

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyostatistik Anabilim Dalı

**GEBELERDE ANEMİ GÖRÜLME SIKLIĞI VE GÜNLÜK
DEMİR TÜKETİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERE AİT ARAŞTIRMALARIN
META ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

HAZIRLAYAN
Rojan ARCAK

Dicle Üni. Enst.	
Demirleşim No.	1998/1-10
Tarih No.	

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK

DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
MERKEZİ	
Demirleşim No.	38257
Tarih No.	574.015.195 ARC 1998

DİYARBAKIR - 1998

İÇİNDEKİLER:

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gebe Kadınlarda Anemi Görülme Sıklığı Ve Bunun Günlük Demir Tüketimi İle İlişkisi	2
2.2. Meta Analizi	6
2.2.1. Meta Analizi'nin Tanımı	6
2.2.2. Daha Önce Yapılmış Meta Analizi Çalışmalarına İlişkin Örnekler	8
2.2.3. Meta Analizi'nin Faydaları	13
2.2.4. Meta Analizi'nin Gelişmesi	15
2.2.5. Meta Analizi'nin Basamakları	16
2.2.6. Meta Analizi'nin Çeşitleri	18
2.2.7. Meta Analizi'nde İzlenecek Yol	19
2.3. Meta Analizi'nde Sonuçların Birleştirilmesi	26
2.3.1. Etki Genişliği Kavramı	26
2.3.2. d İstatistiğinin Standart Hatası	32
2.3.4. Homojenlik Analizi	36
2.4. Meta Analizi'nde Birleştirme Yöntemleri	38
2.4.1. Cochran testi	38
2.4.2. Woolf testi	38
2.4.3. Fisher Yöntemi	38
2.4.4. Stouffer Yöntemi	39
2.4.5. Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi	39
2.4.6. Ağırlıklı Nicel Birleştirme Yöntemi	39
2.4.7. Başarı Oranlarının Kıyaslanması ile Etki Genişliği Tahmini	40
2.4.8. Mantel-Haenszel Yöntemi	40

2.5. Meta Analizi'nin Olumlu Ve Olumsuz Yönleri	41
2.5.1. Olumlu Yönler	41
2.5.2. Olumsuz Yönler	41
3.MATERYAL VE YÖNTEM	42
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA	57
6. ÖZET	61
7. SUMMARY	62
8.KAYNAKLAR	63

1.GİRİŞ :

Aynı konuda farklı araştırcıların yapmış oldukları araştırma sonuçlarını bir araya toplama yöntemi ilk kez 1971 yılında değişik istatistik bilim dallarına ait araştırcılar tarafından önerilmiş, daha sonra 1976 yılında Glass bu yöntemi "Meta Analizi" olarak isimlendirmiştir (1).

Meta Analizi ; belirli bir konuda yapılmış birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen bulguların istatistiksel analizini yapma yöntemi olarak tanımlanmaktadır (1).

Meta Analizi; gelecekte yapılacak olan araştırmalara ve belirlenecek olan politikalara yardımcı olabilmek, etki genişliği kestiriminde kesinlik sağlamak, bilimsel literatürlerde ortaya çıkan tutarsızlıkları değerlendirmek ve nedenlerini ortaya çıkarmak, farklı grup ve kümelerdeki tedavi etkilerinin değişimini araştırmak, gruplar arası ortaya çıkan heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak, tahminlerde ortaya çıkan yanlılığın miktarını araştırmak, sonuçları maliyet-yarar dengesini bozmadan kestirmek, gelecekte yapılacak olan araştırmaların planlanmasına yardım etmek ve yeni araştırma soruları planlamak için geliştirilmiş bir yöntemdir (2-5).

Meta Analizi'nin aynı konuda yapılmış çalışmaları derlemesinin dışında en önemli özelliği, araştırcıyı ileride yapılacak çalışmalar için yönlendirmesidir. Meta Analizi klinisyenlere ve tıbbi araştırmacılara farklı çalışmaların sonuçlarını özetleyen nicel yöntemler sunar ve sonuçların toplanmasıyla ortak yargıya varmalarını sağlar (2).

Geçmiş yıllarda aynı konuda düzenlenen çalışma sayısı şimdiki kadar fazla olmadığından aynı amaçla düzenlenmiş farklı çalışmalardan en doğru olanına nasıl ulaşılabileceği sorunu ile karşılaşılmamıştır. Ancak günümüzde gerek sosyal gerek sağlık bilimleri alanlarında aynı konuda yapılan yüzlerce çalışmaya rastlanılmaktadır. Belirli yöntemlere göre uygun bir şekilde planlanmış geniş bir araştırma sayesinde başka bir araştırma yapmaya gerek kalmayabilir. Büyük rnek hacimleriyle yapılan araştırmalar bazı durumlarda pahalı ve uygulaması zor olabilmekte ve sonuçların değerlendirilmesi yıllar alabilmektedir. Oysa Meta Analizi ile aynı konuda yapılmış birçok araştırma bir araya getirilerek geniş bir araştırma oluşturulabilir (2).

Yapılan kaynak taraması ile lkemizde Meta Analizi'ne ilişkin yeterli sayıda yayın olmadığı belirlendi. Bu durum dikkate alınarak, Meta Analizi ile ilgili bilgiler

derlendi. Ayrıca Meta Analizi konusunda önerilen yöntemlerle yayınlanmış çalışmalar örnek kabul edilerek açıklandı.

Gebelerde anemi görülme sıklığı ve bunun günlük demir tüketimi ile ilişkisi dikkat çekici bir çalışma konusudur. Sağlıklı bir toplum yetiştirmek amacı ile beslenme bilim dalı araştırmacıları anemi ile demir tüketimi arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak için bu konuda birçok araştırma yayınlamışlardır.

Bu çalışma, Meta Analizi'nin genel amacı doğrultusunda, Dünyada ve Türkiye'de önemli bir sağlık sorunu olan, gebelerde anemi görülme sıklığı ve bunun günlük demir tüketimi ile ilişkisi konusunda yapılmış araştırmaları derlemek ve ortak bir sonuca ulaşmak amacıyla planlanmıştır. Meta Analizi ve yöntemleri tanıtıldıktan sonra bu konuda yapılmış çalışmalar birleştirilerek ortak bir sonuca ulaşılmaya çalışılmıştır.

Söz konusu araştırmalar bir araya getirilerek geniş bir araştırma oluşturuldu. Meta Analizi kullanılarak gebelerde anemi görülme sıklığı ile günlük demir tüketimine ilişkin oluşturulan geniş araştırmadan daha güçlü sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar beslenme bilim dalı araştırmacılarına konu hakkında daha güvenilir yorumlar yapmalarını sağlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.Gebe Kadınlarda Anemi Görülme Sıklığı ve Bunun Günlük Demir Tüketimi ile İlişkisi

Günümüzde gelişmekte olan ülkelerde beslenme anemileri önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Anemi prevalansının en yüksek olduğu grupların başında gebelik ve emziklik dönemindeki kadınlar gelmektedir. Çeşitli araştırmalarda aneminin, maternal ve fetal morbidite/mortaliteye neden olduğu, ileri düzeyde anemik annelerde prematüre doğum olasılığının arttığı belirtilmektedir. Ayrıca maternal aneminin fetal büyüme geriliği ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (6).

Bugün dünya nüfusunun %30 kadarının anemik olduğu tahmin edilmektedir. Demir eksikliği anemisinden en çok etkilenen gruplar gebe kadınlar ve çocuklardır. Dünya Sağlık Örgütü araştırmalarına göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-12 yaş

grubu çocukların %46-51'i, gebe kadınların ise %59'u anemiktir. Ülkemizin değişik yörelerinde yapılmış araştırmalar, gebelerimizin %64-74 kadarının anemik olduğunu göstermektedir (7).

Gebelikte hemoglobin düzeyleriyle, doğan çocuğun sağlık durumu arasında ilişki bulunmuştur. Tıbbi anomaliler, ölü doğum, düşük ağırlıklı doğum ve erken doğum olgularının düşük ve yüksek hemoglobin düzeyleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Olumsuz durumlar hemoglobin düzeyi 11-12 gr/dl arasında olan kadınlarda en az oranda görölmüştür. Demir yetersizliği sonucu hemoglobin düzeyi 11gr/dl'nin altına düştüğünde ve aşırı demir eklemesiyle 13 gr/dl'nin üzerine çıktığında sağlık bozukluğu oranı artmaktadır (8,9).

Yapılan çalışmalara göre, gebelikte yetersiz ve dengesiz beslenen kadınlarda ölü doğumların, prematüre ve konjenital bozuklukta doğanların sayısının, yeterli ve dengeli beslenen kadınlardan daha çok olduğu belirtilmiştir. Ayrıca gebelikte yetersiz beslenmenin , doğan bebeğin beyin gelişimini de etkilediği görüşünü destekleyen araştırma sonuçları da gittikçe çoğalmaktadır. Ciddi beslenme yetersizliği ve annenin ağırlığının olması gerekenin altında olması, dölün gelişimini olumsuz etkilemektedir (8,9).

Genellikle gebe kadınlar demir yetersizliği anemisine meyillidirler. Bunun da nedeni, gebelik yüzünden %50 artan plazma hacmine karşın, kırmızı kan hücreleri hacminin bu orana ulaşamamasıdır. Hemoglobin konsantrasyonundaki bu azalma, ortalama 100 ml. için 2 gr. dır. Hemoglobin düzeyi bu miktardan aşağı düşerse kadın anemik sayılır. Gelişmekte olan ölkelerde gebe kadınlardaki anemi sıklığının %20-63 gibi yüksek oranda göröldüğu ve aneminin anne ölümlerine dahi yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle, gebeliğin son üç aylık döneminde kadınlara günlük 30 mg demir verilmesi önerilmektedir. Türkiye'de demir yetersizliği anemisinin kadınlarda sık göröldüğu belirtilmektedir. Köysel bölgelerde yapılan bazı araştırmalarda, anemi sıklığının gebelerde %42-66, aynı yaştaki gebe olmayanlarda %20-38 arasında geliştiği bulunmuştur. Bu aneminin %88'inin demir yetersizliğine bağlı olduğu bildirilmektedir. Türkiye Ulusal Beslenme - Sağlık araştırmasında , gebe kadınlarda anemik olanların oranı ortalama %52 bulunmuştur (8,9). Gebelikte demir yetersizliği anemisinin sık görölmesinin çeşitli nedenleri vardır. Bunlar;

- 1)Kan kaybı,
- 2)Parazitler,
- 3)Döle demir depo edilmesi ile gereksinimin artması,
- 4)Diyetin artan demir gereksinimini karşılayamaması,
- 5)Sindirim sistemi bozukluğu yüzünden diyetteki demirin emilememesi,
- 6)Demirin emilmesini güçleştiren etmenlerin diyetle bol bulunmasıdır (8,9).

Gebe kadınlarda anemi görülme sıklığı ve bunun günlük demir tüketimi ve beslenmeye ilişkin diğer faktörlerle arasındaki ilişkisini araştıran yayınlar taranırken çok değişik sonuçlarla karşılaşıldı. Daha sonra bu sonuçlar çok geniş örnek hacimli tek bir yayın gibi düşünülerek çeşitli yöntemlerle birleştirildi ve genel bir sonuca varıldı. Yayın taramasından elde edilen makaleler hakkında kısa bir bilgi vermeyi uygun gördük.

Açkurt F. ve arkadaşlarının 143 gebe kadın üzerinde yapmış oldukları çalışmada çay tüketimi ve sigara ile hemoglobin değerleri arasında önemli bir ilişki elde edilememiştir. Doğum ağırlığı ile hemoglobin değerleri arasında da önemli bir ilişki bulunamamıştır (6).

Toksöz P. ve arkadaşlarının 347 gebe kadın üzerinde yaptıkları araştırmada gebe kadınların %87.9 'unun anemik olduğu, ancak anemi ile yaş, gebelik sayısı, son iki gebelik sayısı arasındaki süre ve gebelik ayı arasında önemli bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir (7).

Murphy J. F. ve arkadaşlarının 1986'da 54382 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hemoglobin değeri düşük olan gebe kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması ve standart sapması 3012 ± 526 , normal olanlarınkı 3116 ± 526 bulunmuştur (29).

