



**Meta Analizi ve Genetik Çalışmalarda
Bir Uygulama**

Gülden HAKVERDİ

BIYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ**

Yüksek Lisans Tezi 2017

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Meta Analizi ve Genetik Çalışmalarda Bir Uygulama

Gülden HAKVERDİ

**Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 2016/
149 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2017**

KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Gül den HAKVERDİ'nin "Meta Analizi ve Genetik Çalışmalarda Bir Uygulama"** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/01/2017

Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İnönü Üniversitesi
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Harika G. GÖZÜKARA BAĞ
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye

Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER
Kahramanmaraş Sütcü İmam Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2017 tarih ve 2017/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etki Büyüklüğü.....	3
2.2. Etki Büyüklüğü Hesaplamaları.....	4
2.2.1. Ortalamaları Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama	4
2.2.2. İkili Veriler (2×2 Tablolar) İçin Etki Büyüklüğü Hesaplama	8
2.2.3. Korelasyonları Kullanarak Etki Büyüklüğünü Hesaplama	10
2.2.4. Etki Büyüklükleri Arasındaki Dönüşümler	11
2.3. Meta Analizde Heterojenlik	13
2.3.1. Heterojenliğin Test Edilmesi	13
2.3.2. Heterojenlik Ölçütleri	13
2.3.3. Meta Analizde Grafik Gösterimleri	17
2.3.4. Meta Analizinde Yayın Yanlılığı	18
3.MATERYAL VE METOT	21
3.1. Sabit Etki Modeli.....	21
3.1.1. Mantel Haenszel Yöntemi	22
3.1.2. Peto (Tek Adım) Yöntemi	23
3.1.3. Ters Varyans Ağırlıklı Yöntem	24
3.2. Rastgele Etki Modeli	24
3.2.1. DerSimonian Laird Yöntemi	25
3.3 Materyal.....	26

3.4 Metot.....	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR.....	44
EKLER	50
Ek-1.Özgeçmiş	50
Ek-2 Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik.....	51



TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen danıőman hocam Yrd. Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ'a, sağladığı katkı ve emekleri için yine bölüm hocalarımdan Prof. Dr. Saim YOLOĞLU ve Doç. Dr. Cemil ÇOLAK'a teőekkür borç bilirim. Yrd.Doç.Dr. Ceren ACAR'a katkıları için teőekkür ederim. Hayatımın her döneminde verdikleri desteklerden dolayı aileme çok teőekkür ederim.



ÖZET

Meta Analizi ve Genetik Çalışmalarda Bir Uygulama

Amaç: Belirli bir konuda birbirinden bağımsız yapılmış çalışmaların sonucunda elde edilmiş bulguların uygun istatistiksel yöntemlerle birleştirilmesini sağlayan yöntemler topluluğuna meta analizi denir. Bu çalışmada meta analiz yöntemleri tanıtarak genetik bir veride uygulaması yapılacaktır.

Şizofreni dünya nüfusunun %1'ini etkileyen psikiyatrik bir hastalıktır. Şizofreni birçok genetik ve çevresel faktörleri içeren kompleks bir hastalıktır. Katekol-O-metiltransferaz (COMT) şizofreniye duyarlı gen olmaya adaydır. Bu çalışmanın uygulama kısmında şizofreni ile COMT geninin rs737865 SNP'i (tek nükleotit polimorfizmi) için allel frekansına bağlı olarak elde edilen odds oranları birleştirilecektir.

Materyal ve Metot: Pubmed, Web of science ve google scholar veri tabanlarında "COMT (rs737865) schizophrenia" kelimeleri ile Aralık 2016'ya kadar olan yayınlar taranmıştır. Kriterlerimizi sağlayan 15 çalışma ve cinsiyete göre ayrı veri veren 4 çalışmaya STATA 14.0 kullanılarak allel frekanslarına bağlı odds oranlarının ortak kestirimi için uygun meta analitik yöntemler uygulanmıştır

Bulgular: Tüm veriye rasgele etki modeli altında Dersimonian Laird yöntemi uygulanarak ortak OR=1,033 (%95 G.A.=0,979-1,090) olarak bulunmuştur. Ayrıca, cinsiyete göre ayrı verilerine ulaşılan 4 çalışmaya kadınlar ve erkekler için sabit etki modeli altında ayrıca meta analizi uygulanmıştır. Kadınlar için OR=1,138 (%95 G.A.=0,975-1,328) olarak bulunmuştur. Erkekler için OR= 1,149 (%95 G.A. =1,019-1,295) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Uygun meta-analitik yöntem sayesinde tümel bir risk kestirimi elde edilmiş olup COMT geni rs737865 SNP'i için C ya da T alleleline sahip olmanın şizofreni için risk oluşturmadığı bulunmuştur. Kadınlar ve erkekler için ayrı yapılan meta analizinde sonucunda ise kadınlar için de bir riskten sözemezken erkekler için T alleleline sahip olmanın şizofreni riskini arttırdığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Meta analiz, odds oranı, genetik, homojenlik.

ABSTRACT

Meta Analysis and An Application In Genetic Studies

Aim: Meta-analysis is a collection of methods that enable the combination of findings from independent studies for specific subject with appropriate statistical methods in this study. Meta-analytic methods will be introduced and an illustration will be performed on a genetic data.

Schizophrenia is a psychiatric disorder affecting 1% of the world population and involves many genetic and environmental factors. The catechol-O-methyltransferase (COMT) is known to be a schizophrenia-sensitive the COMT gene. For the illustration, the odds ratios obtained based on the allele frequency for the rs737865 SNP of the COMT gene (single nucleotide polymorphism) and schizophrenia will be combined.

Material and Method: For keywords "COMT (rs737865) schizophrenia" the publications were searched in the Pubmed, Web of Science and Google Scholar databases until December 2016. 15 studies that met our inclusion criteria and 4 studies that provided gender-specific data were used with appropriate meta analytic methods for common estimation of odds ratios based on allele frequencies via STATA 14.0.

Results: We used the Dersimonian Laird method under random effect model for estimation of the common odds ratio=1,066 (95% C.I.=0,985-1,153) for 15 studies. For 4 studies fixed effect models were used for men and women separately. For men and women the results found to be OR= 1.138 (95% CI = 0.975-1.328), OR = 1.138 (95% CI = 0.975-1.328) respectively.

Conclusion: A proper meta-analytical method has yielded a common risk estimate and it is found to be that having a C or T allele for the COMT gene rs737865 SNP does not cause a risk for schizophrenia for total data or men. But for women, it is found to be that having a T allele increases the risk of schizophrenia.

Keywords: Meta analysis, odds ratio, genetic, homogeneity.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OR	: Odds oranı
RR	: Relatif risk
RD	: Risk farkı
r	: Korelasyon katsayısı
Var	: Varyans
W	: Ağırlık
SH	: Standart hata
SS	: Standart sapma
μ	: Kitle ortalaması
exp	: Ekspansiyon
G.A.	: Güven aralığı
A.S	: Alt güven sınırı
Ü.S	: Üst güven sınırı
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
SNP	: Tek nükleotit polimorfizm

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Rastgele etki modeli orman grafiği	30
Şekil 4.2. Huni grafiği	31
Şekil 4.3. Doğrusal regresyon testi(Egger testi) grafiği	32
Şekil 4.4. Erkeklerin verisine ilişkin Orman Grafiği	34
Şekil 4.5. Erkeklerin verisine ilişkin huni grafiği	34
Şekil 4.6. Erkeklerin verisine ilişkin Egger testi grafiği	35
Şekil 4.7. Kadınların Verisine İlişkin Orman Grafiği	38
Şekil 4.8. Kadınların verisine ilişkin huni grafiği	38
Şekil 4.9. Kadınların verisine ilişkin Egger testi grafiği	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Cohen'in etki büyüklüğü sınıflandırması	3
Tablo 2.2. Etki büyüklüğü hesaplama metotları	4
Tablo 2.3. 2×2 Çapraz Tablosu.....	8
Tablo 4.1. rs737865 SNP için kullanılan çalışmalar	29
Tablo 4.2. Comt rs737865 snp ile şizofreni.....	30
Tablo 4.3. Egger Testi Sonuçları	32
Tablo 4.4. Begg Testi Sonuçları	32
Tablo 4.5. Erkeklerde rs737865 SNP için kullanılan çalışmalar	33
Tablo 4.6. Erkekler verisine ilişkin Egger testi sonuçları.....	35
Tablo 4.7. Erkekler verisine ilişkin Begg testi sonuçları.....	35
Tablo 4.8. Erkeklerin verisine ilişkin ortak kestirim sonuçları.....	36
Tablo 4.9. Kadınlarda rs737865 SNP için kullanılan çalışmalar.....	37
Tablo 4.10. Kadınların verisine ilişkin ortak kestirim sonuçları	37
Tablo 4.11. Kadınlar verisine ilişkin Egger testi sonuçları.....	39
Tablo 4.12. Kadınlar verisine ilişkin Begg testi sonuçları.....	39

1. GİRİŞ

Bilimsel çalışmaların sayısının artmasıyla birlikte aynı konu hakkında birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirilen çalışmaların sayısı artmıştır, ancak bazı çalışmalar farklı sonuçlara sahiptir. Bu durumda araştırmacının karar vermesi için araştırma sentezine ihtiyacı vardır. En etkili araştırma sentezi yöntemlerinden olan meta analizi bu noktada bize yardımcı olmaktadır. Meta analizi araştırma sentezlerinin içinde en sık kullanılanlardan biridir (1, 2).

Meta analize ismini veren Glass araştırmaları birincil analiz, ikincil analiz ve meta analiz olarak ayırmıştır (3). Birincil analiz bir çalışmanın verilerinin orijinal analizidir. İkincil analiz, çalışmanın eski verileriyle yeni sorulara cevap bulmak ya da araştırma sorusu için verileri tekrar analiz etmektir. Meta analizi ise “sonuçların birleştirilmesi amacıyla bireysel çalışmalardan elde edilen sonuçların istatistiksel analizidir”.Diğer bir ifadeyle analizlerin analizidir.

Meta analizi, belirli bir konu üzerinde birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirmek, bu sonuçlardaki farklılığı açıklamak, sonuçların daha güvenilir olmasını sağlamak için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir (4). Son yıllarda tıp alanında sık kullanılmasına rağmen ilk çalışma 1904'lü yıllarda sosyal bilimlerde yapılmıştır. İlk olarak Pearson ortalama korelasyon katsayılarından yararlanarak tifo aşısının önleyici etkisini araştırmak için çalışma sonuçlarını birleştirmiştir. 1931 yılında birleştirilmiş testler ilk kez Tippet'in kitabında yer almıştır. Daha sonra 1976 yılından itibaren meta analizinin modern çağı başlamıştır. Glass sosyal bilimlerde vaka kontrol çalışmalarının etki büyüklüklerini nicel olarak birleştirmeye yardımcı olan bir yöntem geliştirmiştir. Smith ve Glass “A review on the effectiveness of psychotherapy by Smith and Glass” adlı bu çalışmada ilk kez meta analizi terimini kullanmıştır (5, 6). Klinik tıp alanında ilk meta analizi çalışması 1980 yılında Peto tarafından yapılmıştır. 1989 yılından beri meta analizi Medline'da konu başlığı ve 1992'den beri de yayın türü olmuştur (8).

Meta analizinin amaçları:

- 1) Çalışmalar arası tutarsızlıkları incelemek ve nedenlerini belirlemek,
- 2) Örneklem büyüklüğü küçük olan çalışmaları sentezleyerek örneklem genişliğinin artmasıyla kestirimlerin gücünü arttırmak,

- 3) Çalışmalar arasında meydana gelen heterojenliğin kaynaklarını belirlemek,
- 4) İleride yapılacak araştırmalara fayda sağlamak,
- 5) Varılan sonuçlara göre yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır (7).

Meta analizinin uygulama basamakları:

- 1) Araştırma konusunun belirlenmesi
- 2) Konu ile ilgili hipotezlerin belirlenmesi
- 3) Meta analizine dâhil etme ve hariç tutma kriterlerinin belirlenmesi,
- 4) Kriterleri sağlayan çalışma verilerinin toplanması,
- 5) Çalışma sonuçların ortak bir formata getirilmesi,
- 6) Uygun yöntemlerle çalışma sonuçlarının birleştirilmesi,
- 7) Uygulanan analiz sonuçlarının rapor edilmesi

şeklinde özetlenebilir (8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etki Büyüklüğü

Etki büyüklüğü, örneklem sonuçlarının sıfır hipotezinde belirtilen öngörülerden sapma düzeyini gösteren istatistiksel değerdir (9,10). Etki büyüklüğü vaka(deneme) grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılığın ölçüsü olarak ifade edilebilir (11). İlk kez 1977 yılında Cohen tarafından geliştirilmiş olup etki büyüklüğü bir meta-analiz çalışmasının ana unsurudur (12). Bu etki büyüklüklerine bağlı olarak uygun modeller ve istatistiksel yöntemler saptanır. Meta analizini yapabilmek için analize dâhil edilecek çalışmaların her birinin etki büyüklüğü ve varyansı bilinmelidir. Etki büyüklüğü hesaplanırken ham veriye gerek duyulmamaktadır. Özet istatistiklerden de faydalanılabilir. Etki büyüklüğü verinin türüne bağlıdır. Sonuç değişkeni nicel ise ortalama, sonuç nominal ise oranlar, sonuçlar ilişkiyi gösteriyorsa korelasyon bu büyüklüğü belirlemede kullanılır (13, 14). Cohen'in etki büyüklüğü sınıflandırması şöyledir (15):

Tablo 2.1. Cohen'in etki büyüklüğü sınıflandırması

Etki Büyüklüğü Tipi	Etki Büyüklüğü Ölçütü	Etki Genişliği Düzeyi
Standartlaştırılmış Ortalamaların Farkı	d=0.2	Küçük
	d=0.5	Orta
	d=0.8	Büyük
Odds Oranı	OR=1.5	Küçük
	OR=2.5	Orta
	OR=4.3	Büyük
Korelasyonlar	r=0.10	Küçük
	r=0.25	Orta
	r=0.40	Büyük

2.2. Etki Büyüklüğü Hesaplamaları

Etki büyüklüğü hesaplaması verinin çeşidine göre yapılır. Tablo 2.2’de gösterildiği gibi özetlenebilir.

Tablo 2.2. Etki büyüklüğü hesaplama metotları

ORTALAMARI KULLANARAK ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ HESAPLAMA		İKİLİ VERİLERİ KULLANARAK ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ HESAPLAMA	KORELASYONLAR KULLANILARAK ETKİ BÜYÜKLÜĞÜNÜ HESAPLAMA
Ham(Standartlaştırılmamış) ortalamaların farkı		Risk oranı(RR)	Korelasyon(r)
Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar	Eşleştirilmiş Gruplarla ya da ön-son desenleri ile yapılan çalışmalar	Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar	Bir gruplu çalışmalar
Standartlaştırılmış ortalamaların farkı (d ya da g)		Odds oranı(OR)	
Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar	Eşleştirilmiş Gruplarla ya da ön-son desenleri ile yapılan çalışmalar	Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar	
Tepki Oranları(R)		Risk farkı(RD)	
Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar		Bağımsız gruplarla yapılan çalışmalar	

2.2.1. Ortalamaları Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama

Ortalama ve standart sapmaların verildiği çalışmalarda etki büyüklüğü hesaplanırken çoğunlukla ham ortalamaların farkı, standartlaştırılmış ortalamaların farkı ve tepki oranları kullanılır (15).

