



Meta-analizinde kategorik verilerin birleştirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler: Aktif ve pasif sigara içicilerin değerlendirilmesi

Nilgün Yıldız¹

Matematik Bölümü,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Müjgan Tez²

Matematik Bölümü,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Bu çalışmada, sürekli olmayan 2x2 tablo düzenindeki verileri birleştirmek için farklı yöntemler sunulmuştur. Verileri birleştirmek için Mantel-Haenszel, Peto, Genel Varyansa Dayalı ve DerSimonian-Laird yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemleri karşılaştırmak için farklı yer ve zamanlarda yapılmış olan yedi çalışma ele alınmıştır. Bu hesaplamaların sonucunda eşleri sigara içen bayanların, eşleri eşleri sigara içmeyenlere göre 1,7 kat daha fazla akciğer kanserine yakalandıkları görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Meta-analizi, Mantel-Haenszel, Peto, genel varyansa dayalı, DerSimonian-Laird.

Statistical methods used to combine categorical data in a Meta-Analysis: An evaluation of active and passive smokers

Abstract

In this study, different methods to combine non-continuous data in 2x2 table order are presented. To combine data, Mantel-Haenszel, Peto, based on General Variance, and DerSimonian-Laird methods are used. In order to compare these methods seven studies that are carried out in different places and times are undertaken. As a result of these calculations it is observed that women whose spouses are smoking are caught to lung cancer 1.7 times more than women whose spouses do not smoke.

Keywords: Meta-Analysis, Mantel-Haenszel, Peto, General Variance-Based, DerSimonian-Laird Method

1. Giriş

Meta analizi aynı konuda yapılmış çalışmaların sonucunda uyumsuzluk olduğunda, örneklem genişliği bir etkiyi ortaya çıkarmada yetersiz olduğunda veya bir araştırmacının yapması için çok geniş olduğundan çok pahalı ve zaman alıcı olduğunda gerçekleştirilen niceliksel bir yeniden inceleme çalışmasıdır[1]. Bu çalışmanın ikinci bölümünde özet istatistiklerinin birleştirilmesinde kullanılan yöntemlere ilişkin bilgilere yer verilmiştir.

Aynı konudaki çalışmalar toplanıp, gerekli olan çalışmalar belirlendikten sonraki aşama etki ölçeğinin seçilmesidir. Meta-analizinde kullanılan 4 farklı veri tipi bulunmakla birlikte en yaygın olarak kullanılan, kategorik ve sürekli veri tipidir. Veri tipi belirlendikten sonra çalışmanın sonuçlarının birleştirilmesinde model seçimi de önemli bir yer oluşturmaktadır. Meta-analizinde sabit etkili model (Fixed Effects Model) ve rasgele etkili model (Random Effects Model) olmak üzere iki istatistiksel model kullanılmaktadır. İkili veri kümesi

¹ ncelebi@marmara.edu.tr (N. Yıldız)

² mtez@marmara.edu.tr (M. Tez)



şeklindeki veri tipi ve model varsayımına göre Meta-Analizinde kullanılan modeller Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Etki Ölçeğine ve Model Varsayımına Göre Meta-Analizinde Kullanılan Yöntemler

Model Türü	Yöntem	Etki Ölçeği	
Sabit Etki	Mantel-Haenszel	Oran	(Genellikle Odds Oranı)
Sabit Etki	Peto	Oran	(Odds Oranı)
Sabit Etki	Genel Varyansa Dayalı	Oran	Tüm türler (Fark)
Rasgele Etki	DerSimonian-Laird	Oran	Tüm türler (Fark)