Chanarin I. ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 100 gebe kadın incelenmeye alınmış, günlük demir tüketimleri takip edilmiş ve demir yönünden iyi beslenenlerin hemoglobin değerleri ortalaması ve standart sapması 12.1 ± 0.16 ; iyi beslenemeyenlerinki 10 ± 0.38 bulunmuştur(30).

Atilla B. ve arkadaşlarının Ankara S.S.K. Doğumevi'nde takip edilen 100 gebe kadın ve bunlardan doğan bebekler üzerinde yaptıkları araştırmada, demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen gebe kadınların hemoglobın değerleri ve bebek doğum ağırlıkları arasında önemli bir fark bulunmuştur. Kadının gebelikteki ağırlık kazanımı ile bebeğin doğum ağırlığı arasındaki ilişki önemli bulunmuştur(31).

Mordonez F. ve arkadaşlarının çalışmasında hemoglobın düzeyine göre doğum ağırlıkları karşılaştırılmış ve önemli bir fark saptanmıştır(32).

Mukherjee D.M. ve arkadaşlarının 450 gebe kadın üzerindeki çalışmasında hemoglobın düzeyi ve doğum ağırlığı arasında çok önemli bir ilişki bulunmuştur (33).

Oruç O. ve arkadaşları, 200 gebe kadın üzerinde yaptıkları araştırmada kadınlarda gebelik sayısı arttıkça anemi görölme hızının arttığını fakat aneminin yaş ile hiçbir ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (34).

Munoz L.M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemoglobın düzeyleri düşük olan 22 gebe kadının doğum ağırlığı ortalaması ve standart sapması 3189 ± 300 , normal olan 26 gebe kadının doğum ağırlığı ortalaması ve standart sapması 3310 ± 343 bulunmuştur (35).

Swain S. ve arkadaşlarının 484 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında hemoglobın değeri ve doğum ağırlığı arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (36).

Milman N. ve arkadaşlarının 120 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen gebe kadınlardan olan bebeklerde doğum ağırlığı açısından önemli bir fark bulunmuştur(37).

Agarwal K.N. ve arkadaşlarının 418 gebe kadın üzerinde yaptıkları araştırmada demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları arasında önemli bir fark bulunamamıştır (38).

Sun J.D. ve arkadaşlarının 143 gebe kadın üzerindeki çalışmalarında demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen gebe kadınlarda hemoglobın düzeyleri ve düşük doğum ağırlığı görülmesi açısından önemli bir fark bulunmuştur (39).

2.2.Meta Analizi

2.2.1.Meta Analizi'nin Tanımı

Meta Analizi aynı sorunu çözmek için farklı araştırmacıların farklı zamanlarda yaptıkları bireysel çalışmaları kümeleyerek, istenilen konuda daha güvenilir ve geçerli tahminler yapılmasını , belirli hata paylarını da içerecek şekilde sağlayan istatistiksel bir yöntemdir. "Meta" nın sözlük karşılığı "Daha geniş, etraflı" demektir. Meta Analizi orijinaliyle ilişkisini bozmadan daha etraflı ve ayrıntılı olarak düzenlenen yeni bir araştırma disiplindir (2).

Yeni çalışmalara yön vermek veya herhangi bir tedavinin etkisi hakkındaki sonuçları açıklığa kavuşturmak amacıyla çalışma sonuçlarını birleştirme yöntemi olan Meta Analizi'nin gerçekleştirilmesinde öne çıkan noktalar şunlardır: yöntem geliştirme, amaçlar, literatür taranması, yayınlanma biası, çalışma sonuçlarının ölçümleri ve verilerin yapısıdır. Önemli istatistiksel noktalar ise, çalışma sonuçlarının homojenliğinin test edilmesi ve farklı çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesidir. Bir sonuçları özetlemeler stratejisi olarak Meta Analizi, klinikçilere ve araştırmacılara klinik çalışmaların bulgularını daha iyi anlamaları konusunda yardımcı olur (10-12).

Meta Analizi ile elde edilen sonuçlar hem nicel hem de nitel bilgiler içerir, çünkü Meta Analizi, çalışma düzeninin kalitesi , tarafllığı ve gücü kadar , çalışmaların her birinin sayısal sonuçlarını ve örnek hacimlerini de ele alır (10-12).

Meta Analizi'nin bir diğer özelliği de, birden fazla çalışmanın sonuçları büyüklük ve yön bakımından çeliştiğinde, küçük örnek hacimleri tek başlarına istatistiksel önemliliği belirlemede zayıf kaldığında veya büyük çapta denemeler çok masraflı ve zaman alıcı olduğunda araştırma sorularını cevaplandırmaya yarayan sistematik bir tekrar yöntemi olarak ele alınmasıdır (12) .

Tıbbi denemeleri değerlendirmek ve yeni çalışmalar planlamak için geçmişteki klinik bulguların iyice anlaşılması gerekir. Araştırmacılar ağırlıklı olarak yayınlanmış literatürün üzerinde dururlar, fakat Meta Analizi yayınlanmış ve yayınlanmamış çalışmaların birlikte kullanıldığı bir yöntemdir. Meta Analizi literatüre geleneksel

anlatım tekrarından daha yapısal bir şekilde yaklaşır ve bu şekilde bilimsel kanıtların toplanmasına yardımcı olur (12).

Herhangi bir konuda yapılan tek bir çalışmanın önemli bir sorunu çözemeyeceği, hatta iyi düzenlenmemiş küçük bir çalışmanın çok basit bir soruna bile yanıt getiremeyeceği araştırmacılar tarafından bilinmektedir. Zaten bilim de değişik çalışmalardan elde edilen sonuçların bir araya getirilmesi ile varolmaktadır (12).

Bir klinisyen, çalışmaların birbiri ile çelişen sonuçlarına bakarak streptokinaz tedavisinin etkili olup olmadığını söyleyebilir mi? Bu çalışmalar birleştirilerek genel bir sonuca varılabilir mi ve bu nasıl gerçekleştirilebilir? Meta Analizi bu gibi sorulara cevap vermek için geliştirilmiş bir araştırma yöntemidir. Stompfer ve arkadaşları bu yöntemi kullanarak sekiz klinik çalışmanın sonuçlarını birleştirmiş ve streptokinaz tedavisinin ($p < 0.01$) önemlilik düzeyinde mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (12).

Dawson'a göre, çoğu zaman tek bir tıbbi çalışma belirli bir tedavinin etkisi için kesin bir sonuç sağlayamaz. Sonuçları etkileyen başka çalışmalar da bulunabilir. Meta Analizi birkaç rasgele veya gözleme dayalı çalışma sonuçlarının bir sistematik ve niceliksel özetidir. Böyle bir çalışma gerçekleştirimin ana nedeni örnek hacmini arttırmak ve bu yolla daha kesin bilgi elde etmektir. İkinci bir sebep de farklı populasyon tiplerini çalışmaya dahil ederek sonuçları genelleştirmenin olasılığını arttırmaktır (13).

Diğer istatistik yöntemlerden farklı olan Meta Analizi hastalar için sonuçları veya risk faktörlerini belirlemekle sınırlı kalmaz ve herhangi bir araştırma problemine uygulanma özelliğine sahiptir (13).

2.2.2.Daha Önce Yapılmış Meta Analizi Çalışmalarına İlişkin Örnekler

Meta Analizi'nin daha kolay anlaşılması için daha önce yapılmış ve farklı yazarlar tarafından farklı konularda gerçekleştirilmiş Meta Analizi örneklerine bir göz atmakta fayda görmekteyiz:

1. Lycka'nın Meta Analizinde (14) , Bowen hastalığına yakalanan kişilerde iç hastalıkları kanseri görülme sıklığının sağlam kişilere nazaran farklı olup olmadığının araştırıldığı çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır. Bunun için, 1959-1988 yıllarına ait Index Medicus taranmış ve 12 çalışma aranılan kriterlere uygun bulunmuştur. Çalışmalarda kontrol ve deneme gruplarının mevcut olması esas alınmıştır.

Bu çalışmada, Rosenthal ve Rubin tarafından öne sürülen oranların farkını ele alan (dp:difference of proportions) istatistiği kullanılmıştır. Oranların farkı hesaplanırken, p_1 =Bowen hastalığı olan ve iç hastalıkları kanserine yakalanan kişilerin oranı, p_2 =Kontrol grubundaki hastaların oranı olmak üzere, $p_1 - p_2$ bulunmuştur. Oranların farkı,

$$dp= p_1(1- p_1)/ n_1 + p_2(1- p_2)/ n_2 \text{ eşitliği ile hesaplanmıştır.}$$

Yukarıdaki eşitlikte n_1 =birinci gruptaki hasta sayısı ve n_2 =ikinci gruptaki hasta sayısıdır. Bu istatistik 12 çalışmanın her biri için hesaplanmış, daha sonra her oran farkı kendi örnek hacmi ile ağırlıklandırılmıştır. Toplanan p değerleri, tek serbestlik derecesindeki khi-kare testine tabi tutulmuştur.

Sonuç olarak Bowen hastalığına yakalanmış kişiler ve kontrol grubu arasında iç hastalıkları kanseri görülme sıklığı açısından bir farklılık bulunamamıştır ($\chi^2=0.128$, s.d.=1, $p>0.05$)

2. Hefenstein (15) , Florid çeşitlerinden Duraphat' in diş çürümelerine etkisini araştırmak için , Index to Dental Literature' de 1985-1991 arasında yapılmış çalışmaları (topical, fluorides) anahtar kelimelerini kullanarak tarama yapmıştır. Toplanan çalışmalar için şu kriterler kullanılmıştır: Tedavi ajanının Duraphat olması,

çalışma düzeninin kontrol grubu ve deney grubu olarak planlanması, deney grubunda Duraphat kullanılması, çalışmaların süt dişler üzerinde uygulanmış olması, çalışmaların örnek grubunun normal çocuklardan oluşması, verilerin tablolar halinde sunulması, örnek hacimleri, ortalamalar ve standart sapmaların deneme ve kontrol grupları için ayrı ayrı verilmesidir. Bu bilgiler ışığında 30 çalışma bulunmuş, ancak aranan kriterleri taşıyan dokuz çalışma Meta Analizi'ne alınmıştır. Sonuç olarak, khikare değerleri hesaplanmış ve ilacın etkisi desteklenmiştir ($\chi^2=37.4$, s.d.=7, $p<0.0001$).

3. Parent'in çalışmasında (16) quinolone-theophylline etkileşimlerini araştıran çalışmalar için Meta Analizi yapılmıştır. Index Medicus (1986-1990 yılları arasında) ve Current Content/Clinical Medicine taranarak 32 çalışma bulunmuş, bunların 20 tanesi aranılan kriterlere uygun görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda etki genişlikleri ve ağırlıklandırılmış etki genişlikleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak enoxacin ve ciprofloxacin büyük bir etki genişliği (ES) gösterirken, norfloxacin, ofloxacin, lomefloxacin ve fleroxacin için küçük bir etki genişliği bulunmuştur.

4. Wafaie , Meta Analizi çalışmasında (17) , A vitamini takviyesi ve çocuklarda mortalite konulu çalışmaları MEDLARS, Current Contents yolu ile taramış, bu konuda yapılmış 12 araştırmayı çalışmaya dahil etmiştir. Veriler daha önceden belirlenmiş bir yöntem ile her araştırmacının niteliğini değerlendiren iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak derlenmiştir. Mantel- Haenszel ve Der Simonian- Laird yöntemleri kullanılarak bir araştırma havuzu oluşturulmuştur. Meta Analizi'nin birinci bölümünde hastanede yatmakta olan kızamık vakalarına A vitamini uygulanması mortaliteye karşı ileri derecede koruyucu olduğu bulunmuştur (DerSimonian- Laird yönelimlilik oranı, 0.39; %95 güven aralığı , 0.22-0.66; $p=0.0004$). Meta Analizi'nin ikinci bölümünde, vitamin verilmesinin alan araştırmalarında da genel mortaliteye karşı koruyucu olduğu görülmüştür (DerSimonian ve Laird yönelimlilik oranı, 0.70; %95 güven aralığı , 0.56- 0.87 ; $p=0.001$).