2.2.1.1. Ham (Standartlaştırılmamış) Ortalamaların Farkı

Standartlaştırılmamış ortalamalar farkı çalışmaların hepsinde aynı ölçek ve aynı ölçme yöntemleri gerçekleştirildiğinde ve değişken sürekli olduğunda kullanılır. Grupların ortalamaları arasındaki farktan elde edilir. Vaka ve kontrol grubunun ortalamaları arasındaki farklılık karşılaştırılsın varsayımı altında bu iki grubun anakütle ortalamaları μ_1 ve μ_2 olsun. Grupların ortalamaları farkı aşağıda verildiği gibidir:

$$\Delta = \mu_1 - \mu_2 \quad (2-1)$$

2.2.1.1.1. Bağımsız Gruplarla Yapılan Çalışmalarda Ortalamalar Arası Fark

İki bağımsız grubun örneklem ortalaması \bar{X}_1 ve \bar{X}_2 olsun. Ortalamalar arası fark aşağıdaki gibi hesaplanır (15).

$$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \quad (2-2)$$

S_1 ve S_2 grupların standart sapmaları, n_1 ve n_2 örneklem sayılarını göstermek üzere D'nin varyansı iki grubun standart sapması eşit olduğunda

$$\text{Var}_D = \frac{n_1+n_2}{n_1 \cdot n_2} S_{\text{ortak}}^2 \quad (2-3)$$

S_{ortak} toplam varyansı gösterir ve aşağıdaki formülle elde edilir:

$$S_{\text{ortak}} = S_{\text{ortak}}^2 = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}} \quad (2-4)$$

İki grubun standart sapmaları eşit değilse ,

$$\text{Var}_D = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2} \quad (2-5)$$

İki durum için de D'nin standart hatası

$$\text{SH}_D = \sqrt{\text{Var}_D} \quad (2-6)$$

2.2.1.1.2. Eşleştirilmiş Gruplar ya da Ön-Son Desenli Çalışmalarda Ortalamalar Arası Fark

Eşleştirilen çiftlerin her biri için farklı puanlar bulunmuşsa, ortalamaların farkı, varyansı ve standart hatası aşağıdaki formüllerle elde edilir:

$$D = \bar{X}_{\text{fark}} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \quad (2-7)$$

n, çiftlerin örneklem sayısı olmak üzere

$$\text{Var}_D = \frac{S_{\text{fark}}^2}{n} \quad (2-8)$$

$$\text{SH}_D = \sqrt{\text{Var}_D} \quad (2-9)$$

$$S_{\text{fark}}^2 = S_1^2 + S_2^2 - 2 \times r \times S_1 \times S_2 \quad (2-10)$$

r eşleştirilen gruplar arasındaki korelasyon katsayısıdır.

$S_1 = S_2$ ise formül sadeleşerek;

$$S_{\text{fark}}^2 = 2 \times S_{\text{ortak}}^2 (1-r) \quad (2-11)$$

2.2.1.2. Standartlaştırılmış Ortalamaların Farkı

2.2.1.2.1. Cohen'in d İstatistiği

İki grubun ortalamalarının farkının ortak standart sapmaya bölünmesi temeline dayanır. Cohen tarafından geliştirilen bu formüller aşağıdaki yöntemlerle hesaplanır.

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\text{ortak}}^2} \quad (2-12)$$

Formülde \bar{X}_1 vaka(deneme) grubunun, \bar{X}_2 ise kontrol grubunun ortalamasını temsil eder. S_{ortak}^2 , iki grubun ortak standart sapma değerine karşılık gelmektedir (12).

$$S_{\text{ortak}}^2 = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2}} \quad (2-13)$$

Cohen'in d değeri,

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2}}} \quad (2-14)$$

şeklinde (32,33,54,55).

d değerinin varyansı;

$$\text{Var}_D = \left(\frac{n_1+n_2}{n_1n_2} + \frac{d^2}{2(n_1+n_2-2)} \right) \left(\frac{n_1+n_2}{n_1+n_2-2} \right) \quad (2-15)$$

%95 güven aralığı;

$$\text{G.A.} = \frac{w_i d_i}{w_i} \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \quad (2-16)$$

w_i ağırlığı temsil eder ve aşağıdaki formülle elde edilir (18,19).

$$w_i = \frac{2n_1n_2(n_1+n_2)}{2(n_1+n_2)^2 + n_1n_2d} \quad (2-17)$$

2.2.1.2.2. Glass'ın Delta İstatistiği

İki grubun standart sapması farklı, varyansların homojenliği sağlanmıyor ve ortak standart sapma değeri bulmak uygun değilse bu durumda ortalamalar arasındaki farkın kontrol grubunun standart sapmasına bölünmesini esas alan Glass'ın deltası kullanılır (16, 17). Formülü aşağıdaki gibidir.

$$\Delta = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_2} \quad (2-18)$$

S_2 , kontrol grubunun standart sapmasını temsil etmektedir. n_1 ve n_2 grupların örneklem sayıları olmak üzere Glass'ın delta istatistiğinin varyansı,

$$\text{Var}_{\Delta} = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{\Delta^2}{2(n_2 - 1)} \quad (2-19)$$

%95 güven aralığı

$$\text{G.A.} = \frac{w_i \Delta_i}{w_i} \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{w_i}} \quad (2-20)$$

Şeklinde bulunur (18, 19).

2.2.1.2.3. Hedges'in g İstatistiği

Grupların örneklem büyüklüğü benzer değilse, her bir grubun standart sapmasının ağırlığı örneklem büyüklüğü ile bulunur. Ortak ağırlıklandırılmış standart sapma hesaplamasında kullanılan Hedges'in g istatistiği (17, 21) aşağıdaki gibi hesaplanır (18, 31, 53).

$$g = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{ortak}} \quad (2-21)$$

$$S_{ortak} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (2-22)$$

Şeklinde dir. Formülde yerleştirildiğinde Hedges'in g istatistiği;

$$g = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} \quad (2-23)$$

bulunur. Hedges'in g istatistiğinin varyansı;

$$\text{Var}_g = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{g^2}{2(n_1 + n_2 - 2)} \quad (2-24)$$

olarak bulunur (18).

Hedges'in g istatistiğinin anakütleyle ilişkin tahmini ise

$$G = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma} \quad (2-25)$$

2.2.1.3. Tepki Oranları

Hedges ve ark. tarafından etki büyüklüğü hesaplamak için önerilen bu yöntem, cevap oranı (response ratio) ya da ortalamaların oranı (ratio of means) yöntemi olarak isimlendirilir. Bu yöntemde etki büyüklüğü, vaka(deneme) grubunun sonuç değişkeninin ortalaması kontrol grubunun sonuç değişkeninin ortalamasına bölünmesiyle elde edilir. Her bir çalışma için tepki oranı ayrı ayrı bulunur ve bulunan sonuçların logaritması alınır. Formülleri ise aşağıdaki gibidir (18, 19).

$$R = \frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2} \quad (2-26)$$

$$\ln(R) = \ln\left(\frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}\right) = \ln(\bar{X}_1) - \ln(\bar{X}_2) \quad (2-27)$$

Varyansı ise aşağıdaki formülle elde edilir:

$$\text{Var}\left[\ln\left(\frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}\right)\right] = \text{Var}[\ln(\bar{X}_1) - \ln(\bar{X}_2)] \quad (2-28)$$

Gruplar bağımsız ise varyans;

$$\text{Var}\left[\ln\left(\frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}\right)\right] = \text{Var}[\ln(\bar{X}_1)] + \text{Var}[\ln(\bar{X}_2)] \quad (2-29)$$

Tepki oranı metodunun %95 güven aralığı ise;

$$\text{G.A.} = \exp\{[\ln R] \pm 1.96 \times \sqrt{\text{Var}[\ln R]}\} \quad (2-30)$$

$$= \exp\left\{\left[\ln\left(\frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}\right)\right] \pm 1.96 \times \sqrt{\text{Var}\left[\ln\left(\frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}\right)\right]}\right\} \quad (2-31)$$

Etki büyüklüğü değeri 0'a eşitse deneme ve kontrol grubu arasında ilgilenilen değişken açısından fark yoktur, negatif bir değere eşitse kontrol grubu deneme grubuna göre daha etkili, pozitif değere eşit olduğunda ise deneme grubu kontrol grubundan daha etkili sonucuna varılır (18, 23).

2.2.2. İkili Veriler (2×2 Tablolar) İçin Etki Büyüklüğü Hesaplama

İki grup için ilgilenilen olayın gerçekleşme ve gerçekleşmeme sayıları verildiğinde hesaplanan etki büyüklüklerinin en yaygın olanları; relatif risk, odds oranı ve risk farkıdır. Bu etki büyüklüklerinin hesaplanması için Tablo 2.3.'deki tablo kullanılabilir.

Tablo 2.3. 2×2 Çapraz Tablosu

Etken	Hastalık		Toplam
	Var	Yok	
Var	a	b	a+b
Yok	c	d	c+d
Toplam	a+c	b+d	N

2.2.2.1. Relatif Risk (Relative Risk)

İleriye yönelik araştırmalarda kullanılan bir risk ölçüsüdür. Benzer özelliklere sahip sağlıklı bireyler etkene maruz kalanlar ve kalmayanlar şeklinde ayrılarak, etkenin hastalığı ortaya çıkarmasına yetecek kadar uzun süre izlenir. İzlem süresi sonunda, etkenin etkisinde olan ve olmayan gruplardaki insidans hızları oranlanır (57). Relatif risk

1'e eşit ise iki grupta da olayın olma riski aynıdır. Relatif risk 1'den büyükse ilgilenilen olayın birinci grupta olma riski ikinci grupta olma riskinden fazla, 1'den küçük olduğunda ise ilgilenilen olayın olma riski ikinci grupta daha fazladır (8).

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \quad (2-32)$$

Hesaplanan RR oranının logaritması alınır. Çünkü o zaman bu oranının güven aralığı simetriye yaklaşır.

ln (RR) için %95 güven aralığı;

$$\ln (RR) \pm 1.96 \times SH(\ln(RR)) \quad (2-33)$$

$$SH (\ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)}} \quad (2-34)$$

RR için %95 güven aralığı ise;

$$\exp[(\ln(RR) \pm 1.96 \times SH(\ln(RR)))] \quad (2-35)$$

2.2.2.2. Odds Oranı (OR)

Odds oranı geriye yönelik vaka-kontrol çalışmalarında hasta olduğu ve sağlıklı olduğu bilinen bireylerin bilgileri geriye dönük olarak taranarak etken olarak düşünülen faktörün(etkenin) bireylerin ne kadarında olduğunu belirlemede kullanılan bir risk ölçüsüdür. Herhengi bir olayın olması olasılığının olmaması olasılığına oranı odds olarak adlandırılır. Odds oranı ise vaka ve kontrol grubu iki grubun oddslarının oranlanmasıyla elde edilir.

Odds oranı formülü ise;

$$OR = \frac{\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}}{\frac{\frac{b}{a+b}}{\frac{d}{c+d}}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (2-36)$$

Simetrik güven aralığı odds oranının logaritması üzerinden elde edilir. OR için asimetrik %95 güven aralığı;

$$\exp(\ln(OR) \pm 1.96 \times SH(\ln(OR))) \quad (2-37)$$

$$SH(\ln(OR)) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (2-38)$$

ile elde edilir (19, 26).

Odds oranı 1'e eşitse etkenin hastalık ile ilişkisi yoktur, odds oranı 1'den küçükse etken hastalık riskini azaltıyor, odds oran 1'den büyükse etken hastalık riskini artırıyor sonucuna varılır (23).

2.2.2.3. Risk Farkı (Risk Difference (RD), Atfedilen Risk (AR))

Risk farkı, iki grup için elde edilen risklerin farklarının alınmasıyla elde edilir. Vaka grubundaki riskten kontrol grubundaki risk çıkartılır (26, 27, 28).

Aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$RD = \left| \frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)} \right| \quad (2-39)$$

$$SH(RD) = \sqrt{\frac{\left(\frac{a}{(a+b)}\right)\left(1 - \left(\frac{a}{(a+b)}\right)\right)}{(a+b)} + \frac{\left(\frac{c}{(c+d)}\right)\left(1 - \left(\frac{c}{(c+d)}\right)\right)}{(c+d)}} \quad (2-40)$$

Risk farkı hesaplanırken logaritmik dönüşüme ihtiyaç duyulmaz.%95 güven aralığı ise aşağıdaki gibi elde edilir.

$$RD \pm 1.96 \times SH(RD) \quad (2-41)$$

2.2.3. Korelasyonları Kullanarak Etki Büyüklüğünü Hesaplama

İki değişken arasındaki ilişkiyi temel alan çalışmalar için korelasyon katsayısı hesaplanır ve bu etki büyüklüğünü temsil eder. Aşağıdaki formülle elde edilir.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n}\right) \left(\sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n y_i)^2}{n}\right)}} \quad (2-42)$$

$$V_r = \frac{(1-r^2)^2}{n-1} \quad (2-43)$$

En yaygın kullanılanları; Hedges-Olkin yöntemi ve Hunter-Schmidt yöntemidir.

2.2.3.1. Hedges-Olkin Yöntemi

Hesaplanan korelasyon katsayıları Fisher'in Z dönüşümü yapılarak genel etki elde edilir.

Dönüşüm aşağıdaki formül kullanılarak yapılır.

$$z = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right) \quad (2-44)$$

Birleştirilmiş z değeri ve standart hatası aşağıdaki gibi elde edilir.

$$\bar{z}_r = \frac{\sum_{i=1}^k w_i z}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2-45)$$

$$SH(\bar{z}_r) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}} \quad (2-46)$$

Modelin sabit ve rastgele oluşuna göre Hedges ve Olkin ağırlıklandırmaları farklı formüllerle elde edilir (29, 30, 55).

Sabit etki modelinde çalışmaların her biri için varyans $\text{var}_i = \frac{1}{n_i-3}$ olur. Ağırlıklandırma $w_i = \frac{1}{v_i}$ ile yapılır. Rastgele etki modelinde her bir çalışmanın varyansı $\text{var}_i^* = v_i + \tau^2$ şeklinde bulunur. Ağırlıklar $w_i^* = (\text{var}_i + \tau^2)^{-1}$ ile elde edilir.

2.2.3.2. Hunter-Schmidt Yöntemi

Bu yöntemde korelasyon katsayıları örneklem büyüklüğü ile ağırlıklandırılarak Fisher Z dönüşümü yapılmadan birleştirilir. Birleştirilmiş korelasyon katsayısı ve varyansı;

$$\bar{r} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i r_i}{\sum_{i=1}^k n_i} \quad (2-47)$$

$$\text{Var}(\bar{r}) = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (r_i - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^k n_i} \quad (2-48)$$

2.2.4. Etki Büyüklükleri Arasındaki Dönüşümler

Farklı ölçümler kullanılmış çalışmaların etki büyüklüğünü meta analizinde birleştirilebilmesi için dönüşüm yapılması gerekir (23,31).