Bu çalışmanın üçüncü bölümünde kategorik veri olarak pasif içicilerin akciğer kanserine yakalanmasına ilişkin veriler, istatistik olarak odds oranı kullanılmıştır. Yapılan araştırmaların sonuçları, pasif içicilerinin sigaraya bağlı sağlık sorunları yüzünden erken ölümlerinde artış görülmesi ve karşılaştıkları ciddi sağlık sorunları yüzünden mağdur olması nedeniyle, ülkemizde uygulamaya konulan kapalı alanlarda sigara içme yasağının etkin bir şekilde uygulanması ile birlikte hastalıkların azalması, tedavi masraflarının düşmesi yönündedir. Söz konusu uygulama aynı zamanda, iş gücü ve çalışma kaybının azalması ile verimliliğin artması gibi faktörler nedeniyle, gelişmekte olan ülke ekonomilerine 3-4 milyar dolarlık bir tasarruf sağlamaktadır. Örneğin Türkiye'de sigara kaynaklı hastalıkların tedavisi için 25-30 milyar dolar düzeyinde bir harcama yapılmaktadır. Bu yasağın etkili bir şekilde uygulanması hem insan sağlığına hem de ülke bütçesine çok ciddi katkı sağlayacaktır.

2. Özet İstatistiklerinin Birleştirilmesi

Meta-Analizinde en yaygın olarak kullanılan veri türü sınıflanabilir ve sıralanabilir nitel verilerdir. Özellikle, ilgilenilen bir değişkenin iki kategorili olduğu durumda, hesaplanan üç istatistik değeri mevcuttur. Bunlar sırasıyla, iki olasılık farkından hesaplanan "Risk Farkı (Risk Difference)", bu iki olasılığın oranından elde edilen "Görel Risk (Relative Risk)" ve tedavi grubunun odds'sinin, kontrol grubunun odds'sine oranmasıyla bulunan "Odds Oranı (Odds Ratio)" dır [1-2].

Sağlık araştırmalarında gözlemsel ve rasgeleleştirilmiş klinik denemeler olmak üzere, iki tür çalışma düzeni söz konusudur. Vaka-Kontrol, kohort, kesitsel ve korelasyon türü çalışmalar gözlemsel çalışma türüne girmektedir. Bu tür çalışmalarda herhangi bir tedavinin etkisi, yukarıda verilen üç istatistik ile yapılan araştırmalarda kullanılmaktadır. Yorumlanmasının kolay olması nedeniyle en çok "Risk Farkı" tercih edilmektedir. Kitleye dayanan vaka- kontrol çalışmalarında istatistik olarak genellikle "Odds Oranı" ya da "Görel Risk" kullanılmaktadır [2].

Herhangi bir tedavinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve sonucunda hastaların iyileşme durumlarının incelendiği bir çalışmadan elde edilen verinin özetlenmesi Tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2: i. Çalışmanın İkili Kategorik Veri Kümesine İlişkin Özet Gösterimi

i. Çalışma	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	TOPLAM
İyileşen (Success)	s_{T_i}	s_{C_i}	s_i
İyileşemeyen (Failure)	f_{T_i}	f_{C_i}	f_i
TOPLAM	n_{T_i}	n_{C_i}	n_i

Görelî Risk: İleriye yönelik (kohort) ve kesitsel araştırmalarda kullanılan görelî risk, bir risk etmeni ile karşılaşan kişilerde ortaya çıkan bir sonucun olasılığının (hastalık, ölüm v.b), bir risk etmeni ile karşılaşmayan kişilerdeki sonuç olasılığına oranıdır [1,2]. İki oranın birbirine oranlanması ile hesaplanan görelî riskin yaklaşık normal dağılıma dönüştürülmesi amacıyla logaritması alınmaktadır. Hesaplanan logaritmik riskin parametre değeri,

$$\theta = \log\left(\frac{P_T}{P_C}\right) \quad (1)$$

şeklindedir. Logaritmik görelî riskin koşullu olmayan en çok olabilirlik tahmin edicisi,

$$\hat{\theta} = \log\left(\frac{s_T/n_T}{s_C/n_C}\right)$$

(2)

dir. Delta yönteminden bulunan asimtotik varyans tahmin edicisi,

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{f_T}{s_T n_T} + \frac{f_C}{s_C n_C} \quad (3)$$

ile hesaplanır [3,4].

