların kıyaslanması ile etki büyüklüğünün hesaplanmasında ise

$$d = \frac{(p_d - p_k)}{\sqrt{p_k(1 - p_k)}} \quad (3)$$

eşitliği kullanılmaktadır. Burada p_d , deney grubundaki oranı, p_k ise kontrol grubundaki oranı göstermektedir.

Gözlemlenen d etki büyüklüğü, kitle etki büyüklüğü (δ) ve örneklem hatasından (e) oluşmaktadır ($d = \delta + e$).

Hunter ve Schmidt (1990), aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını uygun biçimde birleştirmek için rasgele etki modelini kullanarak Bare Bones Meta-analizini geliştirmişlerdir. Bu Meta-analizi için etki büyüklüğü d 'nin ortalaması,

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^K n_i d_i}{\sum_{i=1}^K n_i} = D \quad (4)$$

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

$$\text{var}(d) = \frac{\sum_{i=1}^K n_i [d_i - D]^2}{\sum_{i=1}^K n_i} \quad (5)$$

biçiminde hesaplanmaktadır. Meta-analizine alınan çalışmalar için ortalama birim sayısı, $N = \sum_{i=1}^K n_i / K$ eşitliğinden elde edilmektedir. d etki büyüklüğünün örneklem hata varyansı

$$\text{var}(e) = [(N-1)/(N-3)] * [(4/N) * (1 + D^2/8)] \quad (6)$$

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

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

ve

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

eşitliklerinden hesaplanabilmektedir.

Bare Bones Meta-analizi yapılırken çalışmaların homojen ve heterojen olmasına göre örneklem hatası farklı biçimlerde hesaplanmaktadır. Homojen çalışmalarda örneklem hatasının (ϵ) beklenen değeri sıfırdır ve varyansı, $\text{var}(\epsilon) = \text{var}(e)/K$ eşitliğinden, standart hatası ise $s_\epsilon = \sqrt{\text{var}(\epsilon)}$ eşitliğinden elde edilmektedir. Homojenlik varsayımına göre kitle etki büyüklüğü ortalamasının 0,95 güven aralığı tahmini

$$\text{ort}(d) - 1,96s_\epsilon < \text{ort}(\delta) < \text{ort}(d) + 1,96s_\epsilon \quad (7)$$

ifadesinden hesaplanmaktadır. Heterojen çalışmalarda kitle etki büyüklüğü ortalamasının varyansı, $\text{var}(\text{ort}(\delta)) = \text{var}(\delta)/K$ eşitliğinden, standart hatası ise $s_\delta = \sqrt{\text{var}(\text{ort}(\delta))}$ eşitliğinden hesaplanmaktadır. Heterojenlik varsayımına göre kitle etki büyüklüğü ortalamasının 0,95 güven aralığı tahmini ise

$$\text{ort}(d) - 1,96s_\delta < \text{ort}(\delta) < \text{ort}(d) + 1,96s_\delta \quad (8)$$

ifadesinden elde edilmektedir (Hunter ve Schmidt, 1990).

3. HOMOJENLİK TESTİ

Meta-analizinde heterojenlik önemli bir konudur. Farklı müdahalelerden ya da farklı kitlelerden değerlendirilen denemeler heterojenlik gösterebilirler. Heterojenlik

olduğunda, özelliklede sabit etki modeli kullanılarak bir tek sayı içerisinde ayrı deney tahminlerini birleştirmek uygun olmayabilir. Heterojen sonuçları özetlemede uygun bir yaklaşım rasgele etki yöntemleridir. Bireysel deneme etkileri, bütün denemelerin genel bir değerine yakınsıyorsa sabit etki modelinin uygun olduğu, bireysel denemeler ayrı etkiler gösteriyorsa da rasgele etki modelinin uygun olduğu ifade edilmektedir (Engels vd, 2000).