Cohen'in d değerini Hedges'in g istatistiğine dönüştürme;

$$g = d \sqrt{\left(\frac{df}{n_1 + n_2}\right)} \quad (2-49)$$

Cohen'in d değerini r'ye dönüştürme;

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + \frac{(n_1 + n_2)^2}{n_1 n_2}}} \quad (2-50)$$

$n_1 = n_2$ ise;

$$r = \frac{d^2}{\sqrt{d^2 + 4}} \quad (2-51)$$

Hedges'in g değerini d'ye dönüştürme;

$$d = g \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{df}} \quad (2-52)$$

Hedges'in g değerini r'ye dönüştürme;

$$r = \sqrt{\frac{g^2 n_1 n_2}{g^2 n_1 n_2 + (n_1 + n_2) df}} \quad (2-53)$$

r'den Hedges'in g değerine dönüştürme;

$$g = \frac{r}{\sqrt{(1-r^2)}} \sqrt{\frac{d_f(n_1+n_2)}{n_1 n_2}} \quad (2-54)$$

r'den Cohen'in d istatistiğine dönüştürme;

$$d = \frac{2r}{\sqrt{(1-r^2)}} \quad (2-55)$$

Glass Δ değerini d'ye dönüştürme;

$$d = \frac{\Delta}{\sqrt{d_{fhata}}} \quad (2-56)$$

Glass Δ değerinden r'ye dönüştürme;

$$r = \sqrt{\frac{\Delta^2 n_1 n_2}{\Delta^2 n_1 n_2 + (n_1 + n_2) d_f}} \quad (2-57)$$

Ayrıca odds oranı değerinden standartlaştırılmış ortalamalar arası fark istatistiğine dönüşüm ise;

$$\text{Log(OR)} = d \frac{\pi}{\sqrt{3}} \quad (2-58)$$

$\pi = 3.14159$ 'dur. Log(OR) 'nin varyansı ise;

$$\text{Var}_{\text{Log(OR)}} = \text{Var}_d \frac{\pi^2}{3} \quad (2-59)$$

Standartlaştırılmış ortalamalar arası fark değerinden log(OR) istatistiğine dönüşümde ise (15);

$$d = \text{Log(OR)} \frac{\sqrt{3}}{\pi} \quad (2-60)$$

d'nin varyansı ise;

$$\text{Var}_d = \text{Var}_{\text{Log(OR)}} \frac{3}{\pi^2} \quad (2-61)$$

2.2.4.1. Anlamlılık Testinden Yararlanarak Etki Büyüklüklerinin Hesaplanması

Cohen'in d istatistiğine dönüştürme;

$$d = t \frac{(n_1+n_2)}{\sqrt{n_1 n_2} \sqrt{d_f}} \quad (2-62)$$

$n_1 = n_2$ ise;

$$d = \frac{2t}{\sqrt{d_f}} \quad (2-63)$$

Hedges'in g istatistiğine dönüştürme;

$$g = t \sqrt{\frac{(n_1+n_2)}{n_1 n_2}} \quad (2-64)$$

$n_1 = n_2$ ise;

$$g = \frac{2t}{\sqrt{(n_1+n_2)}} \quad (2-65)$$

r istatistiğine dönüşüm ise;

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + d_f}} \quad (2-66)$$

formülüyle elde edilir (18,32,33,34).

2.3. Meta Analizde Heterojenlik

Meta analizinde kullanılacak uygun yöntemin belirlenmesi için çalışmalardan elde edilen sonuçların homojen ya da heterojen olması dikkate alınır. Çalışmalar arası heterojenliğin belirlenmesi hipotez testinden ve farklı ölçülerden yararlanılabilir.

2.3.1. Heterojenliğin Test Edilmesi

2.3.1.1. Cochran'ın Q İstatistiği

Cochran tarafından bulunmuştur. Heterojenliğin test edilmesinde kullanılan yaygın bir yöntemdir. Tüm çalışmaların etki büyüklüğü aynıdır yokluk hipotezine dayanır. Aşağıdaki formülle elde edilir.

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i T_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2-67)$$

Eşitlik (2-67)'de k; çalışma sayısı, w; çalışmanın ağırlığı, T ise etki büyüklüğünü gösterir. Q değeri k-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımını gösterir ve α yanılma düzeyinde ki-kare tablo değeri ile karşılaştırılır. Hesap değeri tablo değerinden büyükse tüm çalışmaların etki büyüklüğü aynıdır yokluk hipotezi reddedilir. Etki büyüklükleri homojen olmayan bu çalışmaların birleştirilmesi için rasgele etki modeli kullanılması uygun olacaktır (15).

Bununla birlikte, meta analizindeki çalışma sayısı fazla olduğunda heterojenlik çok büyük olmasa da istatistiksel olarak anlamlı çıkma eğilimindedir. Bu nedenle, heterojenliğin değerlendirilmesinde diğer ölçülerden de yararlanmakta fayda vardır (35, 36, 37, 38).

2.3.2. Heterojenlik Ölçütleri

2.3.2.1. H İstatistiği

Higgins ve Thompson tarafından 2002 yılında önerilen bu ölçü, Cochran'ın Q istatistiği yardımıyla aşağıdaki gibi elde edilir (39).

$$H^2 = \begin{cases} \frac{Q}{k-1}, & Q > df \\ 1, & Q \leq df \end{cases} \quad (2-68)$$

H istatistiğinin güven %95 güven aralığı;

$$\exp[\ln(H) \pm 1.96 \times SH(\ln(H))] \quad (2-69)$$

$\ln(H)$ için standart hata, $Q > k$ ise;

$$SH(\ln(H)) = 0.5 \times \left(\frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q - \sqrt{(2k-3)}}} \right) \quad (2-70)$$

$Q \leq k$ ise;

$$SH(\ln(H)) = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)} \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2} \right)} \quad (2-71)$$

H'nin güven aralığı 1'i içeriyorsa homojenlik vardır. Aksi takdirde heterojenlik söz konusu olacaktır.

2.3.2.2. τ^2 İstatistiği

Cochran Q istatistiğinden faydalanılarak elde edilen τ^2 gerçek etki büyüklüğünün varyansıdır. τ^2 tahmin yöntemlerinden en sık kullanılanı DerSimonian Laird yöntemi ya da diğer adıyla momentler yöntemidir. Aşağıdaki gibi hesaplanır (15).

$$\tau^2 = \frac{Q - df}{C} \quad (2-72)$$

$$C = \sum_{i=1}^k W_i - \frac{\sum_{i=1}^k W_i^2}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (2-73)$$

Yani;

$$\tau^2 = \begin{pmatrix} \frac{Q - (k-1)}{\sum W_i - \frac{\sum W_i^2}{\sum W_i}} & Q > (k-1) \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix} \quad (2-74)$$

τ^2 için %95 güven aralığı ise;

Alt sınır değeri;

$$A.S. = \exp\left(0.5 \times \ln\left(\frac{Q}{k}\right) - 1.96 \times B\right) \quad (2-75)$$

Üst sınır değeri

$$Ü.S. = \exp\left(0.5 \times \ln\left(\frac{Q}{k}\right) + 1.96 \times B\right) \quad (2-76)$$

B değeri için eğer $Q > k$ ise;

$$B = 0.5 \times \frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q - \sqrt{(2k-3)}}} \quad (2-77)$$

Eğer $Q \leq k$ ise;

$$B = \sqrt{\frac{1}{2(k-2) \left[1 - \frac{1}{3(k-2)^2} \right]}} \quad (2-78)$$

Eğer $\tau^2 = 0$ ise, çalışmalar arası tahmin edilen varyans önemsizdir, yani çalışmaların homojen olduğu anlaşılır, bu durumda sonuçlar sabit etki modeliyle aynıdır. Eğer $\tau^2 > 0$ ise, çalışmalar arası tahmin edilmiş varyans önemlidir çalışmaların homojen olmadığını ifade eder (40).

2.3.2.3. R İstatistiği

Sabit etki modelinden çok rastgele etki modelinde güven aralıklarının etkisini belirlemede kullanılır. Çalışmalar arası varyansı gösteren τ^2 ve çalışma varyansları (σ^2) dikkate alınarak elde edilir ve formülü aşağıdaki gibidir.

$$R^2 = \frac{\tau^2 + \sigma^2}{\sigma^2} \quad (2-79)$$

R için %95 güven aralığı;

$$\exp[\ln(R) \pm 1.96 \times SH(\ln(R))] \quad (2-80)$$

Eğer $Q > k$ ise;

$$SH(\ln(R)) = 0.5 \times \left(\frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{2k-3}} \right) \quad (2-81)$$

$Q \leq k$ ise;

$$SH(\ln(R)) = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)} \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2} \right)} \quad (2-82)$$

şeklinde elde edilir (40).

2.3.2.4 I² İstatistiği

Heterojenliğin miktarını yüzde olarak ifade eden bir yöntemdir. Gerçek varyansın toplam varyansa oranlanması ile hesaplanmaktadır (41). “Gözlenen varyans, hangi oranda etki büyüklüğündeki gerçek farklılığı yansıtır?” sorusuna cevap bulmak için Higgins ve ark.(2003) bu oranı saptamak için I² istatistiğini ortaya atmıştır. Bu ölçü, sırasıyla Eşitlik (2-67), (2-68) ve (2-74)’de verilen Q, H² ve τ^2 istatistikleri yardımıyla aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$I^2 = \begin{pmatrix} \frac{Q-(k-1)}{Q} \times 100\% & Q > (k-1) \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix} \quad (2-83)$$

$$I^2 = \begin{pmatrix} \frac{H^2-1}{H^2} \times 100\% & Q > (k-1) \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix} \quad (2-84)$$

$$I^2 = \begin{pmatrix} \frac{c\tau^2}{Q} \times 100\% & Q > (k-1) \\ 0 & Q \leq (k-1) \end{pmatrix} \quad (2-85)$$

I^2 için %95 güven aralığı için alt sınır değeri;

$$A.S. = \exp(0.5 \times \ln(\frac{Q}{k-1}) - 1.96 \times B) \quad (2-86)$$

iken, üst sınır değeri ise;

$$Ü.S. = \exp(0.5 \times \ln(\frac{Q}{k-1}) + 1.96 \times B) \quad (2-87)$$

Eğer $Q > k$ ise B;

$$B = 0.5 \times \left(\frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q} - \sqrt{(2k-3)}} \right) \quad (2-88)$$

$Q \leq k$ ise;

$$B = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)} \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2} \right)} \quad (2-89)$$

Higgings, Thompson, Deeks ve Altman I^2 istatistiğinin sağladığı avantajları şöyle belirtmiştir (42):

- 1) Bir oran olmasından dolayı yorumu sezgiseldir.
- 2) Hesabı kolaydır.
- 3) Örneklem sayısına bağlı değildir.
- 4) Etki büyüklüğünden ayrı yorumlanabilir.

Buna ek olarak %25, %50 ve %75 sınır değerleri için heterojenlik dereceleri sırasıyla düşük, orta ve yüksek olarak kabul edilmektedir (41).

I^2 alt veya üst sınırı sıfırdan küçükse sıfır değerini alır. Eğer alt limit sıfırdan büyükse I^2 istatistiksel açıdan anlamlıdır. Fakat I^2 , Q 'ya bağlı bir değerdir bu yüzden anlamlılık için Q testi tercih edilmelidir (15).

2.3.3. Meta Analizde Grafik Gösterimleri

Çalışmalararası heterojenlik incelerken heterojenlik ölçütleri yanında grafiksel gösterimlerinden de yararlanılmalıdır. Heterojenliği belirlemede en çok kullanılan grafik çeşitleri şöyledir:(43)

- 1) Orman grafiği (Forest grafik)
- 2) Normalleştirilmiş Z değerlerinin çizimi
- 3) Radial grafik
- 4) Labbe grafik

2.3.3.1. Orman Grafiği (Forest Graph)

Meta analizi sonuçlarını göstermede en çok kullanılan grafik türüdür. Bu grafik bireysel çalışmalardan elde edilen etki büyüklüğü tahminleri arasındaki farklılığı açıklar. Her çalışmanın etki büyüklüğü tahminleri, bunların %95 güven aralıkları ve özet odds oranı sonuçları grafikte gösterilir. Tahminlerin değişkenliği çalışmalararası heterojenliği ifade eder (29, 44, 45).

İkili (binary) durumda olan sonuç değişkeni için odds oranı ya da relatif riskten faydalanılarak çizilir ve eksen 1 alınır. y eksenini analize alınan çalışmaları ve x eksenini de odds oranı ya da risk oranı için logaritmik değerleri ifade eder. Sürekli yapıda olan sonuç değişkeni için ortalama farklılık ya da standart ortalama farklılık değerlerinden faydalanılarak çizilir. y eksenini analize alınan çalışmaları, x eksenini ise ortalama farklılık ya da standart ortalama farklılık değerlerini gösterir (23).

2.3.3.2. Normalleştirilmiş Z Değerlerinin Çizimi

Çalışmalar için standartlaştırılmış artıklar veya Z – değerleri;

$$Z_i = \frac{(T_i - \bar{T})}{SH(T_i)} \quad (2-90)$$

ile elde edilir. T_i , k çalışmadaki sonuçları; \bar{T} , varyansın tersiyle ağırlıklandırılan tahminlerin ağırlıklı ortalamasını; $SH(T_i)$ T_i değerlerinin herbiri için standart hatayı temsil eder. H_0 hipotezi kestirilen artıkların normal dağıldığını varsayar, yani ortalamasını 0 ve standart sapmasını 1 kabul eder. H_0 hipotazi altında artıkların dağılımı çizilir (40, 46, 55).

2.3.3.3. Radial Grafik

Galbraith tarafından tanımlanan bir dağılım grafiğidir. X ekseninde standart hatanın tersi $1/\sqrt{\text{Var}(T_i)}$, y ekseninde standartlaştırılmış etki büyüklüğü $T_i/\sqrt{\text{Var}(T_i)}$ yer alır. Bu yöntemde ağırlıklı olmayan regresyon doğrusu da çizilir (8). Noktalar doğru üzerinde değilse çalışmalar arası heterojenlik söz konusudur (55). Doğruların dışındaki noktalar heterojen dağılabilmektedir (40). Grafikteki noktalar %95 güven aralığı içinde ise çalışmalar homojendir sonucuna ulaşılır (12).

2.3.3.4. L'abbe Grafik

L'abbe tarafından önerilen bu grafik, sonuç değişkeni ikili(binary) yapıda olduğu zaman kullanılır (46). Vaka ve kontrol gruplarının risk ölçüleri kullanılarak çizilir. Noktalar doğruya yakınsa denemeler homojendir. Saçılmalar veya büyük sapmalar heterojenliğe dikkat çekmektedir (27, 47).

Doğrunun aşağısında kalan noktalar, etken olan gruptaki olayın hızının etken olmayan gruptaki olay hızından büyük olan çalışmaları gösterir. Aksine doğrunun üzerinde kalan noktalar, yeni tedavisi etkin gözükten çalışmaları gösterir (40).