5. Einorson'un çalışmasında (18), chymopapain ilacının etkisini araştıran 33 çalışmaya Meta Analizi uygulanmıştır. Kullanılan istatistikte etki genişliği (ES) şu şekilde hesaplanmıştır:

$$ES = (P_e - P_c) / \sqrt{P_c(1 - P_c)} \quad 2.2.1.$$

Burada P_e chymopapain ile iyileşen hastaların oranı, P_c ise %0.9 sodyum klorür verilerek iyileşen hastaların oranıdır. Her çalışmanın bir kontrol grubu olmasına özellikle dikkat edilmiştir. Literatürde bulunan tüm Chymopapain çalışmalarından sadece ikisi %9 placebo kullanmıştır. Chymopapain çok tartışmalı bir geçmişe sahip olduğu için placebo başarı oranlarının büyük olanları seçilmiştir. Sonuçlar placebo ile karşılaştırıldığında Chymopapain'in 0.7820 kadar bir etki genişliği gösterdiği ortaya konulmuştur. Toplam örnek hacmi 6626'ya yükseltilerek toplam etki genişliği 25.80 ve ağırlıklandırılmış etki genişliği 0.808 bulunmuştur. Bu da büyük bir etki genişliğidir (18).

6. Türkiye'deki tıp fakültesi öğrencilerinde sigara içiciliği prevalansına ilişkin Meta Analizi (19) :

Türkiye'de sigara içme prevalansını araştıran çalışmalar 1986-1996 yılları arasında bütün tıp fakülteleri dergileri, halk sağlığı kongre ve günlerinin kitapları gözden geçirilerek belirlenmiştir. Belirlenen 40 çalışmadan Meta Analizi'ne seçilen çalışmalar bazı kriterlere göre notlanmış ve bu kriterleri taşıyan çalışmalar ele alınmıştır. Notlama için belirlenen kriterler şunlardır:

a) Çalışmanın kesitsel olması, b) Tıp fakültesi öğrencilerinde sigara içimi prevalansını saptamayı amaçlamış olması, c) Belirlenen bir popülasyondan rasgele örnekleme ile seçilmiş olması, d) Sigara içimi prevalansının anket tekniği ile belirlenmiş olması, e) Sigara içenlerin her gün günde bir ve üzerinde içenler olarak kabul edilmiş olması, f) Sigara içme prevalansının tıp fakültesi öğrencilerinde cinsiyete göre ayrı ayrı veriliyor olması, g) Sonuçların (etki genişliğinin) oran olarak verilmiş olması, h) Cinsiyete göre sigara içimindeki farkın istatistik olarak khi-kare testi ile belirlenmiş olması. Bu kriterlere uyan altı çalışmanın sonuçları Mantel-Haenszel yöntemi ile birleştirilmiştir (20).

Aşağıda verilen dört gözlü tablodaki simgeler çerçevesinde Mantel-Haenszel formülleri şöyledir:

Tablo 2.1. Mantel- Haenszel Dört Gözlü Tablo Simgeleri

	sigara +	sigara -	Toplam
Kızlar	a _i	b _i	NH
Erkekler	c _i	d _i	NS
Toplam	N _v	N _y	N

$$\chi^2_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k (a_i d_i - b_i c_i) N_i^2}{\sum_{i=1}^k ((N_{vi} N_{yi} NS_i NH_i) / N_i^2 (N_i - 1))} \quad i=1, \dots, k \quad 2.2.2.$$

$$(Zelen) \chi^2_z = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i d_i - b_i c_i)^2 N}{N_y N_v N_h N_s} - \chi^2_{MH} \quad 2.2.3.$$

χ^2_{MH} = Katmanlardan elde edilen sonuç Mantel -Haenszel χ^2 değeri.

Çalışmada dört araştırma alındığından bunların khi-kare tabloları ve bulunan toplam tablo aşağıda ele alınmıştır.

Tablo 2.2. 1. çalışmanın sonuçları

	sigara +	sigara -	Toplam
Kızlar	27	518	545
Erkekler	130	592	722
Toplam	157	1110	1267

$$\chi^2 = 48.731, p < 0.001$$

Tablo 2.3. 2. çalışmanın sonuçları:

	sigara +	sigara -	Toplam
Kızlar	109	981	1090
Erkekler	602	1381	1983
Toplam	711	2362	3073

$$\chi^2 = 163.92, p < 0.001$$

Tablo 2.4. 3. çalışmanın sonuçları:

	sigara +	sigara -	Toplam
Kızlar	69	205	274
Erkekler	213	296	509
Toplam	283	501	783

$$\chi^2 = 21.464, p < 0.001$$

Tablo 2.5. 4. çalışmanın sonuçları:

	sigara +	sigara -	Toplam
Kızlar	21	228	249
Erkekler	61	232	293
Toplam	82	460	542

$$\chi^2 = 16.081, p < 0.001$$

Tablo 2.6. Tüm sınıflara ait sonuçların toplamı:

	sigara +	sigara -	Toplam
Kızlar	226	1932	2158
Erkekler	1006	2501	3507
Toplam	1232	4433	5665

$$\chi^2 = 230.1969, p < 0.001$$

$$\chi_{MH}^2 = 243.631, p < 0.001$$

$$\chi_Z^2 = 6.5658, p > 0.05$$

(Çalışmalar sonuçları açısından homojendir.)

Sonuç olarak, Türkiye'de tıp fakültesi öğrencileri açısından kız ve erkeklerin sigara içme prevalansı arasında istatistik olarak önemli bir fark bulunmuştur ve $\chi_{MH}^2 = 243.631$ şeklinde belirtilmiştir ($p < 0.001$).

Çalışmayı gerçekleştiren Yardımcı ve arkadaşlarının görüşüne göre, çok sayıda çalışmayı gözden geçirirken, Meta Analizi'nin uygulanmasında araştırmalara ilişkin bilgi eksikliği nedeni ile güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle sigara içiciliği prevalansı hakkında yapılacak çalışmaların aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde sunulmasına özen gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir:

- 1.Çalışmanın hangi yıl yapıldığı,
- 2.Çalışmanın temsil ettiği popülasyon,
- 3.Çalışmanın yöntemi,
- 4.Örnekleme tipi,
- 5.Örnek sayısı,
- 6.Örnekteki kadın ve erkek sayısı,
- 7.Örneğe girenlerin cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı verilmelidir.

Bu sonuçlar bizim çalışmamız için de geçerli olup, tüm Meta Analiz'lerde kullanılacak kriterlerin başında gelmektedir.

2.2.3. Meta Analizi'nin Faydaları

Meta Analizi sosyal bilimler alanında da uygulanmasına rağmen en çok klinik yayınların derlendiği Meta Analizi bilinmektedir. Araştırmacılar sonuçları değerlendirmek için her gün daha kapsamlı ve güçlü analitik yöntemler peşinde olduklarından, Meta Analizi'nin faydalarının belirtilmesi yerinde olur (21) :

Meta Analizi literatür gözden geçirmek için geliştirilen diğer yöntemlerle aynı amacı taşır. Örneğin, bir araştırmanın sonuçlarını özetlemek, gözden geçirilen çalışmaların anahtar özellikleri olan bulguların değişim oranını belirlemek, gelecekteki araştırmaları geliştirmek için önerilerde bulunmak ve araştırmanın sınırlarını çizmek bu amaçlar arasındadır . Meta Analizi'ni diğer gözden geçirme stratejilerinden ayıran özellikler, ele alınan tekrarlardaki araştırma bulgularını niceliksel olarak temsil etmesi ve çalışmalara ait bulguların dağılımını ve bu bulgulardaki çalışma özelliklerinin ilişkilerini istatistiksel analize tabi tutmasıdır (21).

Geleneksel anlatı tekrarlarına kıyasla Meta Analizi'nde, ele alınan çalışma sonuçlarının istatistiksel olarak birleştirilmesinin pek çok avantajı vardır. Birincisi Meta Analizi, istatistiksel fark baz alınarak elde edilen pozitif sonuçlara bakarak verileri kategorilere indirgemez, tüm çalışmalardan elde edilen bilgilerin tümüyle kullanılmasını sağlar (tekrarlarda bu 'oy sayımı 'olarak geçer). Ayrıca, Meta Analizi çalışmalar arasındaki etkilerin dağılımı kadar her çalışmadaki etkilerin hem yönünü hem de büyüklüğünü test eder. Yani , Meta Analizi, daha önceki tekrar yöntemlerinde hiç karşılaşmadığımız bir yöntem olan, tüm çalışma grubunun grupça istatistiksel öneminin test edilmesini sağlar(21).

İkincisi, Meta Analizi yüzlerce çalışmanın skorlarını ele alır. Çalışma özelliklerini kodlamadan elde edilen sonuçlar araştırmacıya ilişkilerin miktarını ,karşılıklı etkileşimlerini, farklılıklarını ve kullanılabilircek daha uygun teknikleri belirleyebilmesi için çoklu analiz yöntemlerini kullanma olanağı sağlar (21).

Üçüncüsü, tekrar işleminin kendisinin bir araştırma çalışmasıymış gibi yapılmasıyla Meta Analizi; seçilmiş çalışma örneklerinin, başvuru çalışmaları içeriklerinin, tekrarcının bulunacak sonuçlar ve ilişkiler hakkındaki iddialarının açık ve anlaşılır olmasını sağlar. Bu yüzden bir okuyucunun Meta Analizi'ni geleneksel bir tekrara göre daha güvenilir bulması beklenir (21).

Rasgele kontrollü çalışmaların Meta Analizi'ni yapmamızın pek çok sebebi vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

1. Tedavinin etkisinin daha güvenilir bir tahminini elde etmek ,
2. Çalışmalar arasındaki değişkenliği belirlemek ,
3. Sonuçları genelleştirebilmek ,
4. Alt grupların analizlerini gerçekleştirmek,
5. Çalışmaların temel ihtiyaçlarını ve planlamasını belirlemek,
6. Benzer çalışmaları inceleyerek tek bir sonuç elde etmek,
7. Orijinal çalışmalardan elde edilmiş bilgiyi doğrulamak ve belirginleştirmek,
8. İlerde yapılacak çalışmaları yönlendirmek,
9. İncelenen tıbbi araştırma hakkında geniş bir bakış açısı vermek,
10. Etki genişliği tahminleri geliştirmek,
11. Örnek hacmini artırarak istatistik anlamlılığı artırmak,
12. Daha sonraki çalışmalar için varsayımlar önermek.

Benzer çalışmaları inceleyerek tek bir sonuç elde etmek ve ileride yapılacak olan araştırmalara rehberlik etmek için Meta Analizi'ne duyulan gereksinim her gün artmaktadır (22,23).

2.2.4. Meta Analizi'nin Gelişmesi

Tıbbi çalışmaların derlenmesi ve özetlerinin bir araya getirilmesi yeni yapılan bir iş değildir. Söz konusu derlemeler aynı konuda çalışma yapan klinikçilere çok uzun yıllar gündemi yakalayabilme ve seçilen bir konu hakkında yapılan çeşitli çalışmalar hakkında bilgiye ulaşma olanağı sağlamıştır. Meta Analizi çeşitli çalışmaları birleştirmek için istatistik yöntemler kullanması ile tüm derlemelerin bir adım ilerisinde olarak ifade edilebilir (22).

Farklı araştırma sonuçlarının birleştirilmesini ilk savunanlar Light ve Smith (1971) adlı akademisyenlerdir. Bununla birlikte Gene V. Glass bu araştırma yöntemini "Meta Analizi" ismiyle sunan ilk kişidir (22).

Bir çok araştırma projesinin benzer sorulara cevap aradığı fakat aynı sonuca ulaşamadığı belirlenerek bu yöntem geliştirmiştir. Bir klinikçi için en önemli sorun , tüm tıbbi raporları okuyanlar gibi, hangi çalışmanın daha güvenilir olduğu sorunudur. Meta Analizi'nin tıp alanına uygulanışı hakkında kısa bir derleme L'Abbe, Detsky ve O'Rourke (1987) tarafından yapılmıştır. Klinik denemelerin Meta Analizi'nin en kapsamlı derlemesi 1987 yılında yapılmış ve dört özelliği olduğuna karar verilmiştir. Meta Analizi;

- 1)Örnek hacmini artırarak istatistik gücü artırmada,
- 2)Çalışmalar aynı sonucu vermediği zaman belirsizliği çözmeye,
- 3)Etki büyüklüğü tahminlerini geliştirmede,
- 4)Çalışmanın başında ortaya konulmayan sorulara cevap vermede kolaylık sağlar (22).

Daha önceki araştırmalara göre 1984 yılına kadar yaklaşık 300 Meta Analizi çalışması yapılmıştır ve o zamandan beri en az bu sayının iki katı kadar daha çalışma yapıldığı tahmin edilmektedir (21).