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

$$Q_{\text{hom}} = K\text{var}(d)/\text{var}(e) \quad (9)$$

eşitliğinden hesaplanmaktadır. Bu test istatistiğinin önemliliği ise K-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değeri yardımı ile yapılmaktadır (Hunter ve Schmidt, 1990).

4. UYGULAMA

Yumuşak doku sarkomları (YDS) için UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Evrelendirme Sistemi 1997'de değiştirilmiştir (Sobin ve Wittekind, 1997). 1992'de tanımlanan sisteme benzer olarak yine YDS'nin prognozunda tümörün grade'i ve boyutu belirleyici olurken, farklı olarak tümörün derinliği yeni UICC ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) evrelendirme sistemlerinde yer almıştır (Sobin ve Wittekind, 1997; Fleming vd, 1997).

Retroperitoneal sarkomların nispeten nadir görülen tümörler olması, anatomik bölgedeki organlara sıklıkla invazyon yapabilmesi, geç bulgu vermesi, çeşitli alt histolojik tipleri gibi biyolojik özellikleri ile günümüzde kullanılan kemoterapinin etkinliğinin yeterli olmaması, komşu intra-abdominal organlara toksisitesi nedeniyle radyoterapinin sınırlı kullanılması gibi nedenlerle bu tümörlere yaklaşım ve tedavi seçenekleri sorun oluşturmaktadır. Diğer bir ifadeyle, genel olarak yumuşak doku sarkomları için kabul edilen UICC evrelendirme sistemi tüm YDS için uygun ve yeterli olamamaktadır (Chase ve Enzinger, 1985; Spillane ve Thomas, 1999). Bu nedenle YDS için daha etkili evrelendirme sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, retroperitoneal lokalizasyonlu YDS için daha yararlı ve kullanışlı bir evrelendirme sistemine öncülük edebilmesi için bir meta-analiz çalışması planlanmış ve bu amaçla retroperitoneal sarkomlarda prognoz ile ilgili yayınlanmış makaleler incelenip 16 makale analize alınmıştır. Analize alınan makaleler ve herbir makaledeki denek sayıları Tablo 1'de verilmiştir.

Bu makalelerden, tümörün rezeksiyon tipi (tam-tam olmayan), tümör grade'i (düşük grade-yüksek grade), tümör boyutu ($T_1+T_2 (<10)$ ile $T_3 (>=10)$), başvuruda tümörün konumu (primer tümör-nüks tümör) ve cerrahi sınırların konumu (negatif-pozitif) değişkenleri meta-analizi için incelenmiştir. Makalelerde, analize alınan herbir değişkenin herbir düzeyi için, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen beş yıllık yaşam olasılıkları ve log-rank test istatistiği kullanılarak, yaşam olasılıkları açısından iki grup arasındaki farkın anlamlılık sonucunu veren p değerlerinin verilir verilmeyeceği incelenmiştir. Çalışmaya alınan beş değişkenin her biri için, p değerlerini birleştirmede

eşitlik 1’de verilen Fisher yöntemi kullanılmıştır. Etki büyüklüklerinin hesaplanmasında eşitlik 3, ortalama etki büyüklüklerinin hesaplanmasında ise eşitlik 4 kullanılmıştır. Homojenlik testi yapılırken eşitlik 9’dan, güven aralıklarının hesaplanmasında ise homojenlik sağlanıyorsa eşitlik 7’den, heterojenlik varsa eşitlik 8’den yararlanılmıştır. Bu eşitliklerin tümünün hesaplanmasında ise Excel programı kullanılmıştır.