2.3.4. Meta Analizinde Yayın Yanlılığı

Meta analizinde yayın yanlılığı, araştırılan konuyla ilgili çalışmaların bulunmasıyla ilgili en önemli problemlerden birisidir (48). Çalışmalar yanlı olduğunda meta analizi bulgularının geçerliliği tehdit altındadır (19). Bu konuda en çok yapılan anlamlı olmayan veya olumsuz sonuç elde edilmiş çalışmaları dışlama eğiliminde bulunulmasıdır. Diğer bir deyişle anlamlı sonuç elde edilmiş çalışmaların yayınlanma ihtimalinin yüksek olması literatürde yanlılığa neden olur ve bu yanlılık meta analize taşınır (15, 41). Yanlılığı engellemenin en etkin yolu yayınlanmış ve yayınlanmamış çalışmaları analize dâhil etmektir (41). Fakat bu yanlılığın tamamen ortadan kalkmasını sağlamayabilir. Bu nedenle meta analizi, yanlılığın saptanması ve yok edilmesi için yöntemler sağlamaktadır. Yöntemlerin bazıları; Huni grafiği çizimi, rank korelasyon testi ve doğrusal regresyon testidir. Ayrıca Rosenthal'ın FSN, Orwin'in FSN ve Duval ve Tweedie'nin kes ve ekle yöntemi mevcuttur.

2.3.4.1. Huni Grafiği Çizimi (Funnel Graph)

1985 yılında Light ve Pillemer tarafından geliştirilmiştir. Genellikle X ekseninde etki büyüklükleri, Y ekseninde ise örneklem büyüklüğü, etki büyüklüğünün varyansı, standart hatası ya da standart hatasının tersi yer alır. Yanlılık yoksa grafik ters dönmüş simetrik bir huniye benzer. Yanlılık olduğu durumda ise grafik çarpık ve asimetrik olacaktır. Huni grafiği asimetrik ise sebebi sadece yanlılık olmayabilir. Bu sebeple grafik yorumlanırken dikkat edilmelidir (49).

2.3.4.2. Rank Korelasyon Testi

Begg ve Mazumdar tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır. Yayın yanlılığı etki büyüklüğü kestirimleri ile bu büyüklüklerin standart hatalarının ilişkili olmasına neden olur. Standartlaştırılmış etki kestirimleri ile varyansları arasındaki ilişkiyi Kendal tau temeline dayanarak sıra korelasyon testi ile inceler. Güç açısından zayıf olduğu için yayın yanlılığı olmadığını garanti etmez (50).

Standartlaştırılmış etki büyüklükleri k tane çalışma için;

$$T_i^* = (T_i - \bar{T}) / \sqrt{\text{var}_i} \quad (2-91)$$

$$\bar{T} = (\sum_{i=1}^k \text{var}_i^{-1} T_i) / \sum_{i=1}^k \text{var}_i^{-1} \quad (2-92)$$

T_i ve v_i sırasıyla i . çalışmanın etki büyüklüğü ve örneklem varyansı, \tilde{v}_i i . çalışma için standartlaştırılmış etki büyüklüğünün varyansını göstermek üzere,

$$\tilde{\text{var}}_i = \text{Var}(T_i - \bar{T}) = \text{var}_i - \left(\sum_{i=1}^k \text{var}_i^{-1} \right)^{-1} \quad (2-93)$$

$$z = t / \sqrt{\text{var}(t)}$$

t , Kendall'in tau katsayısını, $\text{var}(t)$ Kendall'in tau katsayısının örneklem varyansını, z ise standart normal dağılım değerini göstermektedir.

$$Z = \frac{P - Q}{\sqrt{\frac{k(k-1)(2k+5)}{18}}} \quad (2-94)$$

P: aynı sırada sıralanmış eşlerin sayısı

Q: ters yönde sıralanmış eşlerin sayısı

Hesaplanan istatistik standart normal dağılım tablo değeri ile karşılaştırılır (51).

2.3.4.3. Doğrusal Regresyon Testi

Huni grafiğinin asimetrisini test etmek için 1997 yılında Egger tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde bir regresyon doğrusu denklemi elde edilir. Çalışmaların standart hatlarının çarpıma göre tersi bağımsız değişkeni, Egger'in standartlaştırılmış etki büyüklüğü ise bağımlı değişkeni oluşturur. Bu regresyon doğrusunun y eksenini kestiği nokta sıfıra yakınsa yanlılık yoktur.

$T_i^* = \frac{T_i}{\sqrt{v_i}}$ ve $s^{-1} = 1/\sqrt{v_i}$ olmak üzere ağırlıklar $w_i = 1/v_i$ olsun. En küçük kareler metodu kullanılarak elde edilen regresyon denklemi $Y = a + bX$ elde edilir. Asimetri ölçüsü olarak kullanılan a değeri sıfır ise yanlılık yoktur (8).

3.MATERYAL VE METOT

Meta analizinde dahil edilecek çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerinin homojen ya da heterojen olmasına bağlı olarak ortak kestirim için farklı modeller kullanılır. Çalışmalararası heterojenlik olması durumunda rastgele etki, aksi takdirde sabit etki modellerinden yararlanılır.

3.1. Sabit Etki Modeli

Bu model çalışmaların hepsinin kitleye ait etki büyüklüğünü aynı hesapladığı temeline dayanır. Gözlenen etki büyüklüğü arasındaki farkların örnekleme hatasına bağlı olduğu kabul edilir. Bir çalışma için gerçek etki büyüklüğü örneklem sayısı sonsuz sayıda ise gözlenebilir, çünkü örnekleme hatası olmayacaktır (15). Gözlenen etki büyüklüğü ise kitle ortalaması ve örnekleme hatası toplamına eşittir.

$$T_i = \mu + \varepsilon_i \quad (3-1)$$

Kitle etki büyüklüğünü kestirmek için herbir çalışmadan elde edilen kestirimlerin ağırlıklı ortalaması (\bar{T}) alınır. Bu ortak kestirimin istatistiksel anlamlılığı standart normal dağılım yardımıyla aşağıdaki gibi test edilebilir:

$$z = \frac{\bar{T}}{SH(\bar{T})}$$

Buna göre ikili veriler için sabit etki modeli altında ortak etki büyüklükleri ve bu büyüklüklerin güven aralığı aşağıdaki gibi elde edilir:

OR ve %95 güven aralığı;

$$OR = \exp\left[\frac{\sum_{i=1}^k \ln(OR)}{\sum_{i=1}^k w_i}\right] \quad (3-2)$$

$$\exp(\ln(OR) \pm 1.96 \times SH(\ln(OR))) \quad (3-3)$$

RR ve %95 güven aralığı;

$$RR = \exp\left[\frac{\sum_{i=1}^k \ln(RR)}{\sum_{i=1}^k w_i}\right] \quad (3-4)$$

$$\exp(\ln(RR) \pm 1.96 \times SH(\ln(RR))) \quad (3-5)$$

RD ve %95 güven aralığı;

$$RD = \frac{\sum_{i=1}^k w_i RD}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (3-6)$$

$$RD \pm 1.96 \times SH(RD) \quad (3-7)$$

Çalışmalararası etki büyüklüklerinin homojenlik testi sonucunda H_0 hipotezi kabul edildiğinde ikili(binary) veriler için kullanılacak sabit etki modelleri;

- 1) Mantel Haenszel Yöntemi
- 2) Peto(Tek Adım) Yöntemi
- 3) Ters Varyans Ağırlıklı Yöntem

3.1.1. Mantel Haenszel Yöntemi

İkili verilerin birleştirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Etki büyüklüğü oran olduğunda kullanılır. 2×2 tablo düzeninde A_i , B_i , C_i ve D_i hücrelerdeki değerleri gösterir. Burada i , ($i=1, \dots, k$) birleştirilecek çalışmalar, n_i ise, i . çalışmadaki toplam gözlem sayısı olmak üzere i . çalışma için odds oranı ve varyansı şöyledir:

$$OR_i = \frac{A_i D_i}{B_i C_i} \quad (3-8)$$

$$w_i = \frac{b_i c_i}{n_i} \quad (3-9)$$

Ağırlıklı ortalama ise;

$$OR_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i OR_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (3-10)$$

elde edilir.

Ağırlıklı ortalamanın varyansı hesaplanırken odds oranları logaritmik düzeyde dikkate alınır.

$\log \overline{OR}_{MH}$ için varyans

$$\text{Var}(\ln(\overline{OR}_{MH})) = \frac{\sum_{i=1}^k E_i}{2(\sum_{i=1}^k R_i)^2} + \frac{\sum_{i=1}^k F_i + \sum_{i=1}^k G_i}{2(\sum_{i=1}^k R_i)(\sum_{i=1}^k S_i)} + \frac{\sum_{i=1}^k H_i}{2(\sum_{i=1}^k S_i)^2} \quad (3-11)$$

$$E_i = \frac{(A_i + D_i)A_i D_i}{n_i^2}$$

$$F_i = \frac{(A_i + D_i)B_i C_i}{n_i^2}$$

$$G_i = \frac{(B_i + C_i)A_i D_i}{n_i^2}$$

$$H_i = \frac{(B_i + C_i)B_i C_i}{n_i^2}$$

şeklindedir. Odds oranı için %95 güven aralığı ise;

$$\exp[\ln(OR_{MH}) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\ln(\overline{OR}_{MH}))}] \quad (3-12)$$

olarak elde edilir (51).

3.1.2. Peto (Tek Adım) Yöntemi

Sabit etki modeline dayalıdır. Etki büyüklüğü oran olarak verildiğinde etki büyüklüklerini birleştirme yöntemidir.

E_i : i. çalışmanın vaka grubunun beklenen değeri,

O_i : i. çalışmanın vaka grubunun gözlenen değeri,

n_i : i. çalışmanın gözlem sayısı olmak üzere

Logaritmik odds oranı,

$$\ln(OR_i) = \frac{O_i - E_i}{I_i} \quad (3-13)$$

$O_i = A_i$ olup, beklenen değer E_i aşağıdaki gibi elde edilir.

$$E_i = \frac{(A_i + B_i) \times (A_i + C_i)}{n_i}$$

$$n_i = A_i + B_i + C_i + D_i$$

$$I_i = \frac{(A_i + B_i) \times (C_i + D_i) \times (A_i + C_i) \times (B_i + D_i)}{n_i^2 \times (n_i - 1)}$$

Logaritmik odds oranının varyansının kestirimi;

$$\text{Var}(\ln(OR_i)) = \frac{1}{I_i} \quad (3-14)$$

Her bir çalışmanın ağırlığı ise;

$$W_i = \frac{1}{\text{Var}(\ln(OR_i))} \quad (3-15)$$

Logaritmik düzeyde elde edilen ortak kestirim ve varyansı sırasıyla;

$$\ln(OR_{\text{peto}}) = \frac{\sum_{i=1}^k W_i \ln(OR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (3-16)$$

$$\text{Var}(\ln(OR_{\text{peto}})) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (3-17)$$

şeklinde elde edilir.

Ortak kestirim ve varyansın bir diğer yolla elde edilişi ise aşağıdaki gibidir:

$$\ln OR_{\text{peto}} = \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k I_i} \quad (3-18)$$

$$\text{Var}(\ln(OR_{\text{peto}})) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k I_i} \quad (3-19)$$

Standart hata ise;

$$SH(\ln(OR_{\text{peto}})) = \sqrt{\text{Var}(\ln(OR_{\text{peto}}))} \quad (3-20)$$

$$\exp[\ln(OR_{\text{peto}}) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\ln(\overline{OR}_{\text{peto}}))}]$$

3.1.3. Ters Varyans Ağırlıklı Yöntem

Sabit etki modeline dayanır. Minimum varyanslı ağırlıklı ortalama elde etmek için çalışmalar varyanslarının tersiyle ağırlıklandırılır. Her bir çalışmanın odds oranı kestirimi ve logaritmik düzeydeki standart hatası, sırasıyla eşitlik (2-36) ve (2-38) ile elde edilir. Ortak kestirim logaritmik birimde elde edilir.

$$\ln(\overline{OR}) = \frac{\sum_{i=1}^k W_i \ln(OR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (3-21)$$

k, birleştirilen çalışma sayısı; OR_i , i'nci çalışmanın etki büyüklüğü ve W_i çalışmanın ağırlığını göstermektedir. $W_i = 1/\text{Var}(\ln(OR_i))$ ile elde edilir. Ortak kestirimin varyansı ise çalışma ağırlıklarının toplamının tersidir.

$$\text{Var}(\ln(\overline{OR})) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (3-22)$$

Ortak kestirimin %95 güven aralığı;

$$\exp(\ln(\overline{OR})) \pm Z_{\alpha/2} \left[\sqrt{\text{Var}(\ln(\overline{OR}))} \right]$$

şeklinde elde edilir (11).

3.2. Rastgele Etki Modeli

Rastgele etki modeli gerçek etki büyüklüğü her çalışma için farklıdır varsayımına dayanır. Bu modelde çalışmalar arası varyans ve çalışma içi varyans dikkate alınır.

Rastgele etki modeli etki büyüklüklerinin farklılığını örneklem hatasının yanında popülasyondaki farklılığa da bağlar (51).

Bu modelde;

- 1) Çalışmalar arası varyans dikkate alındığı için daha geniş güven aralıkları elde edilir (56).
- 2) Çalışmaların heterojenliği belirlenebilir (56).
- 3) Küçük çalışmalarda daha duyarlıdır (51).

Bu modelde, ortak ağırlıklı ortalama ve ortak varyans kestirilir (55). Rastgele etki modelinde çalışmanın ağırlığı;

$$W_i^* = \frac{1}{\text{Var}(T_i)^*} \quad (3-23)$$

$\text{Var}(T_i)^*$ i. çalışma için çalışmalar arası varyans(τ^2) ve çalışma içi varyansın toplamına eşittir. Kısaca;

$$\text{Var}(T_i)^* = \text{Var}(T_i) + \tau^2 \quad (3-24)$$

Ağırlıklı ortalama aşağıdaki gibi elde edilir.

$$\bar{T}^* = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (3-25)$$

Genel etkinin varyansı ise ağırlıklar toplamının tersine eşittir. Yani;

$$\text{Var}\bar{T}^* = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (3-26)$$

Genel etkinin tahmini standart hatası varyansın kareköküne eşittir.

$$\text{SH}(\bar{T}^*) = \sqrt{\text{Var}(T_i)^*} \quad (3-27)$$

Genel etkinin %95 güven aralığı;

$$\bar{T}^* \pm 1.96 \times \text{SH}(\bar{T}^*)$$

olarak elde edilir.

3.2.1. DerSimonian Laird Yöntemi

Rastgele etki modeline dayanan bir yöntemdir ve momentler yöntemi de denilmektedir. Çalışmalar arası varyans τ^2 değerini tahmin etmeye dayalıdır. Bu yöntemdeki formüller aşağıdaki gibidir (15).

$$\tau^2 = 0 \quad Q \leq k-1 \text{ ise}$$

$$\tau^2 = (Q - (k-1)) / C \quad Q > k-1$$

Formüldeki Q değeri;

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i \ln(OR_i)^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k W_i \ln(OR_i))^2}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

ile hesaplanır. k çalışma sayısı olmak üzere C ise;

$$C = \sum_{i=1}^k W_i - \frac{\sum_{i=1}^k W_i^2}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

olarak elde edilir. Burada Q heterojenlik test istatistiğidir. Eğer $\tau^2 = 0$ ise, çalışmalar arası tahmin edilen varyans önemsizdir, yani çalışmaların homojen olduğu sonucuna varılır. Eğer $\tau^2 > 0$ ise, çalışmalar arası tahmin edilen varyans önemlidir ve bu değer ağırlık (W_i^*) formülde yerine konularak tekrar hesaplamalar yapılır.

$$W_i^* = \frac{1}{\left(\frac{1}{W_i}\right) + \tau^2}$$

DerSimonian Laird yönteminde birleştirilmiş etki büyüklüğü;

$$\ln OR_{DSL} = \frac{\sum_{i=1}^k W_i^* \ln OR_i}{\sum_{i=1}^k W_i^*}$$

Birleştirilmiş tahmin varyansı ise;

$$\text{Var}(\text{OR}_{\text{DSL}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i^*}$$

%95 güven aralığı ise;

$$\exp[(\ln \text{OR}_{\text{DSL}}) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\text{OR}_{\text{DSL}})}]$$

şeklinde elde edilir (52).