Günümüzde tıbbi literatürde Meta Analizi ile ilgili çalışmalarda büyük bir artış olmuştur. MEDLINE sonuçları 1991 yılında rapor edilmiş ve 1988'de bu konuda 50'den az çalışma varken, 1989'da yaklaşık 250'ye çıktığı tespit edilmiştir(13).

2.2.5. Meta Analizi'nin Basamakları

Aşağıda Meta Analizi'ndeki altı basamak sıralanmakta ve her basamaktaki en önemli hususlar özetlenmektedir. Meta Analizi'nin basamakları bir zincirin halkaları olarak ; sonuç da en zayıf halka olarak düşünülebilir. Örneğin geçmiş çalışmaların dikkatli incelenmesinden elde edilen iyi formüle edilmiş araştırma sonuçları Meta Analizi'ne başlangıç için önemlidir. Ancak çalışmaları iyi temsil edecek, tarafsız bir literatür araştırması gerçekleştirilmemişse bu basamak etkili olmayabilir. Benzer olarak kodlama yöntemleri araştırma raporlarının esasını yürütmek için yetersizse veya uygulanan istatistiksel yöntemler yeterince uygun değilse etkili bir literatür araştırması yapılmadığı söylenebilir. Bu yüzden Meta Analizi'nin içeriğinin her kısmı önemlidir (21).

Meta Analizi'nin temel basamakları ve her basamağın yeterliliğini belirleyen sorular aşağıda verilmiştir (21);

1. Araştırma soruları şu şekilde belirlenebilir;

a) Belirli araştırma soruları, hipotezler veya ana değişkenler açığa kavuşturulmuş mudur? Bu formülasyonlar bu alandaki ilk çalışmaların üzerinde durmuş mudur?

b) Tekrar edilecek literatür tam olarak tanımlanmış mıdır? Bu tanım bu alandaki önemli literatürleri kapsamakta mıdır?

c) İç ve dış kriterler belirlenmiş midir ve bu kriterler gerçekçi midir?

2. Literatür taraması çok dikkatli yapılmalıdır. Aşağıda verilen sorular literatür taramasının yeterliliğini belirler;

a) Temsil gücü olan ve tarafsız bir çalışma örneği belirlenmiş midir?

b) Yayınlanmamış çalışmalar da dahil edilerek potansiyel yayınlanma biası tahmin edilmiş midir?

c) Literatür taranırken farklı yöntemler kullanılmış mıdır?

d) Konuyla ilgili fakat kullanılmaya elverişli olmayan çalışmalar belirtilmiş midir?

e) Bulguların gücünü ortaya çıkaracak ve başarısızlığı önleyecek bir örnek hacmi belirlenmiş midir?

f) Tüm çalışmalar yazarda bulunmakta mıdır veya listelenmiş midir?

3. Kodlama yöntemlerinin sağlıklı bir şekilde belirlenmesi için aşağıdaki sorulara yanıt verilmelidir;

- a) Kodlama yöntemlerindeki problemler tanımlanmış mıdır?
- b) İstenildiği takdirde kodlama sistemi elde mevcut mudur? Çalışma özellikleri kodlamayı bozan kriterleri de içermekte midir?
- c) Çalışmacıların tahminleri belirtilmiş midir?

4. Etki genişliğinin doğru hesaplanması için aşağıdaki sorular yanıtlanmalıdır;

- a) Grup farkları Meta Analizi'nde bireysel etkileri hesaplamak için ortak standart sapma kullanılmış mıdır?
- b) Etki genişliklerini hesaplamadaki tüm yöntemler tanımlanmış mıdır?

5. İstatistiksel analizler Meta Analizi'nin en önemli kısmını oluşturmaktadır;

- a) Küçük örneklerin etkileri taraflı mıdır?
- b) Uygun bir analiz birimi kullanılmış mıdır? Analizdeki önemli yapıların bozulmasını önlemek için her yapı, her çalışma, her araştırma sorusu için ayrı bir etki genişliği hesaplanmış mıdır?
- c) Yapılan analizlerde uygun ağırlıklandırma yöntemleri kullanılmış mıdır?
- d) Etki genişlikleri farkları hesaplanırken sistematik ve koruyucu bir yaklaşım kullanılmış mıdır?
- e) Çalışmalar arasındaki etkilerin farklarını belirlerken birincil bir hipotez kullanılmış mıdır?
- f) Metodolojik özelliklerin potansiyel etkilerine yeterince dikkat edilmiş midir?
- g) Meta analizci eldeki verileri doğru bir şekilde belirleyecek bir istatistiksel model geliştirmiş midir?

6. Sonuçlar ve Açıklamalar yapılırken bazı soruların yanıtları aranmalıdır;

- a) Meta analizci istatistiksel bulguların gücüne dayanmakta mıdır?
- b) Sonuçlar tekrar edilen literatüre bağlı kalmış mıdır?
- c) Bazı önemli çalışma özelliklerini belirten bilginin mevcut olmadığını ortaya çıkarmak için tekrar edilen çalışmaların özelliklerini gösteren bir tablo verilmiş midir?
- d) Tekrar edilen araştırmanın kapsamına uygun tavsiyelerde bulunulmuş mudur?

2.2.6.Meta Analizi Çeşitleri

Amaca, analizin birimine, çalışma varyasyonuna ve elde edilen sonuçlara göre uygulanan pek çok Meta Analizi çeşidi vardır. Bu amaçlara göre Meta Analizi her biri iki alt kategoriye bölünmüş olan iki ana kategoriye ayrılır . Bunlar tedavi etkinliğini veya grup farklarının sonuçlarını içeren grup farklarının Meta Analizi ve test geçerliliğini veya veri tipleri arasındaki kovaryans sonuçlarını içeren korelasyon birleşimi Meta Analizidir (21).

A) Tedavi etkinliğinin Meta Analizi

Tedavi etkinliği Meta Analizi tedavi etkilerini ve bu etkilerin nedenlerinin yapısı, tedavinin miktarı ve belirgin tedavi tipi gibi faktörlerle ilişkisini özetleyen tanımlanmış bir tedavi alanındaki araştırmaları sorgular. Bu tip Meta Analizinin en önemli istatistiksel göstergesi ilgilendiğimiz veri ölçümleri bazında tedavi ve kontrol grup ortalamaları arasındaki farkların büyüklüğünü ifade eden standartlaştırılmış etki genişlikleridir (21).

B) Grup farklarının Meta Analizi

Bu ikinci tip Meta Analizi erkek ve dişiler, çocuklar ve babasız çocuklar ve benzerleri gibi gruplar arasında ortaya çıkan farkları araştırır. Tedavi etkinliği Meta Analizi gibi bu yaklaşım da, ilgilendiğimiz değişken açısından grup ortalamaları arasındaki farkları temsil eden bir istatistiksel gösterge olan etki genişliğine dayanır (21).

C) Test geçerliliği Meta Analizi

Yukarıda anlatılan iki Meta Analizi tipi grup farklılıklarını ele alırken diğer iki tip, korelasyon ilişkileri üzerinde durur. Çok yaygın bir uygulaması bir test veya ölçüm ile değişken arasındaki korelasyonu belirleme yoluyla gerçekleştirilen test geçerliliği araştırmasını içerir. Meta Analizi bu şekildeki birçok çalışmanın özetini yapar ve bunların arasındaki farklılıkları belirler. Bu tip Meta Analizinin en önemli istatistiksel göstergesi Pearson'un Momentler Çarpımı Korelasyonu Katsayısı Yöntemidir. Bu yöntemin geniş bir kullanım alanı bireysel testler olmasına rağmen herhangi bir ölçüm yönteminin geçerliliğini belirlemeye de yarar (21).

D) Değişken Kovaryansı Meta Analizi

Korelasyon katsayısı istatistiksel indeksinin kullanıldığı ikinci tip Meta Analizi, iki veya daha çok değişkenin kovaryansını araştırmayı kapsar. Bu tip Meta Analizi'nde kullanılan değişkenler teorik ve uygulamada önemliliği olan değişkenler olabilir (21).

2.2.7. Meta Analizi'nde izlenecek yol

Meta Analizi'nde izlenecek yol aşağıda belirtilmiştir;

1.Amacın Belirlenmesi:

Tıbbi bir araştırmada Meta Analizi'nin amacı "Bir hastalığın tedavisinde kullanılan yöntemin ne kadar etkin olduğu" gibi genel bir sonuca ulaşabilmektir. Hemen hemen her tıbbi sorun veya tartışmada Meta Analizi kullanılabilir. Önemli olan Meta Analizi aşamasından önce amaç ve hedeflerin kesin olarak ifade edilebilmesidir (22).

2.Literatür Tarama:

Meta Analizi'nin en önemli basamaklarından birisi olan literatür tarama , mümkün olan tüm makalelerin toplanması şeklinde gerçekleştirilir. Çoğu zaman yayınlarda sadece sonuçları önemli bulunan makaleler yer alır. Bu yüzden sadece yayınlanmış makaleler ele alınırsa bir taraflılık söz konusu olabilir (22) .

Cooper (24) tekrarcının araştırma bilgilerini toplaması için izlemesi gereken beş yolu şu şekilde tanımlamaktadır:

Birincisi "Gizli Üniversite" yani bilim adamları arasındaki resmi olmayan bilgi ve yazı alışverişine konulan isimdir. İkincisi "Atalardan Kalan Yöntem " yani makalelerin arkasındaki referanslar bölümüdür. Üçüncüsü, indekslerin taranmasıdır. Bu yolla araştırma makaleleri ve yayınlanmamış verinin kaynağı bulunabilir. Dördüncü yöntem ise makale özetlerini gözden geçirmek ve sonuncusu da MEDLINE gibi bilgisayarlı veri tarama yöntemleridir (24).

Meta Analizi'nin mantığı şu şekilde ifade edilebilir; "Mükemmel bir çalışma yapmanın imkanı yoktur ve pek çok zayıf çalışma faydalı bilgilere ulaşmamıza yardım eder." Örneğin elimizde, her birinin zayıf bir yanı olan 100 çalışma varsa, 10 tanesi

örneklemede, 10 tanesi ölçmede, 10 tanesi veri analizinde zayıflık göstermekte ise, fakat diğer yönlerden hepsi güçlüyse, bu çalışmaların hepsinin zayıf yönlerini ortadan kaldırmak ve ortak bir sonuca varmak istediğimizde Meta Analizi devreye girer.

A) Yayınlanmış ve Yayınlanmamış Çalışmalar:

Bir Meta Analizi gerçekleştirmeye karar verdiğimizde, ilgili çalışmalarını toplama aşamasında birtakım problemlerle karşılaşırız; birincisi, toplantı yazıları ve teknik raporlar gibi yayınlanmamış çalışmaların dahil edilip edilmeyeceğidir. Meta analizciler çoğunlukla daha güvenilir olduğunu düşünerek veya hiçbir sebebe gerek duymadan, araştırmalarını yayınlanmış çalışmalarla sınırlı tutarlar. Bu bilimsel araştırmalar için pek güvenilir bir yöntem değildir (21).

Aynı araştırma alanındaki yayınlanmış ve yayınlanmamış çalışmalar etki genişliklerinin büyüklüklerinde veya Meta Analizi'nin yoğunlaştığı korelasyonlarda fazlasıyla farklılık gösterirler. Genellikle araştırmacılar, istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmuş ve bulguları yayınlanmış çalışmalara öbürlerine nazaran daha fazla rağbet gösterirler. Bu yüzden sadece yayınlanmış çalışmalarını örnek alan bir Meta Analizi etkilerin ortaya çıkarılması ve rapor edilmesi konusunda taraflı davranma riskini taşımaktadır (21).

Bazı araştırmacılar yayınlanmamış çalışmaların daha az kaliteli olduğunu (aksi takdirde yayınlanmış olurdu) ve bu yüzden dışlanması gerektiğini savunmaktadırlar. Bir çalışmanın yayınlanması için pek çok sebep vardır fakat kalite tekidir. Eğer kalite kriterleri belirlenecekse bunlar hem yayınlanmış hem de yayınlanmamış araştırmalara uygulanmalıdır (21).