Tablo 1. Meta-analizine alınan makaleler ve denek sayıları

Makale	No	Denek sayısı
Glenn, Sindelar, Kinsella vd, 1985	1	37
Mcgrath, Neifeld, Lawrence vd, 1984	2	47
Karakousis, Velez, Emrich, 1985	3	68
Jaques, Coit, Hajdu vd, 1990	4	114
Dalton, Donohue, Mucha vd, 1989	5	116
Alvarenga, Ball, Fisher vd, 1991	6	120
Bevilacqua, Rogatko, Hajdu vd, 1991	7	80
Catton, O’Sullivan, Kotwall vd, 1994	8	104
Singer, Corson, Demetri vd, 1995	9	83
Karakousis, Kontzoglou, Driscoll, 1995	10	88
Karakousis, Gerstenbluth, Kontzoglou vd, 1995	11	90
Lewis, Leung, Woodruff vd, 1998	12	278
Eroğlu, Kocaoğlu, Demirci vd, 1999	13	33
Malerba, Doglietto, Pacelli vd, 1999	14	24
Linehan, Lewis, Leung vd, 2000	15	159
Kim, Cho, Tallini vd, 2001	16	79

Tümörün rezeksiyon tipi değişkeni için on çalışmada (2,3,4,5,6,7,8,11,12,13) beş yıllık yaşam olasılıkları, beş çalışmada (3,6,7,8,11) da p’nin tam değeri verilmiştir. Rezeksiyonun tam ya da tam olmaması açısından yaşam olasılıklarının kıyaslandığı on çalışmadan birinde (13) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamışken dokuz çalışmada (2,3,4,5,6,7,8,11,12) istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmuş ve tam rezeksiyon yapılanlarda yaşam olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 2). Fisher yöntemi kullanılarak p değerleri birleştirildiğinde, yaşam olasılıkları açısından tam rezeksiyonlu olanlarla tam olmayanlar arasında farklılığın ileri düzeyde anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($\chi^2=54,59 > \chi^2_{\text{Tablo}}=18,307$; $p < 0,0001$). Rezeksiyon değişkeni için etki büyüklükleri hesaplanmış ve bu değerler kullanılarak ortalama etki büyüklüğü 0,70 olarak bulunmuştur. Buradan da tam rezeksiyon yapılanlarda yaşam olasılıklarının daha yüksek olduğu söylenebilmektedir. Etki değerlerinin eşitliği hipotezini test eden homojenlik testi yapıldığında heterojen oldukları sonucuna ulaşılmıştır ($Q_{\text{hom}}=40,431 > \chi^2_{\text{Tablo}}=16,919$). Heterojenlik varsayımı altında verilen eşitlik 8 yardımıyla, toplam etki büyüklüğü ortalamasının %95 güven aralığı tahmini (0,4671; 0,933) olarak bulunmuştur.

Tümör grade değişkeni için on bir çalışmada (1,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16) p’nin tam değeri verilmiştir. Tümör grade’in düşük ya da yüksek olması açısından yaşam olasılıklarının kıyaslandığı on dört çalışmadan (1,2,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,15, 16) üçünde (2,8,14) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamışken on bir çalışmada istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmuş ve düşük grade tümörü olanlarda yaşam olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Fisher yöntemi ile p değerleri

birleştirildiğinde, yaşam olasılıkları açısından düşük olanlarla yüksek olanlar arasında farklılığın ileri düzeyde anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($\chi^2=108.28 > \chi^2_{Tablo}=33.924$; $p<0,0001$). Tümör grade değişkeni için ortalama etki büyüklüğü 0,78 olarak bulunmuştur. Tümör grade'i düşük olanlarda yaşam olasılıklarının daha yüksek olduğu söylenebilmektedir. Etki değerlerinin eşitliği hipotezini test eden homojenlik testi yapıldığında homojen oldukları sonucuna ulaşılmıştır ($Q_{hom}=10,33 < \chi^2_{Tablo}=14,067$). Homojenlik varsayımı altında toplam etki büyüklüğü ortalamasının %95 güven aralığı tahmini (0,645; 0,915) olarak bulunmuştur.