3.3 Materyal

Bu çalışmada ikili(binary) veriler için meta analizinin örneklenmesi amacıyla iki farklı uygulama yapılmıştır.

Öncelikle COMT geni ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan çalışmalara ulaşmak üzere “COMT (catechol-O-methyltransferase) schizophrenia” anahtar kelimeleri kullanılarak Pubmed, Web of Science ve GoogleScholar veri tabanlarında literatür taraması yapılmıştır. Toplamda 219 çalışmaya ulaşılmıştır. Dâhil etme kriteri olarak DSM-IV tanı kriterine göre teşhis almış hastaları içeren vaka-kontrol çalışmalar dikkate alınmıştır. Aile (family-based, trio, sibling) verisi içeren, ek mental hastalığı ya da herhangi bir ek hastalığı olan, kafa travması geçirmiş olan, şiddet eğilimi olan, alkol ve/veya madde bağımlılığı olan hastaları içeren çalışmalar ise hariç tutulmuştur. Kriterlerimize uyan COMT geni için r737865 SNP ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen 33 çalışmaya ulaşılmıştır. Birinci uygulamada Tablo 4.1’de gösterilen 15 çalışmanın sonuçları meta analizi ile birleştirilmiştir.

İkinci uygulamada ise COMT geni için rs737865 SNP ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar içerisinde kadınlar ve erkekler için ayrı veri veren 4 çalışmanın sonuçları birleştirilmiştir.

3.4 Metot

Bu çalışmada COMT geni rs737865 SNP’i ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkinin incelenmesi için etki büyüklüğü olarak odds oranı dikkate alınmıştır.

Bazı çalışmalarda direkt (C ve T) allel sıklıkları verilirken bazı çalışmalarda genotip dağılımları (CC, CT, TT) verilmiştir. Genotip dağılımları verilen çalışmalar için de allel frekansları hesaplanmıştır. Çalışmanın amacına uygun olarak allel frekanslarına bağlı olarak elde edilen odds oranları uygun meta analitik yöntemlerle birleştirilmiştir.

Çalışma sonuçlarının birleştirilmesi için sabit ya da rastgele etki modelinin kullanılmasına karar vermek amacıyla çalışmalar arası etki büyüklüklerinin homojen

olup olmaması değerlendirilmiştir. Bu amaçla, Q istatistiği ve I^2 değerlerinden yararlanılmıştır.

İlk uygulama için dikkate alınan 15 çalışma için etki büyüklüklerinin çalışmalar arasında heterojen bulunması nedeniyle rastgele etki modeli altında DerSimonian-Laird yöntemi kullanılmıştır.

İkinci uygulamada dikkate alınan 4 çalışmada hem kadınlar hem de erkekler için çalışmalar arası homojenlik sağlandığı için sabit etki modellerinin kullanılması uygun bulunmuştur. Tüm yöntemlerin örneklenmesi amacıyla bu veriye sabit etki modeli altındaki 3 yöntem de (Mantel Haenszel, Peto ve ters varyans) uygulanmıştır.

Her iki uygulama için her bir çalışmanın odds oranı nokta kestirimi ve %95 güven aralığı, meta analizi sonucunda elde edilen ortak kestirim sonucu orman grafiği ile sunulmuştur. Yayın yanlılığının görüntülenmesi için nokta kestirimlerinin logaritmasının, standart hatasına karşı grafikleendiği huni grafiği kullanılmıştır. Ayrıca yayın yanlılığının değerlendirilmesinde Egger testi ve Begg testlerinden yararlanılmıştır.

Tüm analizler ve grafiksel gösterimler Stata 14.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada COMT geni rs737865 polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkinin belirlenmesi için meta analizi yapılması amaçlanmıştır.

İlk uygulama örneğinde dahil etme kriterlerimize uyan 15 vaka-kontrol çalışmasının meta analizi yapılmış olup 15 çalışmanın verisi Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

İkinci uygulamada ise cinsiyete göre ayrı veri sağlayan 4 çalışma dikkate alınmıştır. Erkekler için tümel kestirim yapmada kullanılan çalışma verileri Tablo 4.5.'de, kadınlar için Tablo 4.9.'da verilmiştir.

Tüm uygulamalarda kullanılacak meta analitik yöntemin seçilmesinde çalışmalar arası heterojenliği değerlendirmede Q test istatistiği ve I^2 istatistiği kullanılmıştır.

Çalışmalardan elde edilen kestirimlerin ve güven aralıklarının gösterilmesi aynı zamanda ortak kestirimin sunulması için kullanılan orman grafikleri tüm veri için Şekil 4.1.'de, erkekler ve kadınlar için sırasıyla Şekil 4.4.'de 4.7.'de verilmiştir.

Yayın yanlılığının görsel incelenmesi için huni grafikleri 15 çalışma için Şekil 4.2.'de, cinsiyete göre ayrı yapılan 4 çalışma içeren veri için Şekil 4.5.'de ve 4.8.'de sunulmuştur. Yanlılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi içinse Egger ve Begg testleri kullanılmıştır.

Tablo 4.1. rs737865 SNP için kullanılan çalışmalar

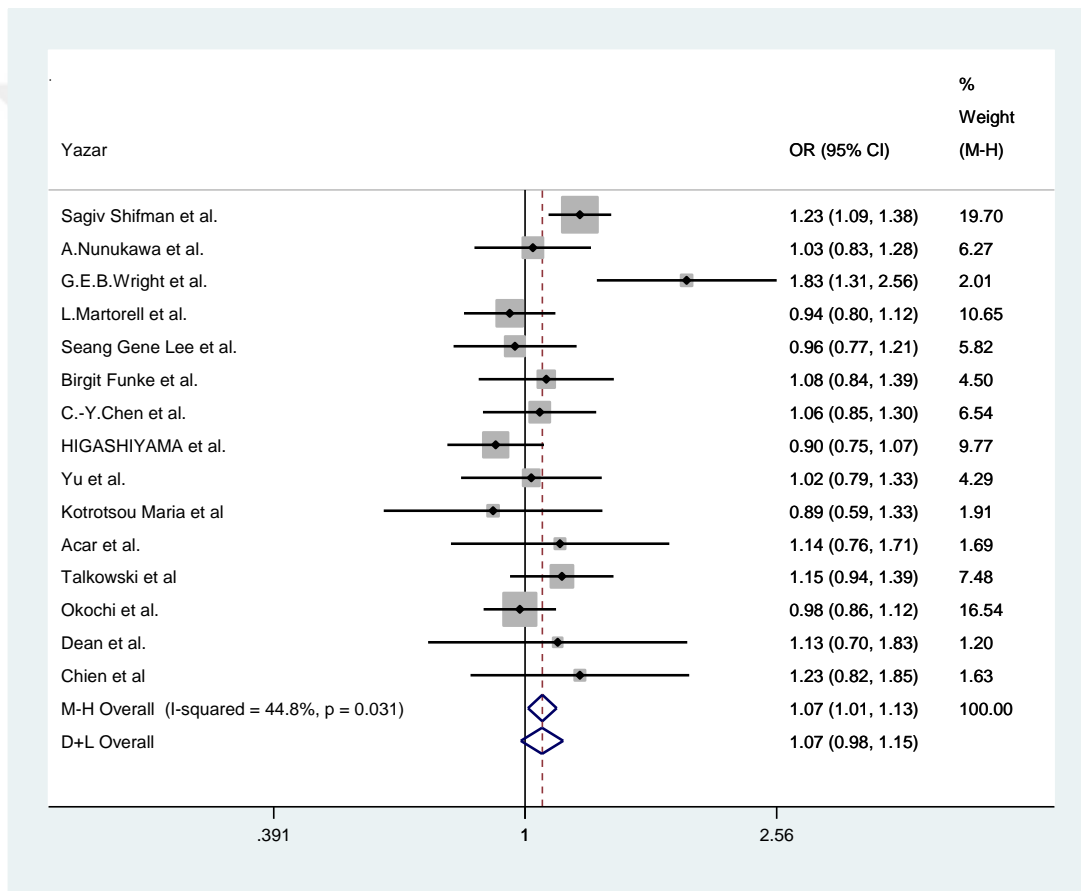
Yazar	Yıl	Ülke	b (C alleli)	a (T alleli)	Toplam vaka	d (C alleli)	c (T alleli)	Toplam kontrol	OR (%95 Güven Aralığı)
Sagiv Shifman et al. ⁽⁵⁸⁾	2007	İsrail	648	780	1428	2300	3398	5698	1.227 (1.092-1.380)
A.Nunukawa et al. ⁽⁵⁹⁾	2012	Japonya	213	585	798	230	650	880	1.029 (0.828-1.279)
G.E.B.Wright et al. ⁽⁶⁰⁾	2008	Güney Afrika	406	66	472	370	110	480	1.829 (1.307-2.559)
L.Martorell et al. ⁽⁶¹⁾	2005	İspanya	377	793	1170	412	818	1230	0.944 (0.796-1.119)
Sean G. Lee et al. ⁽⁶²⁾	2005	Kore	190	450	640	231	527	758	0.963 (0.766-1.212)
Birgit Funke et al. ⁽⁶³⁾	2010	Amerika	128	264	392	289	645	934	1.082 (0.841-1.393)
C.-Y.Chen et al. ⁽⁶⁴⁾	2016	Çin	237	631	868	232	652	884	1.056 (0.854-1.304)
Higashiyama et al. ⁽⁶⁵⁾	2006	Japonya	274	730	1004	408	974	1382	0.896 (0.748-1.073)
Yu et al. ⁽⁶⁶⁾	2012	Çin	147	335	482	174	406	580	1.024 (0.787-1.332)
M. Kotrotsou et al. ⁽⁶⁷⁾	2012	Yunanistan	71	145	216	69	125	194	0.887 (0.589-1.335)
Acar et al. ⁽⁶⁸⁾	2015	Türkiye	76	116	192	73	127	200	1.140 (0.758-1.714)
Talkowski et al. ⁽⁶⁹⁾	2008	Amerika	300	648	948	287	711	998	1.147 (0.945-1.392)
Okochi et al. ⁽⁷⁰⁾	2009	Japonya	564	1646	2210	563	1611	2174	0.980 (0.856-1.123)
Dean et al. ⁽⁷¹⁾	2016	Avustralia	41	125	166	45	155	200	1.130 (0.696-1.834)
Chien et al. ⁽⁷²⁾	2008	Tayvan	72	176	248	56	168	224	1.227 (0.816-1.846)
									Genel OR=1.066 %95 G.A=0.985-1.153

Tablo 4.2. Comt rs737865 snp ile şizofreni

I ²	Q istatistiği	p	Model
%44.8	25.37	p= 0.031	Rastgele etki modeli

Tablo 4.2. incelendiğinde etki büyüklüklerinin eşit olduğu hipotezi reddedilmiş(p<0.05) ve çalışmaların heterojen olduğuna karar verilmiştir. Bu nedenle rastgele etki modeli DerSimonian Laird yöntemi kullanılmıştır.

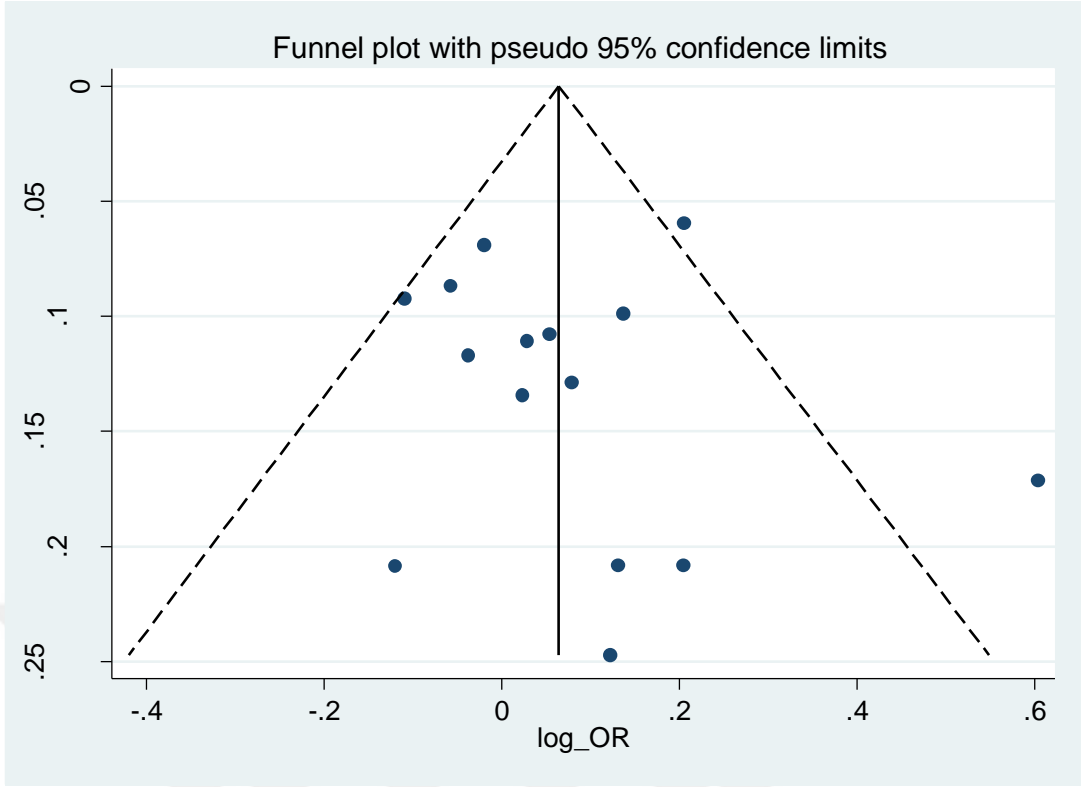
Comt geni rs737865 ile şizofreniye sahip olma açısından odds oranları ve güven aralıkları ile birleştirilmiş odds oranı ve güven aralığı Şekil 4,1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Rastgele etki modeli orman grafiği