Odds Oranı (OR): Vaka kontrol araştırmalarından elde edilen verilerin analizinde, neden sonuç ilişkisinin derecesinin dolaylı yoldan gösteriminin bir başka hesaplaması da odds oranıdır (tahmini görelî risk). Herhangi bir risk etmeni ile karşılaşma durumunun, karşılaşmama durumuna oranı odds'yi verir [2]. Odds oranı, tedavi (vaka) grubundaki odds, kontrol grubundaki odds'ye oranlanarak aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\theta = \log\left\{\frac{p_T/(1-p_T)}{p_C/(1-p_C)}\right\} = \log\left\{\frac{p_T(1-p_C)}{p_C(1-p_T)}\right\} \quad (4)$$

Örneklemeden tahmin edilen odds oranının, koşullu olmayan en çok olabilirlik tahmini ise aşağıdaki eşitlikteki gibidir.

$$\hat{\theta} = \log\left(\frac{s_T f_C}{s_C f_T}\right) \Rightarrow \exp\{\hat{\theta}\} = OR \quad (5)$$

Delta yönteminden bulunan asimtotik varyans tahmini ise,

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{1}{s_T} + \frac{1}{s_C} + \frac{1}{f_T} + \frac{1}{f_C} \quad (6)$$

şeklindedir [3,4].

Risk Farkı: Tedavi ve kontrol grupları arasındaki olasılıkların farkı olarak ifade edilir ve aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$\theta = P_T - P_C \quad (7)$$

Risk farkı'nın koşullu olmayan en çok olabilirlik tahmin edicisi, gözlemlenen başarı olasılıkları arasındaki fark,

$$\hat{\theta} = \frac{s_T}{n_T} - \frac{s_C}{n_C}$$

(8)

olarak verilir. Delta yönteminden bulunan asimtotik varyans tahmini,

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{s_T f_T}{n_T^3} + \frac{s_C f_C}{n_C^3} \quad (9)$$

şeklinde hesaplanır. Tablo 3'de ikili kategorik veri kümesinde kullanılan istatistiklere ilişkin hesaplamalar karşılaştırılmalı olarak verilmiştir [1, 3].

Tablo 3: İkili Kategorik Veri Kümesine İlişkin Kitle ve Örneklem Eşitlikleri

	Risk Farkı	Görel Risk	Odds Oranı
Parametre	$\theta = P_T - P_C$	$\theta = P_T / P_C$	$\theta = \frac{P_T / (1 - P_T)}{P_C / (1 - P_C)}$
Tahmin Edici	$\hat{\theta} = \frac{s_T}{n_T} - \frac{s_C}{n_C}$	$\hat{\theta} = \log\left(\frac{s_T / n_T}{s_C / n_C}\right)$	$\hat{\theta} = \log\left(\frac{s_T f_C}{s_C f_T}\right)$
Varyans	$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{s_T f_T}{n_T^3} + \frac{s_C f_C}{n_C^3}$	$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{f_T}{s_T n_T} + \frac{f_C}{s_C n_C}$	$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{1}{s_T} + \frac{1}{s_C} + \frac{1}{f_T} + \frac{1}{f_C}$

Meta-analizinde yaygın olarak kullanılan etki ölçeklerinden odds oranını birleştirmek için Mantel Haenszel, Peto ve DerSimonian-Laird yöntemleri kullanılır.

2.1. Mantel-Haenszel Yöntemi

Mantel-Haenszel yöntemi 2 x 2 düzeninde verilmiş veri kümesi şeklindeki çalışma sonuçlarını birleştirmek ya da özetlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup, sabit etki varsayımına dayanmaktadır.