Tablo 2. Rezeksiyon Tipi Değişkeni İçin Makalelerden Elde Edilen Bulgular

No	Yaşam Olasılıkları		p
	Tam	Tam Olmayan	
2	0,70	0,08	<0,001
3	0,64	0,33	0,01
4	0,64	0,26	<0,05
5	0,54	0,24	<0,0001
6	0,40	0,21	0,02
7	0,57	0,36	0,0007
8	0,55	0,15	0,001
11	0,72	0,55	0,01
12	0,50	0,25	<0,05
13	0,55	0,49	>0,05

Tablo 3. Tümör Grade Değişkeni İçin Makalelerden Elde Edilen Bulgular

No	Yaşam Olasılıkları		p
	Düşük	Yüksek	
1	-	-	0,03
2	-	-	>0,05
4	0,68	0,25	<0,001
5	0,82	0,28	0,002
6	0,46	0,20	0,006
8	-	-	>0,05
9	-	-	0,0018
10	0,88	0,55	0,006
11	0,88	0,52	0,007
12	0,78	0,40	0,0001
13	0,68	0,32	0,0338
14	0,69	0,24	0,11
15	0,68	0,40	0,01
16	0,82	0,61	0,03

Tümör boyutu değişkeni için beş çalışmada (1,5,9,14,15) p'nin tam değeri verilmiştir. Tümör boyutunun T₁+T₂ ya da T₃ olması açısından yaşam olasılıklarının kıyaslandığı sekiz çalışmadan (1,5,6,8,9,13,14,15) yedisinde (1,6,8,9,13,14,15) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamışken, bir çalışmada (5) istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmuş ve tümör boyutu küçük olan yani T₁+T₂ olanlarda yaşam

olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4). Fisher yöntemi ile p değerleri birleştirildiğinde, yaşam olasılıkları açısından T_1+T_2 olanlarla T_3 olanlar arasında farklılığın anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır ($\chi^2=16,16 < \chi^2_{\text{Tablo}}=18,307$; $p=0,38 > 0,05$). Tümör boyutu değişkeni için ortalama etki büyüklüğü 0,447 olarak bulunmuştur. Analiz yapılan sekiz çalışmadan sadece birinde beş yıllık yaşam olasılıkları verildiğinden burada homojenlik testi yapılmamıştır.

Tablo 4. Tümör Boyutu Değişkeni İçin Makalelerden Elde Edilen Bulgular

No	Yaşam Olasılıkları		p
	T_1+T_2	T_3	
1	-	-	0,06
5	0,57	0,12	0,02
6	-	-	>0,05
8	-	-	>0,05
9	-	-	0,35
13	-	-	>0,05
14	-	-	0,92
15	-	-	0,8

Başvuruda tümörün konumu değişkeni için üç çalışmada (10,11,15) p'nin tam değeri verilmiştir. Başvuruda tümörün primer ya da nüks olması açısından yaşam olasılıklarının kıyaslandığı dört çalışmadan (10,11,13,15) üçünde (10,11,13) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamışken bir çalışmada (15) fark anlamlı bulunmuş ve primer tümörü olanlarda yaşam olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 5). Fisher yöntemi ile p değerleri birleştirildiğinde, yaşam olasılıkları açısından primer tümörü olanlarla nüks-sekonder tümörü olanlar arasında farklılığın anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır ($\chi^2=12,39 < \chi^2_{\text{Tablo}}=12,592$; $p=0,12 > 0,05$). Bu değişken için ortalama etki büyüklüğü 0,437 olarak bulunmuştur. Etki değerlerinin eşitliği hipotezini test eden homojenlik testi yapıldığında heterojen oldukları sonucuna ulaşılmıştır ($Q_{\text{hom}}=8,62 > \chi^2_{\text{Tablo}}=7,815$). Heterojenlik varsayımı altında toplam etki büyüklüğü ortalamasının %95 güven aralığı tahmini (0,213; 0,66) olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Tümör Konumu Değişkeni İçin Makalelerden Elde Edilen Bulgular