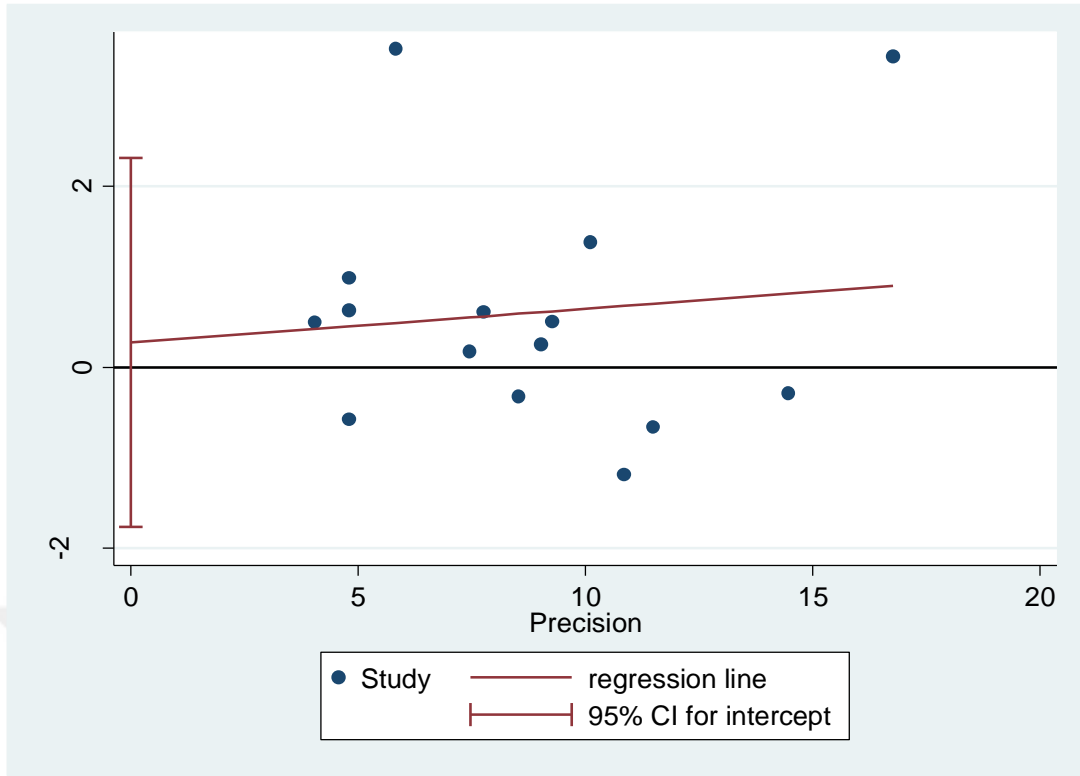
Şekil 4.1. incelendiğinde Comt geni rs737865 snpi için C alleleline sahip olmanın şizofreni riskini etkilemediği sonucuna varılmıştır (p=0.031 <0.05)

Yayın yanlılığının tespiti için elde edilen huni grafiği (funnel plot), Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2 Huni grafiği

Şekil 4.2. incelendiğinde huni şeklinde net bir görünüm elde edilemediğinden yayın yanlılığı hakkında bilgi verilememiştir. Yayın yanlılığını belirlemek için rank korelasyon testi (Begg testi) ve doğrusal regresyon testi (Egger testi) yapılmıştır. Doğrusal regresyon testi sonuçları Tablo 4.3.'te ve rank korelasyon testi (Begg testi) sonucu da Tablo 4.4.'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Doğrusal regresyon testi(Egger testi) grafiği

Tablo 4.3. Egger Testi Sonuçları

Egger Testi Sonuçları					
Katsayı		Std.Hata	t	P> t	[95% Güven Aralığı]
Eğim	0.0372	0.10068	0.37	0.718	-0.180 - 0.255
Yanlılık	0.275	0.944	0.29	0.776	-1.764 - 2.314
Çalışma Sayısı= 15			Hata Kareler Ortalaması(RMSE)= 1.392		
H ₀ : Küçük çalışma etkisi yoktur.			p = 0.776		

Tablo 4.3. incelendiğinde $p=0.776>0.05$ yayın yanlılığının olmadığı %95 güven aralığında söylenebilir.

Tablo 4.4. Begg Testi Sonuçları

Kendall Skoru (P-Q) = 21
Skorun standart sapması = 20.21
Çalışma Sayısı=15
Z=1.04
Pr > z = 0.299

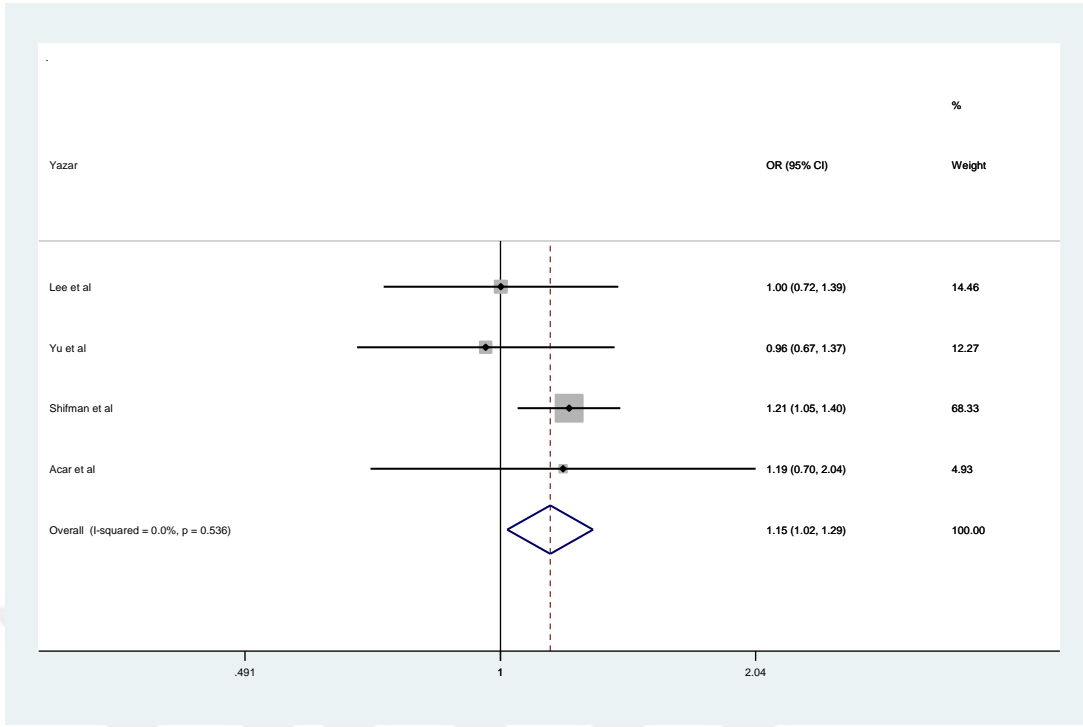
Tablo 4.4. incelendiğinde rank korelasyon testi(Begg testi) sonucunda $p=0.299>0.05$ olduğundan yayın yanlılığının olmadığı %95 güven düzeyinde söylenebilir.

Çalışmaları cinsiyete göre ayıran 4 tane çalışmanın özellikleri Tablo 4.5 ve Tablo 4.6’da verilmiştir.

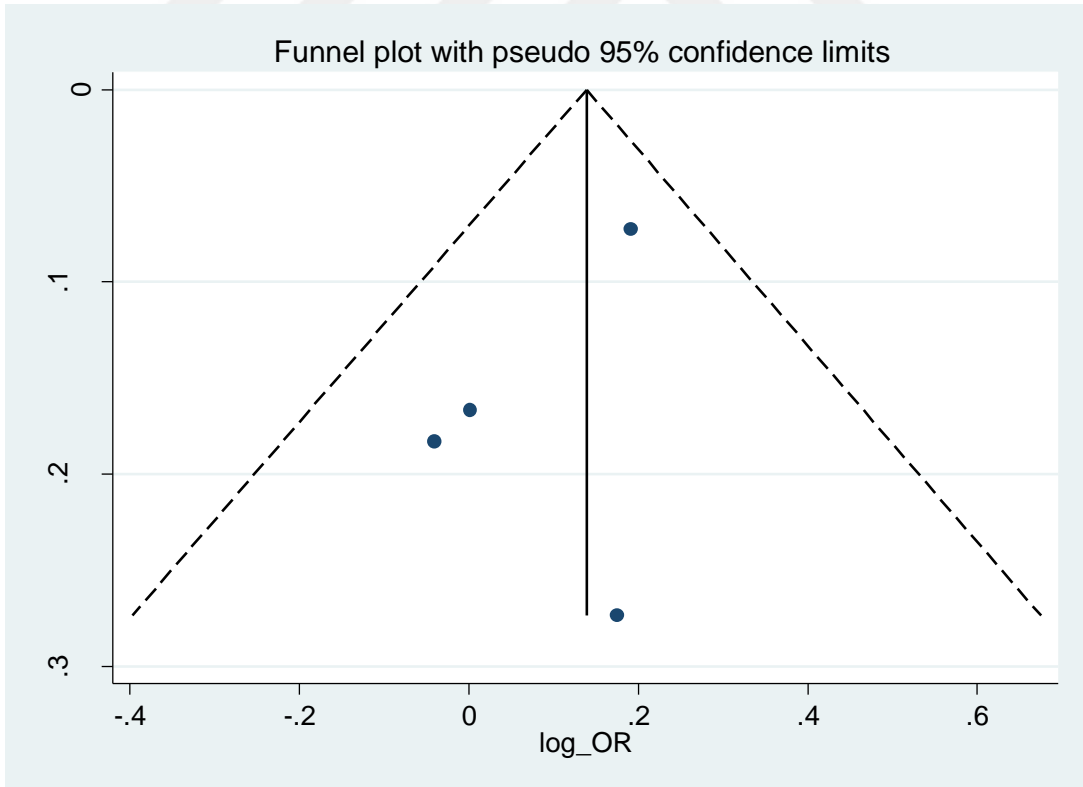
Tablo 4.5. Erkeklerde rs737865 SNP için kullanılan çalışmalar

Yazar	b (C alleli)	a (T alleli)	Toplam vaka	d (C alleli)	c (T alleli)	Toplam kontrol	M-H ve TV OR kestirimi ve %95 güven aralığı	Peto OR kestirimi
Lee et al.	95	211	306	116	258	374	1.001 (0.722-1.388)	1.001 (0.723-1.388)
Yu et al.	76	182	258	97	223	320	0.960 (0.671-1.374)	0.960 (0.671-1.373)
Shifman et al.	423	505	928	1770	2558	4328	1.211 (1.050-1.396)	1.212 (1.050-1.400)
Acar et al.	59	73	132	38	56	94	1.191 (0.697-2.036)	1.190 (0.698-2.028)
Ortak							OR= 1.149 (1.019-1.295)	OR= 1.149 (1.019-1.296)

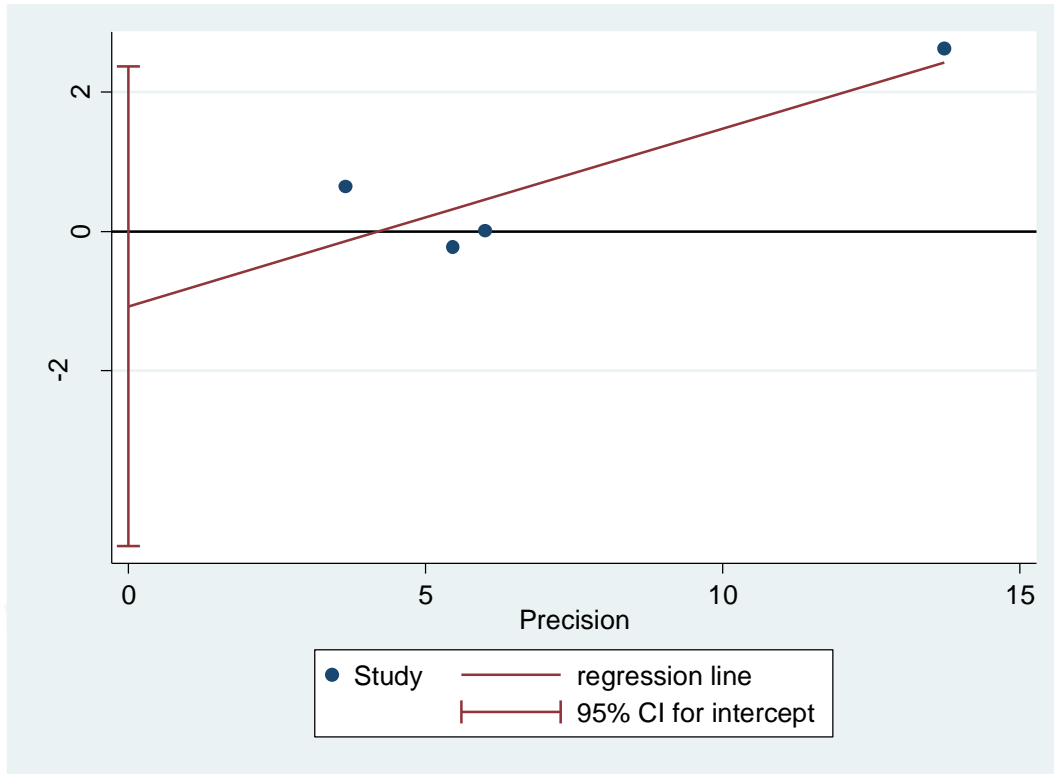
Erkekler için OR= 1,149 (%95 G.A=1,019-1,295) olarak bulunmuştur.



Şekil 4.4. Erkeklerin verisine ilişkin Orman Grafiği



Şekil 4.5. Erkeklerin verisine ilişkin huni grafiği



Şekil 4.6. Erkeklerin verisine ilişkin Egger testi grafiği

Tablo 4.6. Erkekler verisine ilişkin Egger testi sonuçları

Egger Testi Sonuçları					
Katsayı		Std.Hata	t	P> t	[95% Güven Aralığı]
Eğim	0.255	0.098	2.60	0.121	-0.166 - 0.676
Yanlılık	-1.08	0.801	-1.34	0.311	-4.523 - 2.371
Çalışma Sayısı= 4			Hata Kareler Ortalaması(RMSE)= 0.756		
H ₀ : Küçük çalışma etkisi yoktur.			p = 0.311		

Tablo 4.6. incelendiğinde $p=0.311>0.05$ yayın yanlılığının olmadığı %95 güven düzeyinde söylenebilir.

Tablo 4.7. Erkekler verisine ilişkin Begg testi sonuçları

Kendall Skoru (P-Q) = -2
Skorun standart sapması = 2.94
Çalışma Sayısı= 4
Z= -0.68
Pr > z = 0.497

Tablo 4.7. incelendiğinde rank korelasyon testi(Begg testi) sonucunda $p=0.497>0.05$ olduğundan yayın yanlılığının olmadığı %95 güven düzeyinde söylenebilir

Tablo 4.8. Erkeklerin verisine ilişkin ortak kestirim sonuçları

Sabit etki modeli	I²	Q istatistiği	P	Ortak OR kestirimi ve %95 Güven aralığı	z	p
Mantel Haenszel	0.00	2.18	0.536	1.149 (1.019-1.295)	2.27	0.023
Peto	0.00	2.20	0.531	1.149 (1.019-1.296)	2.27	0.023
Ters Varyans	0.00	2.18	0.536	1.149 (1.019-1.295)	2.27	0.023

Sabit etki modeli altında uygulanan Mantel Haenszel, Peto ve Ters varyans yöntemlerinin sonuçları Tablo 4.8'den görülebileceği için hemen hemen aynı çıkmıştır. Elde edilen bu ortak kestirimler sonucunda erkekler için T alleleline sahip olmanın şizofreni riskini arttırdığı bulunmuştur.