Bu yöntemde etki ölçęği olarak odds oranı kullanılır. 2 x 2 düzenindeki tablolardan odds oranının hesaplanmasında tablodaki gözlerden biri sıfır değerini içeriyorsa, Cox, tüm dört göze de 1/2 eklemesinin yapılmasını önermiştir. Mantel-Haenszel yöntemi için özet odds oranı

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

olup, birleştirilmiş özet odds oranı

$$OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^k OR_i \times W_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \text{ 'dir. Burada, } Var_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i}, W_i = \frac{1}{Var_i}$$

Özet Odds Oranına göre kurulan % 95 Güven Aralığı

$$Var OR_{mh} = \left[\sum_{i=1}^k \left[\frac{1}{(a_i)^{-1} + (b_i)^{-1} + (c_i)^{-1} + (d_i)^{-1}} \right] \right]^{-1} \text{ olmak üzere,}$$

$$\% 95 G.A = e^{\ln OR_{mh} \pm 1,96\sqrt{Var OR_{mh}}} \text{ 'dir [1, 5].}$$

2.2. Peto Yöntemi

Mantel-Haenszel yönteminin farklı bir versiyonudur. Mantel-Haenszel yöntemi gibi sabit etki varsayımına dayanır. Etki ölçeği oran olduğu zaman verileri birleştirmek için kullanılan alternatif bir yöntem olup Mantel-Haenszel yöntemine benzer ancak hesaplaması daha kolaydır. Genellikle rassal denemelerin meta analizinde kullanılır. Peto yöntemi ile özet odds oranı ve %95 güven aralığını hesaplamak için aşağıdaki yol izlenir:

1) Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olayların beklenen sayısı

$$E_i = \frac{(e_i \times g_i)}{n_i} \text{ 'dir.}$$

2) Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olayların gözlenen sayısı ile beklenen sayısı arasındaki fark

$$Fark_i = O_i - E_i \text{ 'dır.}$$

3) Her bir çalışmanın gözlenen ile beklenen olay sayısı farkının varyansı

$$Var_i = \frac{(E_i \times f_i \times h_i)}{n_i (n_i - 1)} \text{ ile tahmin edilir.}$$

4) Gözlenen ve beklenen fark değerlerinin toplamı

$$\text{Toplam} = \sum_{i=1}^k (O_i - E_i) \text{ 'dır.}$$

5) Varyans toplamları

$$\text{Toplam Varyans} = \sum_{i=1}^k Var_i \text{ dır.}$$

6) Toplam fark değerinin toplam varyansa bölünmesiyle odds oranının doğal logaritması,

$$\ln OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k Var_i} \text{ ile tahmin edilir.}$$

7) $\ln OR_p$ 'in üstel değeri alınarak özet odds oranı

$$OR_p = e^{\ln OR_p} \text{ ile tahmin edilir.}$$

8) Özet odds oranının % 95 güven aralığı tahmin

$$G.A = e^{OR_p} \pm 1,96 \sqrt{\sum_{i=1}^k Var_i} \text{ 'dır } [1, 5]$$

2.3. Genel Varyansa Dayalı Yöntem

Mantel-Haenszel ve Peto yöntemleri genellikle özet odds oranlarının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Risk, oran farkı ve görel risk ölçüklerinin birleştirilmesinde varyansa dayalı yöntem kullanmak daha uygundur.

Özet Risk farkının ve %95 lik güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki yol izlenir:

1) Her bir çalışmanın risk farkı

$$RD_i = P_{Ti} - P_{Ci} \text{ 'dir.}$$

2) Her çalışmaya verilecek olan ağırlıklar hesaplanarak, özet risk oranı

$$W_i = \frac{1}{var_i} \quad var_i = \frac{(g_i \times h_i)}{(e_i \times f_i \times n_i)} \quad \text{Özet } RD_s = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i \times RD_i)}{\sum_{i=1}^k W_i} \text{ ile tahmin edilir.}$$

3) Özet risk farkı kestiriminin %95 güven aralığı

$$Var_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \%95 G.A = \text{Özet } RD_s \pm 1,96 \sqrt{Var_s} \text{ 'dır.}$$

Özet Risk oranı ya da Görel Riski için % 95 güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki yol izlenir:

1) Tedavi ve kontrol grubuna ilişkin olayların oranı logaritmik dönüşümünden sonra genel varyansa dayalı yöntem uygulanabilir. İlk önce her bir çalışmanın logaritmik risk oranları hesaplanır.