No	Yaşam Olasılıkları		p
	Primer	Nüks	
10	0,66	0,57	0,45
11	0,66	0,57	0,45
13	0,51	0,46	>0,05
15	0,73	0,35	0,01

Cerrahi sınır değişkeni sadece iki çalışmada (15,16) incelenmiştir. Bu çalışmalarda p'nin tam değeri verilmiştir. Cerrahi sınırın negatif ya da pozitif olması açısından yaşam olasılıklarının kıyaslandığı bu iki çalışmadan ikisinde de istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş ve negatif olanlarda yaşam olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 6). Fisher yöntemi ile p değerleri birleştirildiğinde, yaşam olasılıkları açısından negatif olanlarla pozitif olanlar arasında farklılığın anlamlı olduğu

sonucuna varılmıştır ($\chi^2=17,24 > \chi^2_{\text{Tablo}}=9,488$; $p < 0,0001$). Cerrahi sınır değişkeni için ortalama etki büyüklüğü 0,73 olarak bulunmuştur. Analize alınan sadece iki çalışma olduğundan burada da homojenlik testi yapılmamıştır.

Tablo 6. Cerrahi Sınır Değişkeni İçin Makalelerden Elde Edilen Bulgular

No	Yaşam Olasılıkları		p
	Negatif	Pozitif	
15	0,65	0,35	0,03
16	0,80	0,36	0,006

5. SONUÇ

Bazı çalışma gruplarında incelenen değişkenlerin özelliklerinin, araştırmacının olanakları ve düşünceleri doğrultusunda tam bir benzerlik göstermemeleri doğaldır. Meta-analizi ile çalışmalardaki bilgiler birleştirilebilmekte ve çelişkili ve ya belirsiz sonuçlara neden olabilecek farklı yargılar tek bir sonuç yorum haline dönüştürülebilmektedir.

Bu çalışmada öncelikle, meta-analizi, meta-analizinde önemli olan etki büyüklüğü kavramı ve etki büyüklüklerinin birleştirilmesi konularından bahsedilmiştir. Daha sonra, retroperitoneal sarkomlarda önemli faktörler olan tümörün rezeksiyon tipi (tam-tam olmayan rezeksiyon), tümör grade (düşük-yüksek grade), tümör boyutu ($T_1+T_2 (<10\text{cm})-T_3 (>=10\text{cm})$), başvuruda tümörün konumu (primer-nüks tümör) ve cerrahi sınır (negatif-pozitif) değişkenleri meta-analizi kullanılarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda rezeksiyon tipi, tümör grade ve cerrahi sınır değişkenlerinin düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından farkın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. İncelenen tümör boyutu ve başvuruda tümörün konumu değişkenlerinin düzeyleri arasında ise yaşam olasılıkları açısından farkın anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Evrelendirme sistemine göre, YDS'nin prognozunda tümörün grade'i ve boyutu belirleyici olarak verilmektedir. Çalışmamızın bulguları altında ise retroperitoneal sarkomların yeni evrelendirme sisteminde tümörün boyutu ile tümörün grade'i dışında rezeksiyon tipi (tam rezeksiyonun yapılp – yapılmaması) ile cerrahi sınırın konumunun da (negatif ya da pozitif olması) dikkate alınmasını önerebilmekteyiz.

KAYNAKLAR

- ALVARENGA J.C., BALL A.B.S., FISHER C., FRYATT I., JONES L., THOMAS J.M. (1991), *Limitations of Surgery in the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma*, Br J Surg, 78, 912-916.
- BEVILACQUA R.G., ROGATKO A., HAJDU S.I., BRENNAN M.F. (1991), *Prognostic Factors in Primary Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcomas*, Arch Surg, 126, 328-334.
- BONOVAS S., FILIOUSSI K., TSANTES A. (2004), *Diabetes Mellitus and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis*, Diabetologia, 47, 1071-1078.