Araştırma literatürünün açık ve tam bir tanımlaması Meta analizci tarafından yapıldıktan sonra bir ileri adım, mevcut çalışmalarını belirlemek ve elde etmektir. Yayınlanmamış çalışmalar da bulunduğu için yapılan bütün çalışmalarını tekrar etmenin imkanı yoktur. Bu yüzden bir literatür taramasının asıl amacı tarafsız ve iyi bir temsil gücü olan mevcut çalışmalarını içeren bir araştırma stratejisi belirlemektir. Bu amaç görüldüğü kadar kolay olmayabilir. Bazı çalışmalarını bulmak kolay bazılarını ise zordur (21).

B) Yayınlanma Biası (Yanlılığı):

Tüm Meta Analiz'lerde yayınlanma biası potansiyel bir sorundur. Bu bias, yayınlanmamış çalışmalardaki bulguların, istatistiksel olarak önemli (pozitif) bulunarak yayınlanmış çalışmaların bulguları ile çelişmesinden kaynaklanmaktadır. Tıpta, negatif ilişki bulunan çalışmaların pozitif olanlara göre daha az yayınlandığına ilişkin kanıtlar vardır (25).

Yayınlanma biası sorunu tüm Meta Analiz'lerde sorgulanmalı ve önemi gözönüne alınmalıdır. Bu sorunu çözebilmek için bazı yöntemler önerilmektedir. Bunlardan biri Meta Analizi'nin sonuçlarını test etmek için gerekli olan çalışma sayısının basit bir hesaplama ile bulunmasıdır. Diğer bir yöntem , Vandenbrouke tarafından verilen genişleyen huni biçimindeki saçılım dağılımına benzeyen (funnel plot) görsel yöntemdir. Begg, yayınlanma biasının maksimum potansiyel etkisini ve kaynak popülasyonunun boyutunu kestirmede nicel bir yöntem önermiştir. Bu yöntemin dezavantajları, özel insidans hızları ve çalışmaya giren popülasyondaki oranının bilinmesi gerektiğidir ve bu ayrıntılar genellikle kesin olarak bilinemezler (25).

Diğer bir yaklaşım gerek toplantı özetlerinden , gerekse diğer araştırmacılarla yazışarak elde edilen yayınlanmış tüm çalışmaları Meta Analizi'ne katmaktır. Bu yaklaşım, yayınlama biasına daha az açık olsa da , yeni bir veri niteliği sorunu ortaya çıkarmaktadır. Çalışma özetlerini kullanmak tartışmalı bir yaklaşımdır. Bazı yazarlar özetlerin referans olarak kullanılmasına karşıdırlar. Çünkü özetlerin neredeyse yarısı yayınların tam içeriğini yansıtmamaktadır. Örneğin Chalmes ve ark., perinatal alanda klinik çalışma özetlerini yayının bütünüyle karşılaştırdıklarında , metodolojik kalitede hiçbir farklılık bulunmazken , yayınlamada örnek hacminin önemli bir etken olduğunu görmüşlerdir. Örnek hacminin etkisi başka yazarlarca da gösterilmiştir. Ancak küçük çalışmalar daha çok yayınlanmadan kalabilirken , büyük etkileri olanlar yayınlanmak için daha fazla seçilme eğilimindedirler. Yayınlanmış çalışmaların yazarlarından bilgi almak , özünde; araştırmacıdan alınan bilginin hem Meta analizci hem de asıl araştırmacı açısından seçim (seleksiyon) biasına konu olabileceği gibi başka ek sakıncaları barındırmaktadır. Bir Meta analizci, bu durumda yayınlanma biasına karşı çalışmasının gücünü artırırken, biaslı veriyi kullanma riskini de göz önüne almalıdır (25).

Kuramsal olarak yayınlanma biası, araştırcıların yapılan tüm çalışmaları bildirmeleri ve bilimsel dergilerin sonuçlardan çok sağlıklı yöntemlere dayanan makalelere rağbet etmesi yoluyla önlenebilir veya belirgin oranda azalabilir (25).

Meta Analizi için çalışmalar toplanırken erişilebilen tüm kaynakları araştırmak gereklidir. Çünkü erişilebilecek daha çok çalışma, genişleyebilen örnek hacmi demektir, ki bu da bize kesin sonuçlar getirecektir. Çalışmanın hedefleri tanımlanırken ilişkili yayınların derinlemesine araştırılması gerekir. Bilgisayar taramaları çok sayıda çalışmanın bulunması için yardımcıdır. Ancak çeşitli araştırmalar konuyla ilgili çalışmaların yaklaşık 2/3 'ne ulaşılamadığını göstermiştir. Bu nedenle bilgisayar araştırmalarının, klasik ders kitaplarının bibliyografilerinin ve çalışmaların kendilerinin bu alandaki uzmanlardan alınan bilgilerle desteklenmesi gerekmektedir. Uygun olduğunda halen süren klinik çalışmaların veri tabanlarına da başvurulabilir (25).

MEDLINE, MEDLARS, EMBASE, SCIEARCH, WHO, CDC, Araştırma Enstitüleri Arşivleri (kısmen veri tabanı, kısmen basılı materyalde) başvurulabilecek kaynaklardır. Bu arada INTERNET veri ağı da unutulmamalıdır (25).

Biası bulmak için, Meta Analizi'ne alınacak çalışmaların seçimi önceden belirli ölçütlere dayandırılmalıdır. Örneğin klinik çalışmalarda en önemli ölçüt, genellikle araştırma gruplarının rasgele seçilmiş olmasıdır. Bazı durumlarda minimum çalışma hacmi istenebilir. İdeal olanı, çoğunlukla uygulaması zor olduğu halde, tüm çalışmaların gözlemciler tarafından krleme yöntemi ile değerlendirilmesidir. Çalışmaların analize katılabilmesi işlemlerin, verilerin ve olgu tanımlamalarının birleştirilebilecek kadar benzer olmasına bağlıdır. Ne kadar katı kurallar konulsa da , değerlendirmelerde mutlaka farklılıklar olabilir. Bazı yazarlar, sonuçları Meta Analizi'yle bir araya getirilen çalışmalarda kesin yöntemsel farklılıklar bulunması durumunda Meta Analizi ile zet tahminlerin yapılmasının yanlış olduğunu savunmaktadırlar (25).

Daha farklı çalışmaların katılması ile sonuçların daha genellenebilir ve uygulanabilir olduğunu savunanlar da vardır. alışmalar arasındaki farklılıklar, etkinin yönünden çok, etki boyutunda farklılıklara neden olabilir. Metodolojik varyasyonlar

olmasına karşın, benzer yönde yanıtlar verecek sorularla ilişkili çalışmalara daha fazla eğilim vardır. Aynı konunun değişik Meta Analiz'leri, katılan çalışma sayısı değişse de genellikle benzer sonuçlara ulaşmaktadır. Halen yapılan çoğu Meta Analizi katılan bireysel çalışmaların niteliğini dikkate almamaktadır ve sonuçlar küçük çalışmaların büyük bir çalışma içinde ağırlıklandırılması şeklindedir. Bazı yazarlar, önceden belirlenen çok sayıdaki nitelik ölçütleri ile çalışmaların bağımsız olarak değerlendirilebileceğini savunmaktadırlar. Genellenen tahmin buna göre uyarlanır veya çıkarılacak çalışmalar için nitelik skorları kullanılabilir (25).

C) Araştırma Stratejileri:

Yapılan denemeler Meta Analizi için literatür tararken bir çok araştırma stratejisinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Biz dört araştırma stratejisinin kullanılmasını tavsiye etmekteyiz. Bunlar sırasıyla; elle yapılan yayın taramaları , çalışmaların referans listelerinin gözden geçirilmesi, veri tabanlarının indekslerindeki özetlerin bilgisayarla veya elle taranması, ve çalışmaları gerçekleştiren veya bilen kişiler veya organizasyonlarla ilişki kurulmasıdır. Elle yapılan yayının taraması çok zaman alıcı olmakla beraber tüm çalışmaları garantiye almak için gereklidir (25).

D) Bulunamayan ve Dışlanan Çalışmalar:

Meta analizcinin belirlediği kriterleri taşıyan bazı çalışmalar en son Meta Analizi'nde görünmeyebilir. Bazıları unutulurken , bazıları da herhangi bir etkinin tahminini engelleyebilir ve yeterli istatistiksel bilgi sağlamayabilir. En klasik yaklaşım dışlanan çalışmalar için kalan çalışma özelliklerini kodlamak ve son Meta Analizi'ne dahil ettiğimiz gruptan farklı yönlerini göstermektir. Eğer kodlamadan dışlanırsa çalışılan literatürün temsil yeteneğini ortaya koyacak şekilde dahil edilen çalışmaların sayısı hakkında okuyucuya bilgi verilmelidir (21).

Bir Meta Analizi için elde edilemeyen çalışmaların genel sayısı araştırma alanına ve literatür taranırken ne kadar dikkat edildiğine bağlıdır. Bir araştırma konusunda yazılan fakat hiçbir zaman basılmayan çalışmaların sayısını belirlemek çok zor bir iştir (21).

Prospektif bir Meta analizci kapsamlı bir araştırma yaparken harcanan zamanı ve parayı gözardı edemez. Meta Analizi'ne asıl dahil edilen çalışmaların altı ve on arası katı kadar daha fazla çalışmayı tekrar etmek ve sergilemek mümkündür.

Tesadüfen son anda dahil edilen bu çalışmalar bir ek halinde en sonda listelenmeli veya en azından bir talep durumunda Meta analizci tarafından bulundurulmalıdır (21).

E) Metodolojik Kalite:

Meta Analizi'ne tüm çalışmaları mı yoksa sadece kesin metodolojik kriterleri taşıyanları mı dahil edeceğimiz sık sık karşımıza çıkan bir sorundur. Glass ve arkadaşları çalışma yöntemleri ve bulgular arasında hangi ilişkilerin çıktığını araştırarak metodolojik kriterleri tartışmışlardır. Bu yaklaşım çoğunlukla şaşırtıcı bulgulara sebep olmuştur. Glass ve arkadaşlarının psikoterapi Meta Analizi'nde, çalışmaların etki büyüklüklerinde rasgele ve rasgele olmayan deney düzenlerinde önemli bir fark yoktur. Özellikle önemli politik tartışmaların sahne olduğu durumlarda Meta analizciler sadece en yüksek metodolojik standartlara uygun çalışmaları seçmeyi tercih etmişlerdir (21).

F) Meta Analizi'nde araştırmaların seçimi:

Bağımsız çalışmalardan gelen sonuçları birleştirmeye çalışan tıp araştırmacılarının kullandığı yöntemler tanımlandığında şu ortak özellikler ortaya çıkmaktadır:

1. İki veya daha fazla bağımsız çalışma ele alınmaktadır.
2. Birleştirilecek çalışmaların her birinin veri ölçümleri kullanılmaktadır (ortalamalar, standart hatalar, yüzdeler, oranlar, farklar, odds oranları, rölatif riskler, test istatistikleri ve p değerleri, vb.).
3. Çalışmalardaki araştırma konuları aynıdır.
4. Sonuçların birleştirilmesi aynı ölçülerle belirtilmektedir (ortalama ve standart hata, test istatistiği ve p değeri, oran veya rölatif risk vb.)(25).

Meta Analizi için çalışma seçerken , çalışmalarda aranacak ortak özellikler, çalışma popülasyonlarının özellikleri, araştırma verilerinin türleri, çalışmaların düzenidir.

Çalışmalar toplandıktan sonra, metodolojik bir nitelik değerlendirmesinden geçirilmektedir. Bu değerlendirme birbirinden bağımsız kişiler tarafından kullanılan

yöntemlere, popülasyonun özelliklerine ve verilere dayandırılarak yapılmaktadır. Her çalışma sayısal olarak değerlendirilmekte ve derecelendirilmektedir (25) .

Meta Analizi sonuçları, gelecekteki çalışmaların yürütüm ve sunumunda gereksinim duyulan gelişmeleri belirleyen üç önemli noktayı öne çıkarmaktadır:

a) Soruların biçim ve içeriğinin, verilen yanıtları ve buna göre de yanıtlayanların sınıflandırılmasını etkilediği bilinmelidir.

b) Yayımlanan çalışmaların yazarları, çalışma ölçülerini açık ve net olarak sunmalıdırlar.

c) Çalışmalarda kullanılan gereç ve yöntemler, makalelerin materyal ve yöntem bölümlerinde tanımlanmalıdır (25).