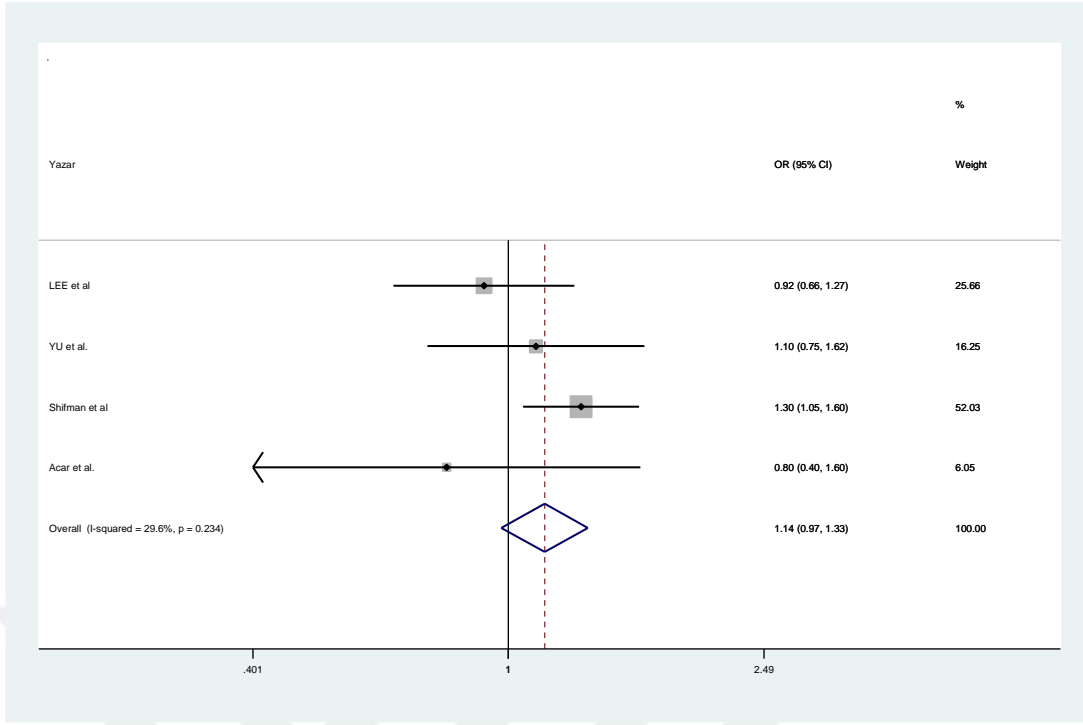
Kadınların verisine ait meta analizi sonucunda Tablo 4.9.'da verildiği gibi 4 çalışma sonucunda elde edilen ortak OR=1,138 (%95 G.A=0,975-1,328) olarak bulunmuştur. Sabit etki modeli altında çalışan 3 ayrı yöntemle göre elde edilen sonuçlara göre kadınlarda Comt geni rs737865 SNP'i için T alleleline sahip olmak şizofreni açısından risk oluşturmamaktadır

Tablo 4.9. Kadınlarda rs737865 SNP için kullanılan çalışmalar

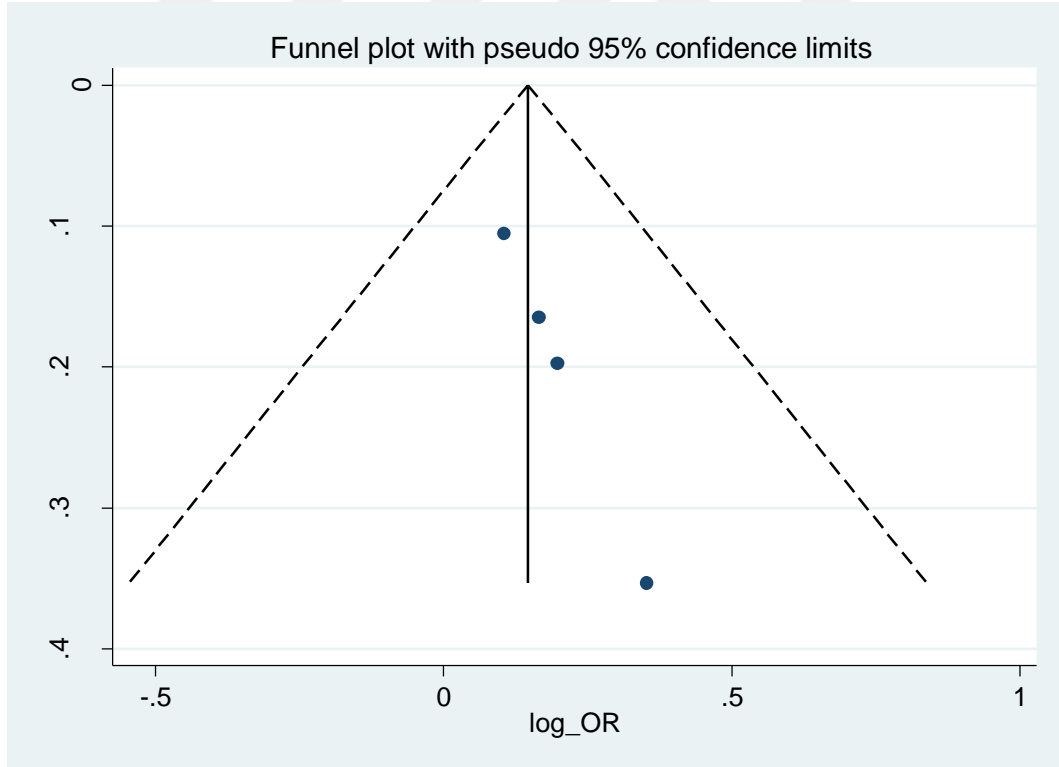
Yazar	b (C alleli)	a (T alleli)	Toplam vaka	d (C alleli)	c (T alleli)	Toplam kontrol	M-H ve TV OR kestirimi ve %95 güven aralığı	Peto OR kestirimi ve %95 güven aralığı
Lee et al.	94	240	334	115	269	384	0.916 (0.663-1.266)	0.916 (0.663-1.266)
Yu et al.	71	153	224	77	183	260	1.103 (0.749-1.625)	1.103 0.749-1.625
Shifman et al.	225	275	500	530	840	1370	1.297 (1.054-1.595)	1.297 1.054-1.595
Acar et al.	17	43	60	35	71	106	0.802 (0.401-1.602)	0.805 (0.408-1.591)
						Ortak	OR=1.138 (0.975-1.328)	OR=1.138 (0.975-1.330)

Tablo 4.10. Kadınların verisine ilişkin ortak kestirim sonuçları

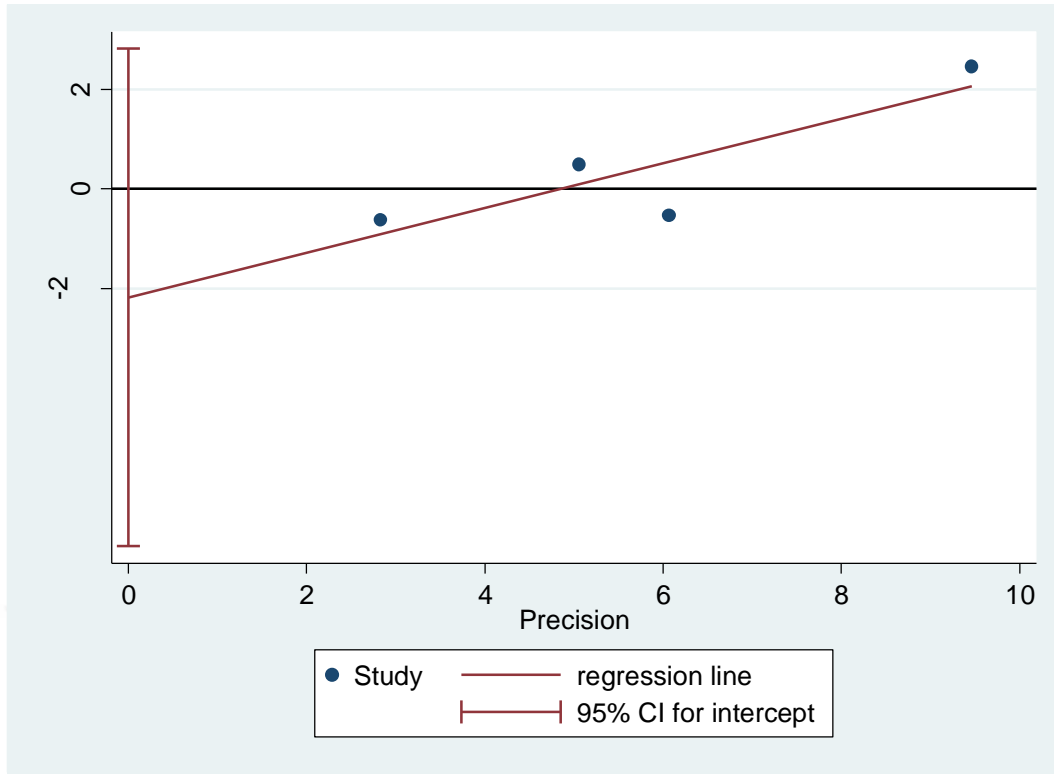
Sabit etki modeli	I ²	Q istatistiği	p	Ortak OR kestirimi ve %95 güven aralığı	z	p
Mantel Haenszel	29.6	4.26	0.234	1.138 (0.975-1.328)	1.63	0.102
Peto	30.3	4.31	0.230	1.138 (0.975-1.330)	1.63	0.102
Ters Varyans	29.6	4.26	0.234	1.139 (0.975-1.330)	1.65	0.100



Şekil 4.7. Kadınların Verisine İlişkin Orman Grafiği



Şekil 4.8. Kadınların verisine ilişkin huni grafiği



Şekil 4.9. Kadınların verisine ilişkin Egger testi grafiği

Tablo 4.11. Kadınlar verisine ilişkin Egger testi sonuçları

Egger Testi Sonuçları					
Katsayı		Std.Hata	t	P> t	[95% Güven Aralığı]
Eğim	0.45	0.184	2.44	0.134	-0.342 – 1.24
Yanlılık	-2.18	1.163	-1.88	0.202	-7.18 - 2.823
Çalışma Sayısı= 4			Hata Kareler Ortalaması(RMSE)= 0.879		
H ₀ : Küçük çalışma etkisi yoktur.			p = 0.202		

Tablo 4.11. incelendiğinde $p=0.202>0.05$ yayın yanlılığının olmadığı %95 güven düzeyinde söylenebilir.

Tablo 4.12. Kadınlar verisine ilişkin Begg testi sonuçları

Kendall Skoru (P-Q) = -2
Skorun standart sapması = 2.94
Çalışma Sayısı= 4
Z= -0.68
Pr > z = 0.497

Tablo 4.12. incelendiğinde rank korelasyon testi (Begg testi) sonucunda $p=0.497>0.05$ olduğundan yayın yanlılığının olmadığı %95 güven düzeyinde söylenebilir.

5. TARTIŞMA

Her alanda olduğu gibi tıp alanında da yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak, örneklem büyüklüğü geniş olan çalışmalar yürütmek zaman, maliyet ve işgücü gibi nedenlerden dolayı kolay olmamaktadır. Bu nedenle meta analizine olan ihtiyaç gün geçtikçe artmakta ve bu yönde yapılan çalışmaların sayısı da artmaktadır. Uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak araştırma sonuçlarının birleştirilmesini sağlayan meta analizini özgün kılan özelliği ise nicel yöntemleri kullanarak karara varmasıdır.

Günümüzde hastalıkların çoğunun genetik faktörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Şizofreni dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ve yaklaşık %80 oranında kalıtsal bir hastalıktır. İşlevi ve yerleşimi nedeniyle katekol-o-metiltransferaz geni, şizofreni için güçlü bir aday genidir. Bu gen ile ilişkili farklı SNP'ler ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı çalışmalar mevcuttur. Literatürde en çok COMT geni rs4680 SNP'i ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen birincil çalışmalara ve meta analizlerine rastlanmaktadır. En son 2016 yılında Gonzalez-Castro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada rs4680 polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkinin incelenmesinde allel frekansına bağlı odds oranları için meta analizi yapılmasının dışında, resesif ve dominant genotiplerin referans alınmasıyla ve ayrıca heterojenlik nedeni olan etnik kökene göre ayrı ortak kestirimler elde edilerek meta analizi gerçekleştirilmiştir (73).

Bizim çalıştığımız rs737865 polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analizi ise 2009 yılında Okochi ve ark. tarafından yapılmıştır (70). Ancak bu çalışmaya dahil edilen birincil çalışmalar sadece vaka-kontrol çalışmaları değildir. Bizim hariç tutma kriterimizde olan aile verisi içeren çalışmalar da bu meta analizi çalışmasına dahil edilmiştir. Bu nedenle, o çalışmadaki bazı birincil çalışmalar bizim meta analizi çalışmamızda yer almamaktadır. Bununla birlikte, yıl olarak bizim çalışmamızın daha sonra olması nedeniyle yeni yapılan çalışmaların da dahil edilebilmesi ve daha güncel bir kestirime varılması olanaklı olmuştur.

2009 yılında yapılan 10 çalışmayı içeren meta analizi sonucunda C allelinin referans alınmasıyla T alleleline sahip olma için $OR=1.041$ (%95 G.A.=0.978–1.108) ve $z=0.207$, $p=0.184$ olarak elde edilmiştir. 15 vaka-kontrol çalışmasını içeren bu

çalışmada ise $OR=1.066$ (%95 G.A.=0.985–1.153) ve $z=1.598$, $p=0.110$ olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da heterojenliğe bağlı olarak rasgele etki modeli altında DerSimonian Laird yöntemi kullanılmıştır. Tümel kestirimler de benzer olup her iki çalışmada da allel frekanslarına bağlı olarak rs737865 polimorfizmi ile şizofreni arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca, bu çalışmada, cinsiyete göre genotip ya da allel frekansını veren 4 çalışma için de iki ayrı meta analizi yapılmıştır. Etki büyüklüklerinin homojen bulunması nedeniyle sabit etki modelleri kullanılmıştır. Mantel Haenszel yöntemi uygulanması sonucunda kadınlarda $OR=1.138$ (% 95 G.A: 0.975-1.328), erkeklerde $OR=1.149$ (%95 G.A:1.019-1.295) ortak kestirimleri elde edilmiştir. Kadınlar için rs737465 polimorfizmi ile şizofreni arasında bir ilişki söz edemezken, erkekler için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur, diğer bir deyişle erkekler için T alleleline sahip olmak şizofreni riskini arttırmaktadır.

Sabit etki modeli altında Peto yönteminde elde ettiğimiz sonuçlar kadınlarda $OR=1.138$ (% 95 G.A: 0.975-1.330), erkeklerde $OR=1.149$ (% 95 G.A: 1.019-1.296), Ters varyans ağırlıklı yöntem sonuçları kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla $OR=1.139$ (%95 G.A.: 0.975- 1.330) ve $OR=1.149$ (% 95 G.A: 1.019-1.295) olarak elde edilmiştir. Her 3 yöntemde de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada meta analizi hakkında bilgi verilmiş olup, odds oranlarının meta analizi için kullanılan yöntemler incelenmiş ve genetik bir veri üzerinde uygulanması örneklenmiştir.