$$\ln RR_i = \ln \left(\frac{P_{Ti}}{P_{Ci}} \right) \text{ 'dır.}$$

2) Özet logaritmik risk oranı ve varyansı

$$Var(\ln RR_i) = \frac{(1 - P_{Ti})}{n_{Ti} \times P_{Ti}} + \frac{(1 - P_{Ci})}{n_{Ci} \times P_{Ci}} \text{ ile tahmin edilir.}$$

$$\text{Burada, } \ln RR_s = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i \times \ln RR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad W_i = \frac{1}{\text{Var}(\ln RR_i)} \text{ 'dır.}$$

3) Özet logaritmik risk oranının % 95 güven aralığı

$$\text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{olmak üzere, } \%95 \text{ G.A.} = e^{\ln RR_s \pm 1,96\sqrt{\text{Var}_s}} \text{ 'dır [1, 5].}$$

2.4. DerSimonian-Laird Yöntemi

DerSimonian-Laird yöntemi (1986) rasgele etkili modele dayanmaktadır. Özet odds oranı

$$\ln OR_{dl} = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i^* \times \ln OR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i^*} \text{ ile hesaplanır. Burada,}$$

OR_{dl} , odds oranının DerSimonian-Laird özet kestirimi,

W_i^* , i. çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörü ve OR_i ise, i. çalışmanın odds oranıdır. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyansı içeren W_i^* ağırlık faktörü $W_i = \frac{1}{\text{Var}_i}$

olmak üzere, $W_i^* = \frac{1}{\left[D + \left(\frac{1}{W_i} \right) \right]}$ ile tahmin edilir.

Buradaki i. çalışmanın varyansı (Var_i), Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak tahmin edilir. Rasgele etki modeli hem çalışma içi hem de çalışmalar arası varyansı içerdiğinden, çalışmalararası varyans olan D değeri

$$D = \max \left\{ 0, \frac{[Q - (S - 1)] \times \sum_{i=1}^k W_i}{\left[\left(\sum_{i=1}^k W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^k W_i^2 \right]} \right\} \text{ 'dır.}$$

Buradaki S, toplam çalışma olup çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan Q değeri

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i \left(\ln OR_i - \ln OR_{dl} \right)^2 \text{ ile hesaplanır. D değerinin sıfırdan büyük bir değer çıkması,}$$

çalışmaların homojen olmadığını göstermenin bir yoludur. Sabit etki modelinde bu etkinin de ağırlığa dâhil edilmesi gerekmektedir. Eğer D, sıfır ya da negatif değer alıyorsa özet odds oranı sabit etki modeliyle aynı sonucu verecektir. %95'lik güven aralığı

$$Var_s^* = \sum_{i=1}^k W_i^* \quad \%95 \text{ G.A.} = e^{\ln OR_{d1} \pm 1,96 \sqrt{Var_s^*}} \text{ 'dır ve daha geniş olacaktır [1, 5].}$$

3. Pasif İçicilerin Akciğer Kanserine Yakalanmasına İlişkin Meta-Analizi Çalışması

Uygulama olarak pasif sigara içicilerinin akciğer kanserine yakalanma riskine karşı bu konuda yapılmış olan çalışmalar taranmış, belli kriterler göz önünde bulundurularak 7 tanesi meta analizi çalışmasına dâhil edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler titizlikle incelenmiş Mantel-Haenszel, Peto, DerSimonian-Laird ve Genel Varyansa Dayalı Özet Risk farkı yöntemleri kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Meta analizine dâhil edilen çalışmalara ilişkin özellikler Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Meta Analizine Dâhil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Araştırmacı	Yeri		Tedavi	Kontrol
Akiba ve ark.	Japonya	Etki altında kalmayanlar	21	82
		Etki altında kalanlar	73	188
Correa ve ark.	ABD	Etki altında kalmayanlar	8	72
		Etki altında kalanlar	14	61
Garfinkel ve ark.	ABD	Etki altında kalmayanlar	44	157
		Etki altında kalanlar	90	245
Geng ve ark.	Çin	Etki altında kalmayanlar	20	52
		Etki altında kalanlar	34	41
Humble ve ark.	Meksika	Etki altında kalmayanlar	5	71
		Etki altında kalanlar	15	91
Lam ve ark.	Hong Kong	Etki altında kalmayanlar	84	183
		Etki altında kalanlar	115	152
Trichopolous ve ark.	Yunanistan	Etki altında kalmayanlar	24	109
		Etki altında kalanlar	38	81