G) Araştırma için zaman sorunu:

Başka bir sorun literatür taraması için hangi zaman aralığının dahil edileceğidir. Çoğunlukla Meta analizciler zaman aralığını gelişigüzel seçerler. Ters bir durumda, araştırmayı belirli bir zaman dilimine hapsetmek kaçınılmaz olur. Örneğin, tekrarcılar belli bir tarihten önce veya sonra ortaya çıkan uygun çalışmaları örnek gösterebilir veya kullanılan araştırma özelliklerinden, sosyal konum veya problemin tanımlanmasının doğasından kaynaklanan sebeplerden ötürü belirli bir zaman aralığının uygun olduğunu iddia edebilirler (21).

Özet olarak araştırılacak literatürü tanımlarken önemli bir prensip Meta Analizi'ne dahil edilecek veya hariç tutulacak çalışma kriterlerinin belirlenmesidir. Bu kriterleri tanımlamadaki hata aynı literatürü çalışan Meta analizcilerin bulgularının çelişmesine ve gereksiz karışıklığa neden olabilir (21) .

3.Verilerin Toplanması:

Araştırmanın veri toplama aşamasında çalışmanın ilgilendiği popülasyon içerisinde bir seçimin yapılması gerekmektedir.

Çalışmalar kabul veya red edilen kriterlerin temelinde seçilir, toplanır, yeniden incelenir ve istenilen bilgi özetlenir. Bazen bir denemenin sonuçları birden fazla yerde yayınlanabileceği için Meta Analizi'ni uygulayan bir araştırmacının çok dikkatli olması gerekir (18).

Araştırmacı veri toplama aşamasında tüm çalışmalardan ilgilendiği sonuca yönelik karakterleri ve değişkenleri zet bir tablo şeklinde çıkarmalıdır. Örneğin her bir gruptaki hastaların sayısı , yaşı, cinsiyeti, tedavinin süresi, dozu ve her bir gruptaki sonuçlar ve diğer karakter tanımlayıcı bilgiler kayıt edilmelidir (18).

Verilerin özetlenmesinde iki sorun ortaya çıkabilir. Birincisi, ilgilenilen sonuç (veri) makalede eksik olabilir. Araştırmacı bu sorunu çözebilmek için Meta Analizi yönteminde anlatılacak olan dönüştürme formüllerini kullanabilir ya da makalelerin yazarlarıyla ilişki kurabilir. İkincisi ise, verilerin niteliğine ilişkindir. Bu sorunu çözmek için de konuyla ilgili birkaç araştırmacının birlikte çalışması gerektiği ne sürülmektedir (18).

4.Verilerin Değerlendirilmesi:

Veriler toplandıktan sonra araştırmacı bireysel verilerin niteliği hakkında değerlendirmeler yapmalı ve bu değerlendirme işığında çalışmaların yeniden incelenmeye dahil edilip edilemeyeceğine karar vermelidir (2).

5.Analiz ve yorumlama:

Çalışmaların uygunluğu kontrol edildikten sonra elde edilen çalışmaların istenilen istatistiksel analizlerine geçilir. Niceliksel olarak yapılan yeniden inceleme çalışmalarının analizinde Meta Analizi gibi farklı yöntemler ve teknikler kullanılmalıdır (2).

6.Yayın haline getirme:

Sonuç olarak elde edilen bulgular istenilen biçimde yayın haline getirilir (2).

2.3.Meta Analizi'nde Sonuçların Birleştirilmesi

2.3.1. Etki genişliği kavramı

Herhangi bir popülasyon değerine ilişkin istatistiksel testin asıl amacı araştırmacıya sıfır hipotezini red veya kabul etmesi için yardım etmektir (3).

Bir konunun varlığı veya yokluğu o popülasyon parametresi için özel bir değeri gerektirmektedir. Kavrama hızı ile cinsiyet arasında bir ilişki olup olmadığının incelendiği bir araştırmada sıfır hipotezi "ilişki yoktur (sıfırdır) " ya da " cinsiyetin kavrama hızı üzerinde bir etkisi yoktur" şeklinde kurulmaktadır (12).

Yukarıda belirtilen tek örnek testleri için kurulan sıfır hipotezleri aynı şekilde iki taraflı popülasyon karşılaştırılmasında da kurulabilmektedir (12).

Yukarıdaki örnekten anlaşılacağı üzere sıfır hipotezi yanlış olduğu zaman ilgilenilen popülasyon parametresi sıfırdan farklı bir değer alacaktır. O halde etki genişliği "Popülasyonda bir olayın var olma derecesi veya sıfır hipotezinin yanlış olma derecesidir " denilebilir(12).

Daha özet bir ifade ile etki genişliği ,"Popülasyonda sıfır olmayan belirli bir değerdir". Etki genişliği sayesinde popülasyonda incelenen bir olayın "Ne kadar etkindir?" sorusuna kolaylıkla cevap alınmaktadır (3,12) .

Cohen (13) tüm etki genişliklerinin aşağıdaki durumlar için kullanılacağını belirtmektedir;

- a) İki grup arasındaki karşılaştırmalar,
- b) Sürekli iki değişken arasındaki korelasyonun ölçümü,
- c) Çoklu gruplar ile ilgilenildiğinde tek serbestlik derecesiyle aradaki farkı göstermek için kullanılmaktadır.

Örneğin, varyans analizinde çok serbestlik dereceli F testi grup ortalamaları arasında fark olup olmadığını gösterir. Ancak hangi grubun diğerinden farklı olduğunu göstermez. Bunun için karşılaştırmalar tek serbestlik dereceleriyle yapılır. Aynı durum etki genişliği için de uygun olmaktadır(13).

Cohen' in etki genişliği sınıflaması ise aşağıdaki gibidir:

- | | | |
|-------|-------|-------------------------|
| d=0.2 | Küçük | düzeyde etki genişliği, |
| d=0.5 | Orta | düzeyde etki genişliği, |
| d=0.8 | Büyük | düzeyde etki genişliği |
- olarak kabul edilir.

Bağımsız veya bağımlı iki grup ortalaması karşılaştırılacağı zaman etki genişliğinin d indeksi kullanılmaktadır. Böylece d indeksi iki koşulun karşılaştırılmasına dayanan t testi veya F testi ile ilişkili olarak kullanılır. Genel olarak d indeksi iki grup ortalaması arasındaki uzaklığı standart sapma cinsinden vermektedir (13).

Etki genişliği kavramı Meta Analizi'nin temelidir. Cohen bu fikri geliştirmiş ve "etki genişliği"ni bir olgunun toplumda bulunma sıklığı olarak açıklamıştır. Etki genişliği iki grup arasındaki farklılığın indeksi olarak da alınabilir. Genellikle tedavi ve kontrol grupları arasındadır. Eğer etki genişliği sonuçları sayıysa ortalamalara, nominal oranlara, sonuçlar ilişkiler içeriyorsa korelasyonlara dayanır. Meta Analizinde istatistik olarak birleştirilen etki genişlikleridir (13).

Etki Genişliklerinin Tahmini

Etki genişlikleri, belirli temel bilgiler (korelasyonlar, ortalamalar, standart sapmalar, örnek hacmi, vb.) mevcutsa doğrudan hesaplanabilirler. Fakat bazen yayınlarda bu veriler göz ardı edilir ve yayında yer almaz. Önümüzdeki dönemlerde yazarların ve editörlerin araştırma raporlarında istatistik değerleri vermeyi standart politika olarak benimsemelerini umut ediyoruz.

Meta Analizi Glass'ın da belirttiği gibi etki genişliği üzerine kurulmuştur. "Ne kadar?" sorusuna cevap verebilmek için "etki genişliği (ES)" kavramının anlaşılmasını sağlamalıyız. Etki genişliği indeksi, iki grup karşılaştırmalarını gösteren t testleri, çoklu grup düzenlerini belirten varyans analizleri ve frekans tablolarıyla bağlantılı khi-kare düzenleri için kullanılır. Çoğunlukla etki genişliği deney grubu (\bar{X}_e) ortalamasından kontrol grubu (\bar{X}_c) ortalamasının çıkarılıp kontrol grubunun standart sapmasına (s_c) bölünmesi ile elde edilir (26).

$$ES = (\bar{X}_e - \bar{X}_c) / s_c \quad 2.3.1$$

Eğer tekrar edilen araştırma raporları her zaman karşılaştırılan grupların ortalamalarını ve kontrol grubunun standart sapmasını içerirse, etki genişliği, tanımlanan formülden hesaplanabilir. Fakat çoğu zaman bu bilgilerin biri veya birkaçı raporda yer almaz. Bu durumda etki genişliği bu bilgi ile tahmin edilemez. Etki genişliği tahmini için pek çok dönüşüm formülü vardır. Aşağıda bu durumlardan birkaç tanesi sunulmaktadır:

1. Serbestlik derecesi verilmiş ve hangi grup ortalamasının daha büyük olduğu belirtilmemişse t değeri:

$$t = (\overline{X}_e - \overline{X}_c) - (\mu_e - \mu_c) / S_{x_{e-c}}^- \quad \text{olur.} \quad 2.3.2.$$

\overline{X}_e =Deney grubu ortalaması

\overline{X}_c =Kontrol grubu ortalaması

μ_e =Deney grubunun popülasyon ortalaması

μ_c =Kontrol grubunun popülasyon ortalaması

$S_{x_{e-c}}^-$ =Ortalamanın standart hatası

Student's t değerleri hesaplanırken araştırmacı genellikle hipoteze $\mu_e = \mu_c$ diyerek başlar. Bu yüzden t değerleri hesaplanırken μ_e ve μ_c , t değerleri üzerinde nicel bir etkide bulunmazlar. t formülü şu şekilde dönüşür :

$$t = (\overline{X}_e - \overline{X}_c) / S_{x_{e-c}}^- \quad 2.3.3.$$

Serbestlik derecesi N-2' ye eşittir ve N iki gruptaki toplam örnek hacmidir.

$$S_{x_{e-c}}^- = (s_e^2/n_e + s_c^2/n_c)^{1/2} \quad 2.3.4.$$

Eşit grup içi varyans ve eşit örnek hacimleri varsayımı ile şunu söyleyebiliriz.

$$S_{x_{e-c}}^- = [(s_c^2/N/2) + (s_c^2/N/2)]^{1/2} \quad 2.3.5.$$

$$S_{x_{e-c}}^- = [(2 s_c^2/N/2)]^{1/2} \quad 2.3.6.$$

$$S_{x_{e-c}}^- = s_c / (4/N)^{1/2} \quad 2.3.7.$$

$$S_{x_{e-c}}^- = 2s_c (1/N)^{1/2} \quad 2.3.8.$$

2.3.8.Eşitliği 2.3.3.Eşitlikte yerine koyarsak ,

$$t = (\overline{X}_e - \overline{X}_c) / 2s_c (1/N)^{1/2} \quad 2.3.9.$$

$$2t / (N)^{1/2} = (\overline{X}_e - \overline{X}_c) / s_c = ES \quad 2.3.10.$$

$$S_{x_e-c}^- = (s_c^2/n_e + s_c^2/n_c)^{1/2} \quad 2.3.11.$$

$$ES = 2t/(N)^{1/2} \quad 2.3.12.$$

bulunur(26).

2. Ortalamalararası farkın önemlilik seviyesi ve iki grubun örnek hacimleri biliniyorsa (26),

Eşit grup içi varyans varsayımı altında 2.3.4. Eşitlik şu şekilde yazılabilir.

$$S_{x_e-c}^- = (s_c^2/n_e + s_c^2/n_c)^{1/2} \quad 2.3.13.$$

$$S_{x_e-c}^- = [s_c^2 (1/n_e + 1/n_c)]^{1/2} \quad 2.3.14.$$

$$S_{x_e-c}^- = s_c (1/n_e + 1/n_c)^{1/2} \quad 2.3.15.$$

2.3.15.Eşitliği 2.3.3.Eşitlikte yerine koyunca ,

$$t = (\bar{X}_e - \bar{X}_c) / s_c (1/n_e + 1/n_c)^{1/2} \quad 2.3.16.$$

$$t (1/n_e + 1/n_c)^{1/2} = (\bar{X}_e - \bar{X}_c) / s_c = ES \quad 2.3.17.$$

$$ES = t (1/n_e + 1/n_c)^{1/2} \quad 2.3.18.$$

bulunur (26).