Uygun meta-analitik yöntem sayesinde tümel bir risk kestirimi elde edilmiş olup COMT geni rs737865 SNP'i için C ya da T alleleline sahip olmanın şizofreni için risk oluşturmadığı bulunmuştur. Kadınlar ve erkekler için ayrı yapılan meta analizinde sonucunda ise kadınlar için bir riskten söz edemezken erkekler için T alleleline sahip olmanın şizofreni riskini arttırdığı bulunmuştur.

Çalışmalar arası etki büyüklüklerinin homojenliği sağlandığında sabit etki modeli altında Mantel Haenszel, Peto ve ters varyans yöntemleri kullanılmıştır. Bu çalışmada uygulanan bu üç yöntemin sonuçları da benzer bulunmuştur. Çalışmamızda sıfır gözlenen göze olmamakla birlikte, Peto yönteminin avantajı bu durumda kullanılabilir olmasıdır. Rasgele etki modeli altındaki DerSimonian Laird yöntemi ise heterojenliğin mevcut olduğu çalışmalar için uygulanmıştır.

Model seçiminde dikkate alınan heterojenliği belirlemede Q istatistiği dışında diğer heterojenlik ölçüleri de dikkate alınmalıdır. Çalışma sayısı fazla olduğunda heterojenlik fazla olmasa dahi Q istatistiği ile heterojenlik istatistiksel olarak anlamlı bulunabilir. Bu nedenle, heterojenliği belirlemede tek bir parametreye bağlı kalınmamalıdır.

Bu çalışmada, yayın yanlılığının görsel olarak değerlendirilmesi için her bir çalışmanın logaritmik düzeydeki OR kestirimlerine karşı standart hatalarının çizildiği huni grafiklerinden yararlanılmıştır. Bununla birlikte, Begg (sıra korelasyon testi) ve Egger (doğrusal regresyon testi) test istatistiklerinin sonuçları da dikkate alınarak, yapılan tüm uygulamalarda yayın yanlılığı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yayın yanlılığının değerlendirilmesinde sadece görsel öğelerden yararlanmak yeterli olmayabileceği için hipotez testi süreçlerinden de yararlanılarak değerlendirme yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Meta analizinde de diğer bilimsel çalışmalar olduğu gibi doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için çalışmalar dikkatle seçilmeli, veriye uygun istatistiksel yöntem belirlenmeli ve sonuçlar doğru yorumlanmalıdır.

Disiplinli olarak gerçekleştirilen bir meta analizi, tekli çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre daha doğru ve güvenilir sonuçlara sahiptir (11).



KAYNAKLAR

1. Lipsey MW, & Wilson. *D.B. Practical meta-analysis*. California, Sage Publications, 2001.
2. Schulze, R. The state and the art of meta-analysis. *J Psychol* 2007, 215(2): 87-9.
3. Wolf, FM. *Meta-analysis quantitative methods for research synthesis*. Beverly Hills, 1986 CA: Sage Publications.
4. Rothman KJ, Greenland SL. *Modern Epidemiology*, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008.
5. Smith ML, Glass G. Meta-Analysis of Psychotherapy outcome studies. *Am Psychol* 1977, 32: 752-60.
6. Köymen Ü, Şahin MC. İnternet Tabanlı Uzaktan Eğitim Çalışmalarının Değerlendirilmesinde Bir Yöntem Olarak Meta- Analiz: Türleri, İşlem Basamakları, Avantajları, Sınırlılıkları ve Eleştiriler. http://uecalistay.mersin.edu.tr/uzakcalistay/mehmet_can_sahin.ppt 31.03.2005
7. Temel MA, Karaağaoğlu E. Tıpta Meta Analizi, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2001, 32(2), 184-90.
8. Bakioğlu A, Özcan Ş. *Meta Analiz*, 2016 Ankara: Nobel Kitabevi.
9. Cohen, J. The earth is round ($p < .05$). *Am Psycho* 1994, 49: 997-1003.
10. Vacha-Haase, T. & Thompson, B. How to estimate and interpret various effect sizes. *J Couns Psychol* 2004, 51: 473-81.
11. Şelli, M. Ve Doğan, Z. Meta analiz ile tarımsal verilerin değerlendirilmesi, *HR. Ü.Z.F.Dergisi* 2011, 15(4): 45-56.
12. Kaşalı, K. *Meta Analizde Heterojenlik Testinin Bir Örnek Üzerinde Uygulaması*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2014.
13. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York, Academic Press, 1988.
14. Cohen J, Walkowitz J, Ewen RB. *Introductory Statistics for The Behavioral Sciences*. Orlando, Harcourt Brace College Publishers, 2000.
15. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Meta-Analize Giriş*, Dinçer S.(Çeviri editörü) Ankara, Anı Yayıncılık, 2013.
16. Glass G, McGaw B, Smith ML. *Meta- Analysis in Social Research*. Beverly Hills, 1981 CA: Sage Publications.

17. Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
18. Rosenberg M, Adams D Gurevitch J. *Metawin Statistical Software For Meta-Analysis Version 2.0*, Sinauer Associates, Inc, 2000 Page: 13-6.
19. Borenstein, M., Hedges, L. ve Rothstein, H. Meta-Analysis Fixed Effect Vs, Random Effects. Erişim Adresi: www.Meta-Analysis.Com 2007.
20. Erişim Adresi: www.Meta-Analysis.Com Erişim Tarihi:10.12.2016.
21. Hedges L. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *J Educ Stat* 1981, 6: 107-28.
22. Friedrich J, Adhikari, N, Beyene J. The Ratio of Means Methods As An Alternative To Mean Difference For Analyzing Continuous Outcome Variables in Meta-Analysis: A Simulation Study. *Bmc Med Res Methodol* 2008, 8-32.
23. Erdoğan S. Meta analizinde heterojenliğin saptanmasında kullanılan yöntemlerin simülasyon tekniği ile karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Mersin: Mersin Üniversitesi, 2011.
24. Turan, E. Klinik çalışmalara uygun istatistiksel teniklerin uyum ve kıyaslamaları üzerine bir çalışma. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek lisans tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 1998.
25. Küçükönder, H. Meta analiz ve tarımsal uygulamalar. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi, 2007.
26. Anderson P, Green S. Cochrane Collaboration open learning material for reviewer. Version 1.1.The Cochrane Collaboration 2002.
27. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998, 317: 1309-12.
28. Süt N, Şenocak M. Relatif risk ölçütünün odds oranı, atfedilen risk ve tedaviye gerekli sayı ölçütleriyle karşılaştırılması. *T.Ü.T.F Dergisi* 2007, 24(3): 213-22.
29. Hedges, L.V., Olkin, I. *Statistical Methods for Meta Analysis*, Academic Press 1985.
30. Field AP. Meta Analysis of Correlation Coefficients: A Monte Carlo Comparison of Fixed and Random Effects Methods, *Psychological Methods* 2001, 6(2): 161-80.
31. Gliner JA, Morgan GA, Harmon RJ. Meta-Analysis: Formulation and Interpretation. *J AM ACAD CHILD PSY* 2003, 42(11): 1376-9.

32. Furr M. Summary of Effect Sizes and Their Links to Inferential Statistics; Psychology Department, Wake Forest University 2008.
33. Fern EF, Monroe KB. Effect-size estimates: Issues and problems in Interpretation. *J Consum Res* 1996, 3(2): 89-105.
34. Cooper H, Hedges LV. *The Handbook of Research Synthesis*. New York: Russell Sage Foundation, 1994.
35. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in metaanalysis: Q statistics or I^2 Index? *Psychological Methods* 2006, 11 (2): 193.
36. Mittlböck M, Heinzl H. A simulation study comparing properties of heterogeneity measures in meta analyses. *Stat Med* 2006, 25(24): 4321-33.
37. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I^2 in assessing heterogeneity may mislead. *Med Res Methodol* 2008, 8-79.
38. Virgili G, Conti AA, Moja L, Gensini GF, Gusino R. Heterogeneity and meta analyses: do study results truly differ? *Intern Emerg Med* 2009, 4: 423-7.
39. Higgins, Jpt., Thompson, Sg. Quantifying Heterogeneity in A Meta Analysis. *Stat Med* 2002, 21(11): 1539-58.
40. Sarıtürk Ç. Brucella Tedavilerinin Etkinliği Üzerine Bir Meta Analiz Çalışması ve Yayın Tarafılığının İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2011.
41. Üstün U, Eryılmaz A. Etkili Araştırma Sentezleri Yapabilmek İçin Bir Araştırma Yöntemi: Meta-Analiz. *Eğitim ve Bilim* 2014, 39: 1-32.
42. Deeks JJ, Dinnes, J, D'Amico R, Sowden, AJ, Sakarovitch C, Song F, Altman DG. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technology Assessment* 2003, 7(27).
43. Song F, Sheldon TA, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. Methods for Exploring Heterogeneity in Meta-analysis. *Eval Health Prof* 2001, 24(2): 126-51.
44. Xu H, Platt RW, Luo ZC, William S, Fraser WD. Exploring heterogeneity in meta analyses: needs, resources and challenges. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008, 22 (Suppl.1): 18-28.
45. Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KGM. More than numbers: The Power of Graphs in Meta Analysis. *Am J Epidemiol* 2009, 169 (2): 249-55.
46. Whitehead, A. *Meta Analysis of Controlled Clinical Trials*, 1st Edition, England: Johnwiley & Sons, 2002.

47. Sharp SJ, Thompson SG, Altman, DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta – analysis. *Br. Med. J.* 1996, 313: 735 – 8.
48. Bennett DA, Latham NK, Stretton C, Anderson CS. Capture-recapture is a potentially useful method for assessing publication bias. *J Clin Epidemiol* 2004, 57 (4): 349-57.
49. Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. Evidence based medicine: The case of the misleading funnel plot. *BMJ: Brit Med J* 2006, 333 (7568), 597.
50. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994, 50: 1088-101.
51. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Third Avenue, New York, John Wiley & Sons, 2000.
52. Petitti DB. *Meta analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*, Oxford University Press, 1994.
53. Rosenthal RD. Mr. Meta-Analysis: Recent Developments in Quantitative Methods For Literature Reviews. *Annu, Rev, Psychol* 2001, 52: 59-82.
54. Hartung J, Knapp G, Sinha B. *Statistical Meta-Analysis With Applications*. New Jersey, John Wiley & Sons 2008.
55. Yeniay, H. Yaşam Verilerinin Meta Analizi. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstatistik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013.
56. Şahin, F. Meta analizinin Tıp'ta Kullanımı ve bir Uygulama. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Eskisehir: Osmangazi Üniversitesi, 1999.
57. Alpar RC. *Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler*, 4. Baskı. Ankara, Detay Yayıncılık, 2013.
58. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman, E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik, M, Knobler, HY, Shinar, E, Beckmann, JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet* 2002, 71: 1296-302.
59. Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Koizumi M, Toshiyuki S, Tatsuyuki M. No associations exist between five functional polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Res* 2007, 58: 291–6.

60. Wright G, Niehaus D, Merwe L, Koen L, Korkie L, Kinnear C, Drögemöller B, Warnich L. Association of MB-COMT polymorphisms with schizophrenia-susceptibility and symptom severity in an African cohort. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psych* 2012, 39: 163- 9.
61. Martorell L, Costas J, Valero J, Gutierrez-Zotes A, Phillips C, Torres M, Brunet A, Garrido G, Carracedo A, Guillamat R, Valles V, Guitart M, Labad A, Vilella E. Analyses of variants located in estrogen metabolism genes (ESR1, ESR2, COMT and APOE) and schizophrenia. *Schizophr Res* 2008, 100: 308–15.
62. Lee SG, Joo Y, Kim B, Chung S, Kim HL, Lee I, Choi B, Kim C, Song K. Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Hum. Genet.* 2005, 116 (4): 319–28.
63. Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T, DeRosse P, Kane JM, Kucherlapati R. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct* 2005, 1: 1-19.
64. Chen CY, Lu RB, Yeh YW, Shih MC, Huang SY. Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and psychopathological symptoms in Han Chinese. *Genes Brain Behav* 2011, 10: 316–24.
65. Higashiyama R, Ohnuma T, Takebayashi Y, Hanzawa R, Shibata N, Yamamori H, Yasuda Y, Kushima I, Aleksic B, Kondo K, Ikeda, M, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Arai H. Association of Copy Number Polymorphisms at the Promoter and Translated Region of COMT with Japanese Patients with Schizophrenia. *Am J Med Genet* 2016, 171: 447-57.
66. Yu R, Zhang XN, Huang XX, Ding SP, Li1 CJ. Association Analysis of COMT Polymorphisms and Schizophrenia in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Am J Med Genet* 2007, 144B: 570– 3.
67. Kotrotsou M, Touloumis C, Vassilakopoulou D, Stavroula S, Vasiliki K, Drakoulis N. Frequency Distribution of COMT Polymorphisms in Greek Patients with Schizophrenia and Controls: A Study of SNPs rs737865, rs4680, and rs165599. *ISRN Psychiatry* 2012, 651613: 6.
68. Acar C, Sözen MM, Gözükar H, Orman K, Kartalçı Ş. Lack of association between catechol-O-methyltransferase and schizophrenia in a Turkish population. *Turk J Bioch* 2015, 40(3): 205–9.

69. Talkowski ME, Kirov G, Bamne M, Georgieva L, Torres G, Mansour H, Chowdari KV, Milanova V, Wood J, McClain L, Prasad K, Shirts B, Zhang J, O'Donovan MC, Owen MJ, Devlin B, Nimgaonkar VL. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 2008 17 (5): 747–58.
70. Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 2009, 110: 140–8.
71. Dean B, Scarr E. COMT Genotype Is Associated With Differential Expression of Muscarinic M1 Receptors in Human Cortex. *Am J Med Genet* 2016, Part B 171B: 784–9.
72. Chien LY, Liu MC, Fann SJC, Liu YL, Hwu H.G. Association of the 3 Region of COMT with Schizophrenia in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009, 108(4): 301–9.
73. Castro TBG, Yazmin HD, Juarez-Rojop IE, Lopez-Narvaez ML, Tovilla-Zarate CA, Fresan A. The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromol Med* 2016, 18: 216–31.

EKLER

Ek-1.Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Gülden HAKVERDİ

Doğum tarihi ve yeri: 17\06\1989 - Amasya

Yabancı dil bilgisi: 76.25 (YDS)

Görev yeri: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite / fakülte/ bölüm:

Fırat Üniversitesi/Fen-Edebiyat Fakültesi/İstatistik Bölümü

Mezuniyet tarihi: 2012

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Şubat 2015-...

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA YÖNETMELİK

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönetmeliğin amacı, taraf olunan uluslararası anlaşmalar ile Avrupa Birliği standartları ve iyi klinik uygulamaları çerçevesinde, insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılması ve gönüllülerin haklarının korunmasına dair usûl ve esaslar ile Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu ve etik kurulların teşkili, görevleri, çalışma usûl ve esaslarını düzenlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu Yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoesdeğerlik çalışmalarını dâhil, ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler ile ilaç dışı klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerini ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.

(2) Retrospektif çalışmalar bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

Dayanak

MADDE 3 – (1) Bu Yönetmelik; 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun ek-10 uncu maddesi ile 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 27 nci ve 40 ıncı maddelerine dayanılarak ve Avrupa Birliği'nin ilaçlarla ilgili mevzuatının İyi Klinik Uygulamaları hakkındaki 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı direktiflerine paralel olarak hazırlanmıştır.

Tanımlar