Tablo 4' de toplanan 7 çalışma veri niteliklerine göre kendi aralarında gruplandırılarak aşağıdaki yöntemlerle Meta Analizi uygulanmıştır [6-8].

Mantel-Haenszel Yöntemi:

Mantel-Haenszel yöntemine göre Akiba ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın hesaplamaları aşağıdaki gibidir:

Tablo 5: Akiba ve Arkadaşlarının Çalışmalarının Tablo Değerleri

	Tedavi	Kontrol	Toplam
Ölen	73 (a)	188 (b)	261 (g)
Yaşayan	21 (c)	82 (d)	103 (h)
Toplam	94 (e)	270 (f)	364 (n)

Mantel-Haenszel yöntemine göre Akiba ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmanın odds oranı

$$OR = \frac{a.d}{b.c} = \frac{73.82}{188.21} = \frac{5986}{3948} = 1,516 \text{ 'dır. Varyansı}$$

$$Var_1 = \frac{364}{188.21} = \frac{364}{3948} = 0,092 \text{ 'dır. Ağırlık faktörü ise,}$$

$$W_1 = \frac{1}{Var_1} = 10,858$$

dir. Yapılmış olan 7 çalışmaya ilişkin hesaplamalar Tablo 6'daki gibidir.

Tablo 6: Mantel-Haenszel Yöntemine Göre 7 Çalışmanın Sonuçları, Özet Odds Oranı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	OR	ln OR	Var	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Akiba ve ark.	1,516	0,416	0,092	0,876	14,250
Correa ve ark.	2,065	0,725	0,317	0,812	5,206
Garfinkel ve ark.	1,310	0,271	0,049	0,753	1,715
Geng	2,156	0,768	0,179	1,084	4,287
Humble	2,341	0,850	0,4	0,812	6,746
Lam	1,648	0,499	0,042	0,145	2,347
Trichopoulos	2,13	0,756	0,129	0,169	3,829

$$OR_{mh} = 1,669$$

$$Var(OR_{mh}) = 0,011$$

$$Alt \text{ limit : } e^{0,511-1,96.0,1037} = 1,360$$

$$Üst \text{ limit : } e^{0,511+1,96.0,1037} = 2,043$$

Yukarıdaki Tablo 6' da görüldüğü üzere 7 çalışmanın odds oranlarının homojen olduğu sonucuna varılmıştır. Sabit etki varsayımına dayanan Mantel-Haenszel yöntemine göre

özet odds oranı 1,669 olarak bulunmuştur. % 95 lik güven aralığının "1" içermemesi elde edilen sonucun istatistiksel olarak önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmalar tek tek incelendiğinde, %95 lik güven aralıkları "1"i içerdiğinden odds oranlarının önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

Peto Yöntemi:

Peto yöntemine göre Akiba ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın hesaplamaları aşağıdaki gibidir. 1. çalışmanın varyansı

$$Var(O-E) = \frac{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}{n^2(n-1)}$$

$$Var(O-E) = \frac{261.103.94.270}{364^2.363} = 14,186 \text{ 'dır. Odds oranı}$$