- BROCKWELL S.E., GORDON I.R. (2001), *A Comparison of Statistical Methods for Meta-Analysis*, *Statistics in Medicine*, 20, 825-840.
- CAMMA C., GIUNTA M., FIORICA F., PAGLIARO L., CRAXI A., COTTONE M. (2000), *Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer*, *JAMA*, 284 (8), 1008-1015.
- CATTON C.N., O'SULLIVAN B., KOTWALL C., CUMMINGS B., HAO Y., FORNASIER V. (1994), *Outcome and Prognosis in Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma*, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 29, 1005-1010.
- CHASE D.R., ENZINGER F.M. (1985), *Epitheloid Sarcoma. Diagnosis, Prognostic Indicators and Treatment*, *Am J Surg Pathol*, 9, 241-263.
- COHEN J. (1969), *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Newyork.
- DALTON R.R., DONOHUE J.H., MUCHA P., VAN HEERDEN J.A., REIMAN H.M., CHEN S. (1989), *Management of Retroperitoneal Sarcomas*, *Surgery*, 106, 725-733.
- DAWSON B., SAUNDERS B., TRAPP G. (1990), *Basic and Clinical Biostatistics*.
- DOLAN J.T., MILTENBURG D.M., GRANCHI T.S., MILLER C.C., BRUNICARDI F.C. (2001), *Treatment of Metastatic Breast Cancer with Somatostatin Analogues- A Meta-Analysis*, *Annals of Surgical Oncology*, 8 (3), 227-233.
- ENGELS E.A., SCHMID C.H., TERRIN N. et al. (2000), *Heterogeneity and Statistical Significance in Meta-Analysis: An Empirical Study of 125 Meta-Analyses*, *Statistics in Medicine*, 19, 1707-1728.
- EROĞLU A., KOCAOĞLU H., DEMİRCİ S., AKGÜL H. (1999), *Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. Effect of Hyperthermic Total Abdominal Perfusion*, *Tumori*, 85, 259-264.
- FISHER R.A. (1932), *Statistical Methods for Research Workers*, 4th ed. London: Oliver and Boyd.
- FLEMING I.D., COOPER J.S., HENSON D.E., et al. (eds). (1997), *Soft Tissue Sarcoma. In American Joint Committee on Cancer Staging Manual*, 5th edn, Philadelphia: Lippincott-Raven.
- GLENN J., SINDELAR W.F., KINSELLA T. et al. (1985), *Results of Multimodality Therapy of Resectable Soft-Tissue Sarcomas of the Retroperitoneum*, *Surgery*, 97, 316-324.
- HUNTER J.E., SCHMIDT F.L. (1990), *Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings the Publisher of Professional Social Science*, London.
- JAQUES D.P., COIT D.G., HAJDU S.I., BRENNAN M.F. (1990), *Management of Primary and Recurrent Soft-Tissue Sarcoma of the Retroperitoneum*, *Ann Surg*, 212, 51-59.
- KARAKOUSIS C.P., VELEZ A.F., EMRICH L.J. (1985), *Management of Retroperitoneal Sarcomas and Patient Survival*, *Am J Surg*, 150, 376-380.