3.Ortalamalar, Fisher'in F değeri ve iki grubun örnek hacmi verilmişse $\mu_1 = \mu_2 = 0$ test edilirken $F=t^2$ olur.

$$t = (F)^{1/2} \quad 2.3.19$$

2.3.19.Eşitliği 2.3.18.Eşitlikte yerine koyarsak,

$$ES = (F)^{1/2} (1/n_e + 1/n_c)^{1/2} \quad 2.3.20.$$

$$ES = (F (1/n_e + 1/n_c))^{1/2} \quad 2.3.21.$$

4. Ortalamalar, Fisher'in F değeri ve üç grubun da örnek hacmi verilmişse, $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = 0$ test edilirken,

$$F = \left[\frac{\sum (n_j (\bar{X}_j - \bar{X}))^2 / (J-1)}{\sum ((n-1) s_j^2) / (N-3)} \right] = \text{GAKO} / \text{GİKO} \quad 2.3.22.$$

şeklindedir(26). Bu eşitlikte kullanılan ifadeler aşağıdaki şekilde yazılabilir:

- n_j = j.inci grubun örnek hacmi
- s_j^2 = j.inci grubun varyansı
- J = Grup sayısı (Burada 3)
- N = Gruplardaki toplam n
- \bar{X} = Tüm grupların ortalaması
- \bar{X}_j = j.inci grubun ortalaması
- GAKO = Gruplararası kareler ortalaması
- GİKO = Grupiçi kareler ortalaması

Eşit grup içi varyansı varsayımı altında 2.3.22.Eşitliği 2.3.23.Eşitlikteki gibi olur.

$$F = \left[\frac{\sum (n_j (X_j - \bar{X}))^2 / (J-1)}{s_c^2} \right] = \text{GAKO} / s_c^2 \quad 2.3.23.$$

$$s_c^2 = \text{GAKO} / F \quad 2.3.24.$$

$$s_c = (\text{GAKO} / F)^{1/2} \quad 2.3.26.$$

2.3.25.Eşitliği 2.3.1.Eşitlikte yerine koyarsak ,

$$ES = (\bar{X}_e - \bar{X}_c) / (\text{GAKO} / F)^{1/2} \quad 2.3.27.$$

5.Oranlar ve örnek hacimleri verilmişse oranlardan bir z değeri hesaplanabilir. Eğer örnek sayısı çok ise, t değeri z değerine dönüşür.

$$z = P_e - P_c / (pq (1/n_e + 1/n_c)) \quad 2.3.28.$$

Bu z değeri 2.3.3.Eşitlikteki t yerine kullanılabilir. Eğer örnek hacmi küçükse bu yöntem işe yaramaz (26).

2.3.2. d-İstatistiğinin Standart Hatası

Popülasyon etki genişliği istatistiğini δ ile gösterelim. Gözlenen etki genişliği popülasyon etki genişliğinden (δ) örnek hatası (e) kadar sapacaktır. Bu nedenle örnek hatası formülü aşağıdaki şekli alır:

$$d = \delta + e \quad 2.3.29.$$

Büyük örnek hacimleri için, örnek hatası e 'nin ortalama ve varyansı,

$$E(e) = 0 \quad 2.3.30.$$

$$Var(e) = [(4/n)(1 + \delta^2/8)] \quad 2.3.31.$$

şeklindedir. Bu formül toplam örnek hacmi 50 veya daha fazla olduğu zaman geçerlidir(26).

Örnek hatası varyansı için en doğru (kesin) kestirim aşağıdaki şekildedir:

$$Var(e) = [(N-1) / (N-3)] [(4/N) (1 + \delta^2/8)] \quad 2.3.32.$$

Bu formül büyük örnek hacmi formülünden sadece $[(N-1) / (N-3)]$ ile çarpılması bakımından farklılık gösterir. Bu çarpım $N > 50$ için 1'den farklıdır. Fakat 20 veya daha küçük N ' ler için daha büyük farklılıklar gösterir (27).

Çok küçük örnek hacimlerinde d 'nin örnek hatası Hedges ve Olkin (1985) tarafından etraflıca tartışılmıştır. Fakat "d" yerine "g" simgesini kullanmışlardır. Bununla birlikte d 'yi yansız bir kestirici olarak kabul etmişlerdir. Hunter ve Schmidt ise d 'nin yaklaşık olarak en iyi yansız kestiricisini d^* şeklinde göstermişlerdir.

$$d^* = d / a \quad 2.3.33.$$

Burada $a = 1 + 3 / (4N - 12) = 1 + 0.75 / (N - 3)$ düzeltme faktörüdür.

Bu düzeltme d değerinde bir miktar düşüşe neden olur fakat örnek hatasında da azalmaya sebep olur.

$$d^* = \delta + e^* \quad 2.3.34.$$

$$E(e^*) = 0 \quad 2.3.35.$$

$$\text{Var}(e^*) = \text{Var}(e) / a^2 \quad \text{olur.} \quad 2.3.36.$$

Hedges ve Olkin tarafından verilen örnek hatası varyansı yaklaşık olarak aşağıdaki gibidir (27) :

$$\text{Var}(e^*) = [(4/N) (1+\delta^2/8)] \quad 2.3.37$$

Bu yaklaşımda $[(N-1) /N-3)] /a^2 =1$ olduğu varsayılmaktadır(26).

Bu yaklaşım örnek hacminin 20 veya daha fazla olduğu durumlarda bozulmakta ve daha doğru bir yaklaşım aşağıdaki gibi olmaktadır:

$$[(N-1) /N-3)] /a^2 = 1+ 0.25/(N-3) \quad 2.3.38.$$

Bu yan miktarı bireysel çalışmaların kendisinde veya Meta Analizi uygulandıktan sonra sonuçlar üzerinde düzeltilebilir. d-indeksi için Meta Analizi uygulandıktan sonra bu yanın düzeltilmesi;

$$\text{Ort}(\delta) = \text{Ort}(d^*) = \text{Ort}(d) /a \quad 2.3.39.$$

şeklindedir.

$$a = 1+0.75 / (N-3) \quad 2.3.40.$$

$N =$ Çalışmalar arası ortalama örnek hacmidir.

Kitle etki genişliği δ' nın yansız standart sapma kestirimi ise

$$\text{Yansız } SS_{\delta} = SS_{\delta} / a \quad \text{olacaktır.}$$

Kitle etki genişliği δ' nın Güven aralığı

Gözlenen etki genişliği gösterimi olan d- indeksi aşağıdaki parametrelerle yaklaşık olarak normal dağılım göstermektedir (26):

δ : Popülasyon ortalaması olmak üzere,

$$\text{Var}(e) = [(N-1) /N-3)] [(4/N) (1+\delta^2/8)] \quad 2.3.41.$$

Örnek hatası varyansının karekökü d- indeksinin standart hatasıdır ve "S" ile gösterilir.

δ 'nın yaklaşık olarak %95 güven aralığı ;

$$d - 1.96 * S < \delta < d + 1.96 * S \quad 2.3.42.$$

Standart hatanın kesin değerinin elde edilebilmesi için ilk önce δ 'nın bilinmesi gerekir. Ancak gerçek popülasyon etki genişliği d bilinmediği için örnek hatası varyansı δ yerine örnek etki genişliği d'nin gelmesiyle tahmin edilebilir;

$$Var(e) = [(N-1) / N-3] [(4/N) (1+d^2/8)] \quad 2.3.43$$

$$S = [Var (e)]^{1/2} = \text{Standart hata} \quad 2.3.44.$$

Bare Bones Meta Analizi

Bu bölümde çalışmalar arası d değerlerinin Meta Analizi için kullanılacak yöntem, Hunter ve Schmidt tarafından geliştirilmiş olan " Bare Bones Meta Analizi" dir.

Bare Bones Meta Analizi'nde çalışmalarda yapılan hatalardan sadece örnek hatası varyansı için düzeltme yapılarak sonuç alınmaktadır. Meta Analizi'ne dahil edilen her bir çalışmanın etki genişlikleri (d indeksi) örnek hacimleriyle ağırlıklandırılarak elde edilen popülasyon parametreleri ortalama ve varyans tahmin edilir ve daha sonra örnek hatası düzeltilir (27).

Bare Bones Meta Analizi'nde üç ortalama değer hesap edilmektedir;

1. d değerlerinin örnek hacimleriyle ağırlıklandırılmış ortalaması ,

$$Ort (d) = \sum w_i d_i / \sum w_i \quad 2.3.45.$$

2. d değerlerinin örnek hacimleriyle ağırlıklandırılmış varyansı,

$$Var (d) = \sum w_i (d_i - D)^2 / \sum w_i \quad 2.3.46.$$

3. Ortalama örnek hatası varyansı;

$$Var (e) = \sum w_i Var (e_i) / \sum w_i \quad 2.3.47.$$

$$\text{Var}(e_i) = (4/N_i) (1 + \delta_i^2 / 8) \quad 2.3.48.$$

Her bir çalışmanın örnek hatası varyansı ($\text{Var}(e_i)$) bilinmeyen popülasyon etki genişliği (δ_i) bilgisini gerektirmektedir. Bu nedenle (δ_i) yerine birleştirilmiş çalışmaların ortalama etki genişliği ($\text{Ort}(d) = D$) getirilmektedir. Kısaca;

$$\text{Var}(e_i) = (4/N_i) (1 + \delta_i^2 / 8) \text{ yerine,} \quad 2.3.49.$$

$$\text{Var}(e) = (4/N) (1 + D^2 / 8) \text{ formülü gelmektedir.}$$

Burada ;

N : Ortalama örnek hacmidir. Toplam örnek hacmini T ve Meta Analizine alınan çalışma sayısını K ile gösterirsek ;

$$T = \sum N_i \quad 2.3.50.$$

$$N = T / K \quad 2.3.51.$$

olmaktadır.

Örnek hatası varyansı için en doğru (kesin) formül:

$$\text{Var}(e) = [(N-1) / (N-3)] [(4/N) (1 + D^2 / 8)] \quad 2.3.52.$$

olarak bulunur(27).

Popülasyon etki genişliğinin varyansı ($\text{Var}(\delta)$) örnek hatası ile düzeltilmiş gözlenen etki genişlikleri varyansıdır. Gözlenen varyansdan örnek hatası varyansının çıkarılmasıyla aşağıdaki formül elde edilir:

$$\text{Var}(\delta) = \text{Var}(d) - \text{Var}(e) \quad 2.3.53.$$

Popülasyon etki genişliklerinin standart sapması ise;

$$SS(\delta) = (\text{Var}(\delta))^{1/2} \quad 2.3.54.$$

şeklinde elde edilir(27).

Bare Bones Meta Analizi'nde etki genişliklerinin dağılımı Ort(d) ve Var(d) parametreleri ile gösterilirse popülasyon etki genişliği δ aşağıdaki parametreler ile tanımlanır:

$$\text{Ort}(\delta) = \text{Ort}(d) = D \quad 2.3.55.$$

$$\text{Var}(\delta) = \text{Var}(d) - \text{Var}(e) \quad 2.3.56.$$

$$\text{SS}(\delta) = (\text{Var}(\delta))^{1/2} \quad 2.3.57.$$

Çalışmalardan elde edilen etki genişlikleri gerçekten aynı veya birbirlerine çok yakın ise popülasyon etki genişliğinin varyansı sıfır olacaktır. Bu durumda gözlenen varyans ve örnek hatası varyansı eşit olacaktır(27).

Eğer çalışmalar arasında çok küçük bir değişim varsa ve bu değişim ortalamaya göre oldukça geniş ise bu durumda çalışmalarda "Moderator değişken (ler)" olup olmadığına bakılmak zorundadır (27).

2.3.3. Homojenlik Analizi

Homojenlik analizi etki genişliklerinin bir çalışmadan diğerine nasıl değiştiğini göstermekte yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir. "Etki genişliklerindeki varyans beklenen örnek hatasından önemli derecede farklı mıdır?" sorusuna yanıt vermeye çalışır. Eğer yanıt "Hayır" ise bazı araştırmacılar analize burada son verilmesini önermektedir. Eğer yanıt "Evet" ise etki genişliğindeki varyans beklenen değişimden çok büyüktür. Bu durumda araştırmacı potansiyel değişim kaynaklarını (moderator değişkenleri) araştırmak zorundadır (24).

Homojenlik analizine bir yaklaşım Rosenthal ve Rubin (1982) ve Hedges (1982) tarafından açıklanmıştır. Daha sonra d-indekslerinin homojenliğini test etmek için Hedges ve Olkin (1985) tarafından formüller geliştirilmiştir;

$$Q_t = \sum_{i=1}^N w_i d_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^N w_i d_i)^2}{\sum_{i=1}^N w_i} \quad 2.3.58.$$

Q_t istatistiği (N-1) serbestlik derecesiyle χ^2 dağılımına sahiptir.