$$O-E = a - \frac{(a+b)(a+c)}{n}$$

$$O-E = 73 - \frac{261.94}{364} = 5,599$$

$\frac{O-E}{Var(O-E)} = 0,395 \Rightarrow e^{0,395} = 1,484$ ile hesaplanır. Tüm çalışmaların hesaplanmış değerleri, birleştirilmiş odds oranı ve %95 güven aralığı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Peto Yöntemine Göre 7 Çalışmanın Sonuçları Özet Odds Oranı ve % 95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	$(O-E)$	OR	ln OR	Var	%95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Akiba ve ark.	5,599	1,484	0,395	14,185	0,882	2,496
Correa ve ark.	3,36	2,028	0,707	4,744	0,825	4,987
Garfinkel ve ark.	6,25	1,303	0,265	23,5	0,869	1,953
Geng ve ark.	6,45	2,118	0,750	8,595	1,085	4,131
Humble ve ark.	3,36	2,159	0,769	4,350	0,844	5,527
Lam ve ark.	45,5	1,642	0,496	31,268	1,156	2,330
Trichopoulos ve ark.	8,723	2,108	0,746	11,696	1,188	3,738

$$\sum(O_i - E_i) = 49,242$$

$$\sum Var_i = 98,339$$

$$\ln OR_p = \frac{\sum(O_i - E_i)}{\sum Var_i} = 0,5$$

$$OR_p = e^{0,5} = 1,649$$

$$\text{Alt limit : } e^{\frac{\ln OR_p - 1,96}{\sqrt{Var}}} = 1,354$$

$$\text{Üst limit : } e^{\frac{0,5 + 1,96}{\sqrt{Var}}} = e^{0,698} = 2,008$$

Sabit etki modeline dayanan Peto yönteminde özet odds oranı 1,649 bulunurken Mantel-Haenszel yöntemine göre çok yakın sonuçlar elde edilmiş ve özet odds oranı 1,669 bulunmuştur. İki yöntemin güven aralıkları da hemen hemen aynı sonucu vermiştir.

Genel Varyansa Dayalı Yöntem:

Peto ve Mantel-Haenszel yöntemleri genellikle özet odds oranlarının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Risk, oran farkı ve görel risk ölçeklerinin birleştirilmesinde ise varyansa dayalı yöntemi kullanmak daha uygundur. Genel Varyansa Dayalı Özet Risk farkı için 1. çalışmanın özet risk farkı,

$$RD_1 = \frac{73}{94} - \frac{188}{270} = 0,08 \text{ 'dir. Varyansı,}$$

$$Var_1 = \frac{g_1 h_1}{e_1 \cdot f_1 \cdot n_1} = \frac{155.209}{94.270.364} = 0,004 \text{ 'tür. Ağırlık faktörü ise,}$$

$$W_1 = \frac{1}{0,004} = 285,225 \text{ ile hesaplanır. Genel Varyansa Dayalı yöntem ile özet risk farkları,}$$

varyansları ve %95 güven aralığına ilişkin değerler Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Genel Varyansa Dayalı Özet Risk Farkı Hesaplamaları

Çalışmalar	RD	ln RD	Var	RD %95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Akiba ve ark.	0,08	-2,525	0,003506	-0,0254	0,1854
Correa ve ark.	0,178	-1,725	0,0132	-0,04718	0,40318
Garfinkel ve ark.	0,062	-2,78	0,0023	-0,0318	0,1558
Geng ve ark.	0,189	-1,666	0,00731	0,02132	0,35608
Humble ve ark.	0,189	-1,666	0,00136	-0,04035	0,41675
Lam ve ark.	0,124	-0,2087	0,002	0,0364	0,2116
Trichopoulos ve ark.	0,186	-1,682	0,00533	0,04292	0,32908

Ölçek değişikliği yapıp çalışmaların risk farkları incelendiğinde tüm 7 çalışmanın da risk farklarının pozitif sonuca sahip olduğu görülmektedir. Deneme grubundaki ölüm oranının kontrol grubundaki ölüm oranından daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. 7 çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde özet risk oranı 0,118 ve % 95 güven aralığı 0,071 ile 0,165 yer aldığı görülmektedir.