- KARAKOUSIS C.P., KONTZOGLOU K., DRISCOLL D.L. (1995), *Resectability of Retroperitoneal Sarcomas: a Matter of Surgical Technique*, Eur J Surg Oncol, 21, 617-662.
- KARAKOUSIS C.P., GERSTENBLUTH R., KONTZOGLOU K., DRISCOLL D.L. (1995), *Retroperitoneal Sarcomas and Their Management*, Arch Surg, 130, 1104-1109.
- KIM S.H., CHO N.H., TALLINI G., DUDAS M., LEWIS J.J., CORDON-CARDO C. (2001), *Prognostic Role of Cyclin D1 in Retroperitoneal Sarcomas*, Cancer, 91, 428-434.
- LEWIS J.J., LEUNG D., WOODRUFF J.M., BRENNAN M.F. (1998), *Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma. Analysis of 500 Patients Treated and Followed at a Single Institution*, Ann Surg, 228, 355-365.
- LINEHAN D.C., LEWIS J.J., LEUNG D., BRENNAN M.F. (2000), *Influence of Biologic Factors and Anatomic Site in Completely Resected Liposarcoma*, J Clin Oncol, 18, 1637-1643.
- MAELE G.V., WILLEMS J.L. (2004), *Prostate Cancer Among Pesticide Applicators: A Meta-Analysis*, Int Arch Occup Environ Health, 77, 559-570.
- MALERBA M., DOGLIETTO G.B., PACELLI F., CARRIERO C., CAPRINO P., PICCIONI E., CRUCITTI P., CRUCITTI F. (1999), *Primary Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas: Results of Agressive Surgical Treatment*, World J Surg, 23, 670-675.
- MARUBINI E., VALSECCHI M.G. (1994), *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*: John Wiley and Sons.
- MCGRATH P.C., NEIFELD J.P., LAWRENCE W., DE MAY R.M., KAY S., HORSLEY J.S., PARKER G.A. (1984), *Improved Survival Following Complete Excision of Retroperitoneal Sarcomas*, Ann Surg, 200, 200-204.
- MOSES L.E., MOSTELLER F., BUEHLER J.H. (2002), *Comparing Results of Large Clinical Trials to Those of Meta-Analyses*, Statistics in Medicine, 21, 793-800.
- MOSTELLER F. COLDITZ G.A. (1996), *Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis)*, Annu Rev. Public Health, 17, 1-23.
- NORMAND S.L.T. (1999), *Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting*, , Statistics in Medicine, 18, 321-359.
- SALLAM H.N., SADEK S.S., AGAMEYA A.F. (2003), *Assisted Hatching-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 20 (8), 332-342.
- SINGER S., CORSON J.M., DEMETRI G.D., HEALEY E.A., MARCUS K., EBERLEIN T.J. (1995), *Prognostic Factors Predictive of Survival for Truncal and Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma*, Ann Surg, 221, 185-195.
- SMITH K.W., AVIS N.E., ASSMANN S.F. (1999), *Distinguishing Between Quality of Life and Health Status in Quality of Life Research: A Meta-Analysis*, Quality of Life Research, 8, 447-459.

- SOBIN L.H., WITTEKIND C.H. (eds). (1997), *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 5 th edn, New York: John Wiley.
- SPILLANE A.J., THOMAS J.M. (1999), *Staging Soft-Tissue Sarcomas*, *Eur J Surg Oncol*, 25, 559-561.
- SUTTON A.J., ABRAMS K.R., JONES D.R., SHELDON T.A., SONG F. (2000), *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*: John Wiley and Sons.
- TEMEL M.A., KARAAĞAOĞLU E. (2001), *Tipta Meta-Analizi*, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 32 (2), 184-190.
- TIERNEY J.F. (1997), *Adjuvant Chemotherapy for Localised Resectable Soft-Tissue Sarcoma of Adults: Meta-Analysis of Individual Data*, *The Lancet*, 350, 1647-1654.
- TSAO H., NADIMINTI U.B.A., SOBER A.J., BIGBY M. (2001), *A Meta-Analysis of Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Tyrosinase mRNA as a Marker for Circulating Tumor Cells in Cutaneous Melanoma*, *Arch Dermatol.*, 137, 325-330.
- ZEKA A., GORE R., KRIEBEL D. (2003), *Effects of Alcohol and Tobacco on Aerodigestive Cancer Risks: A Meta-Regression Analysis*, *Cancer Causes and Control*, 14, 897-906.

META-ANALYSIS AND AN APPLICATION

ABSTRACT

In this study, meta-analysis and effect size, combining effect sizes and homogeneity subjects which are very important in meta-analysis are investigated. Meta-analysis is applied to data from 16 papers about retroperitoneal sarcomas.

Key Words: *Meta-Analysis, Retroperitoneal Sarcomas, Survival Analysis*