Rasgele Etkili modele dayanan DerSimonian-Laird yöntemine göre çalışma sonuçları Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9: Dersimonian-Laird Yöntemine Göre Tablo Değerleri

OR	ln OR	ln OR _i - ln OR _{mh}	(ln OR _i - ln OR _{mh}) ²	W _i	W _i ²
1,516	0,416	-0,096	0,009	10,857	117,883
2,065	0,725	0,214	0,458	3,545	12,567
1,307	0,271	-0,241	0,578	20,12	404,814
2,156	0,768	0,257	0,066	5,586	31,203
2,34	0,85	0,339	0,116	2,5	6,25
1,648	0,499	-0,012	0,001	23,923	575,309
2,13	0,756	0,245	0,060	7,716	59,537

$$\sum W_i^2 = 1201,952 \quad Q = \sum W_i(\ln OR_i - \ln OR_{mh})^2 = 2,556$$

$$D = \max\left\{0, \frac{(2,5563 - 6)73,857}{5454,885 - 1201,952}\right\} = \max(0, -0,059) = 0$$

Çalışmalar arası varyans sıfır çıkmıştır. Dolayısıyla sonuçların hepsi Mantel-Haenszel yönteminin sonuçlarına eşit çıkar.

4. Sonuç

Farklı model varsayımına ve ölçek seçimine rağmen sonuçlar birbirini doğrular bulunmuştur. Çalışmalara ilişkin etkilerin yönü ve önemliliği, seçilen özet istatistiklere (özet odds oranı, risk farkı) bakılmaksızın aynı sonucu vermiştir. Bir başka deyişle, risk farkına göre kurulan %95 güven aralığının 0'ı ve benzer şekilde odds oranına göre kurulan %95 güven aralığının 1'i içermemesi, sonuçların birbiriyle uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Mantel-Haenszel yöntemine göre özet odds oranı 1,669 ve %95 güven aralığının alt limiti 1,360, üst limiti 2,042 olarak bulunmuştur. Peto yöntemine göre özet odds oranı 1,649 ve %95 güven aralığının alt limiti 1,35, üst limiti 2,01 olarak bulunmuştur.

Aynı çalışmada özet istatistiği olarak risk farkı kullanıldığında, sonuçları birleştirmek için Genel Varyansa Dayalı yöntem kullanılmıştır. Buna göre özet risk farkı 0,118 ve %95 güven aralığının alt limiti 0,07, üst limiti 0,16 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak pasif sigara içicilerinin akciğer kanserine yakalanma olasılığının içmeyenlere oranla 1,7 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre bireylerin pasif içici olmaktan kaynaklanan nedenlerle karşılaşmış oldukları hastalıklar ve bunlara bağlı olarak gerçekleşen ölüm nedenleri, bu yasağın uygulanmasında işletme sahiplerinin duyarlılıkla, ticari kaygı gözetmeksizin bireylerin en doğal hakkı olan sağlıklı yaşama isteğine destek olmaları gerektiğini açıkça göstermektedir.

Kaynakça

- [1] N. Yıldız, Verilerin Değerlendirilmesinde Meta-Analizi, Y.Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2002.
- [2] M. Akçil, *Biyoistatistik Ders Notları*, Başkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar Bilimleri, 2007.

- [3] A. Whitehead, *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*, Wiley, 2002, p.27–31.
- [4] N.Yıldız, *Meta-Analizinde Heterojenliğin ve Farklı Varyans Tahmin Yöntemlerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009.
- [5] D.B. Petitti, *Meta-Analysis Decision Analysis and Cost Effectiveness Analysis*, Oxford University Press, 1994, p.96–114
- [6] V. Hasselblad, *Meta-analysis in Enviromental Statistics*, G. P. Patil and C.R Rao Editors, *Handbook of Statistics*, No.12 691–716, North Holland, Amsterdam, London, NewYork, Tokyo, 1994.
- [7] National Research Council (NRC) *Enviromental Tobacco Smoke, Measuring Exposures and Assesing Health Effects*, National Academy Pres, Washington, DC 1986.
- [8] US Enviromental Protection Agency. *Health Effects of Passive Smoking, Assesment of Lung Cancer in Adults and Respiratory Disorders in Children*, EPA-600/6-90-006A. Office of Atmosphere and Indoor Air Programs, Washington, DC 1990.