Burada;

N =Çalışma sayısı

w_i =Her bir d- indeksi kestirimiyle ilişkili varyansın tersidir.

$$w_i = 2(n_{i1} + n_{i2}) n_{i1} n_{i2} / 2 (n_{i1} + n_{i2})^2 + n_{i1} n_{i2} d_i^2 \quad 2.3.59.$$

n_{i1} ve n_{i2} : Her bir gruptaki örnek hacmi

d_i^2 : i. çalışmanın d indeksi

$$d_i = \sum d_j w_j / S w_j$$

Elde edilen Q_t değeri χ^2 tablo değerinden büyük ise "Etki genişliklerindeki değişim yalnızca örnek hatasından kaynaklanır " şeklinde kurulan hipotez reddedilir (24).

Etki genişliklerinde meydana gelen değişimi yöntemsel olarak açıklamanın üç yolu vardır:

1. İlk önce Q_t istatistiği hesaplanır, böylece tüm çalışmalardan elde edilen etki genişliklerinin homojen olup olmadığı test edilir.

2. Q istatistiği gruplanan her bir faktör (alt grup) için ayrı ayrı hesaplanır ve Q_w adını alır (Örneğin çalışmalar daha önce belirlenen A ve B gibi iki alt gruba ayrılmış ise A grubuna ve B grubuna giren çalışmalar için ayrı ayrı Q_{WA} ve Q_{WB} hesaplanır ve elde edilen iki değer toplanarak Q_w istatistiği elde edilir).

3. Q_t toplam istatistik değerinden Q_w istatistiğinin çıkarılmasıyla Q_B istatistiği elde edilir,

$$Q_B = Q_t - Q_w$$

Q_B istatistiği her bir grubun ortalama etki genişlikleri arasında bir değişim olup olmadığını test etmek için kullanılır. (Grup sayısı-1) serbestlik derecesiyle χ^2 dağılımı gösterir.

Eğer ortalama d indeksleri homojen ise, o zaman gruplanan faktör hatasının dışında etki genişliği değişimi açıklanamaz. Eğer Q_B istatistiği kritik değeri aşıyorsa, ($Q_B > \chi^2 (k-1) ; \alpha$) gruplanan faktör etki genişliklerinde değişim üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (24).

2.4. Meta Analizi'nde Birleştirme Yöntemleri

2.4.1. Cochran Testi

İstatistik açıdan önemli olup olmamasına bakmadan her çalışmadan elde edilmiş sonuçların yönünü (karşılaştırılan gruplardan hangisinin daha büyük/küçük olduğu) değerlendirir ve hangi yöndeki sonuçların daha fazla olduğunu iki yöndeki sonuçların eşit olduğu varsayımına göre test eder. Bu yöntem her çalışmadaki toplam bilginin ancak küçük bir kısmını kullandığından gerçek farkları saptama gücü düşük olabilir. Bununla birlikte çalışmalarda sadece sonuçlara ilişkin bilgi varsa yararlıdır (23).

Birçok bağımsız çalışmadaki tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların oranları arasındaki farkları kullanır ve bir ağırlıklı ortalama fark oluşturur. Bu farkın kendi standart hatasına bölünmesi test sonucunu oluşturur. Deney ve kontrol grupları arasında küçük de olsa dizgesel oran farklarını saptayabilmek için en uygun ağırlıklar kullanılır (23).

2.4.2. Woolf Testi

Katmanlı çözümlemedeki genelleme için kullanılmaktadır. Ancak ortak istatistik sonucu oluşturmada göreceli risklerin ortalamasına dayalı ortalama ağırlık kullanır. Büyük örnek hacimlerinde Cochran ve Mantel Haenszel Yöntemleri ile aynı sonucu verir (23).

2.4.3. Fisher Yöntemi

Fisher yöntemi sonuçların istatistik anlamlılıklarının bir özetini p değerlerini birleştirerek sağlar ve kontrol grubuyla deney grubu arasında fark olup olmadığını değerlendirir. Sonuç test değeri her çalışmanın p değerlerinin doğal logaritmalarının iki ile çarpımının toplamına eşittir ve çalışma sayısının iki katına sahip serbestlik derecesine uyan bir χ^2 dağılımı gösterir. Ayrı çalışmalardaki p değerlerinin alternatif hipotez test sonuçlarının paralel olmasına dikkat edilmelidir (23).

$$\chi^2 = -2 \log_e p \quad \text{veya} \quad \chi^2 = -2 (2.3026) \log_{10} p \quad 2.4.1.$$

2.4.4. Stouffer Yöntemi

Stouffer Yöntemi p değerlerini birleştirmek için her çalışmadan elde edilen p değerlerine uygun standart normal dağılımı ekleyerek elde edilen sonucu çalışma sayısının kareköküne bölerek sonuç elde etmektedir. Bu istatistik yöntem normal dağılıma uyar ve ortak p değeri saptanabilir. Her çalışmadaki p değerleri karşılığı z tablosundan bulunarak değerlendirilir.

$$z = \Sigma z / k^{1/2} \quad 2.4.2.$$

2.4.5. Ağırlıklı ortalamalar Yöntemi

Çok sayıda çalışmanın denek sayısı, ortalama ve standart sapma bilgilerinden yola çıkarak bunların birleştirilmesiyle oluşacak olan büyük dizinin değerlerinin hesaplanması yöntemidir (23).

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^k (X_i \times n_i)}{N} \quad 2.4.3.$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k ((n_i - 1) \times SD_i^2 + (n_i \times \bar{X}_i^2)) - N \bar{X}^2}{N - 1}} \quad 2.4.4.$$

SD_i = i. dizi standart sapması

\bar{X}_i = i. dizi aritmetik ortalaması

n_i = i. dizi denek sayısı

$N = n_1 + n_2 + \dots + n_k$

2.4.6. Ağırlıklı nicel birleştirme yöntemi

Meta Analizi'nde çok sık karşılaşılan bir durum olan, birleştirilen çalışmaların tam olarak benzeş olmadığı durumlarda çalışmalar sanki birer özel katmanmış gibi kabul edilerek nicel veriler birleştirilip değerlendirme yapılabilir (23).

$$SD_0 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k ((n_{Ai} - 1) \times SD_{Ai}^2 + (n_{Bi} - 1) \times SD_{Bi}^2)}{\sum_{i=1}^k (n_{Ai} + n_{Bi} - 2)}} \quad 2.4.5.$$

$$t = \frac{\sum_{i=1}^k ((n_{Ai} \times n_{Bi}) / (n_{Ai} + n_{Bi})) \times (\bar{X}_{Ai} - \bar{X}_{Bi})}{\sqrt{\sum_{i=1}^k (n_{Ai} \times n_{Bi}) / (n_{Ai} + n_{Bi}) \times SD_0}} \quad 2.4.6.$$

Elde edilen t değeri (n_1+n_2-2) serbestlik derecesinin önemlilik sınırlarına göre değerlendirilir. Bu sonuçla ikincil etkenler, ana gruplara etkisi denetlenerek ortaya konabilir.

2.4.7. Başarı oranlarının kıyaslanması ile etki genişliği tahmini

Bir tedavideki başarı oranı P_e ve başarısızlık P_c ile gösterilirse etki genişliği şu formülle hesaplanabilir (23) :

$$ES = (P_e - P_c) / \sqrt{P_c(1 - P_c)} \quad 2.4.7.$$

2.4.8. Mantel -Haenszel Yöntemi

Özellikle dört gözlü tablolar halinde özetlenebilen çalışmalar için uygundur. Katmanlı çözümlemede genel sonucu saptamak için kullanılır. Özel ağırlık katsayıları kullanılan bu yöntemde deney ve kontrol gruplarındaki olgu sayılarından cevap veren ve vermeyenlerin bilinmesi gerekir (20).

Aşağıda verilen dört gözlü tablo çerçevesinde Mantel- Haenszel formülleri şöyledir:

Tablo 3.1. Mantel-Haenszel dört gözlü tablo simgeleri

	+	-	Toplam
H	a_i	b_i	NH
S	c_i	d_i	NS
Toplam	N_v	N_y	N

$$\chi^2_{MH} = \frac{(\sum_{i=1}^k (a_i d_i - b_i c_i) / N_i)^2}{\sum_{i=1}^k ((N_{vi} N_{yi} NS_i NH_i) / N_i^2 (N_i - 1))} \quad i=1, \dots, k \quad k=\text{katman} \quad 2.4.8.$$

Mantel -Haenszel khi-kare değeri Tablo 3.1.' deki verilere göre bulunarak k-1 serbestlik derecesinde değerlendirilir.

Zelen'in Katmanlararası Eşdüzenlilik Testi:

Katmanlararası eşdüzenlilik denetimini gerçekleştirmek için Zelen'in uygunluk testini kullanacağız (20):

$$(Zelen) \chi^2_z = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i d_i - b_i c_i)^2 N}{N_y N_v N_h N_s} - \chi^2_{MH} \quad 2.4.9.$$

χ^2_{MH} =Katmanlardan elde edilen sonuç Mantel -Haenszel χ^2 değeri.

Elde edilen χ^2 değeri k-1 serbestlik derecesine göre ki-kare tablosundan denetlenir. Elde edilen sonuç önemli bulunmamışsa, görel riskler arasında uyum yoktur. Yani çalışmalar sonuçları açısından homojendir 20).

2.5.Meta Analizi'nin Olumlu ve Olumsuz Yönleri

Meta Analizi hem yaygın bir kullanıma sahip olduğundan, hem de etkili bir yöntem olduğundan tercih edilmektedir fakat yapılan son çalışmalar Meta Analizinin olumlu yönlerinin dışında birtakım olumsuz yönlerinin de olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bunlar sırasıyla aşağıda verilmiştir:

A)Meta Analizi'nin Olumlu Yönleri

- 1-Değerlendirme aracı olarak dikkati denemelere odaklar.
- 2-Denemelerin tıbbi uygulamalara olan etkisini artırır.
- 3-Denemelerin tasarım ve raporlanmasının geliştirilmesine yardımcı olur.

B)Meta Analizi'nin Olumsuz Yönleri

- 1-Araştırmacılar bilerek veya bilmeyerek farklı denemeleri karıştırıp daha sonra farkları önemsemeyebilirler.
- 2-Araştırmacı ve Meta analizci arasında gerginlik meydana gelebilir.

3.MATERYAL VE YÖNTEM:

Gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmekle birlikte bütün ülkeleri ilgilendiren en önemli sağlık sorunlarından biri de demir eksikliği anemisidir. Biz bu çalışmamızda gebe kadınlarda anemi görülmesi ve bunun sebepleri üzerinde durduk. Dünya Sağlık Örgütü araştırmalarına göre gelişmekte olan ülkelerdeki gebe kadınların %59'u anemiktir. Ülkemizin değişik yörelerinde yapılmış araştırmalar , gebe kadınlarımızın %64-74 'ünün anemik olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın amacı, bu konuda yapılmış yayınları derlemek ve Meta Analizi'ne tabi tutmaktır.

Bu amaçla bu konuda yapılmış çalışmalar taranmış ve daha önceden belirlediğimiz kriterlere uygun 13 çalışmaya Meta Analizi uygulanmıştır. Çalışmaların taranması ; kütüphaneler, index medicus, internet, MEDLINE yolu ile gerçekleştirilmiştir. Bu taramalarda, anemia, iron defficiency, pregnancy, birth weight, haemoglobin levels anahtar kelimeleri kullanılmıştır.

Çalışmaların Meta Analizi'ne dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 1.Çalışmaların deneme ve kontrol grupları arasında gerçekleştirilmesi,
- 2.Çalışmaların 1. ve 2. trimesterlerde uygulanmış olması,
- 3.Çalışmaların istatistiki sonuçlarının verilmiş olması.

Elde edilen çalışmalar titizlikle incelenmiş ve her yönüne uygun veriler belirlenmiş, daha sonra istatistiksel analiz yapılmıştır. Meta Analizi'ne alınan çalışmaların özellikleri Tablo 3.1.de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Meta Analizi'ne alınan çalışmaların özellikleri

Literatür no.	Araştırmacı	Yıl	Yeri	Örnek sayısı
29	Murphy ve ark.	1986	Cardiff,ABD	54382
31	Atilla B.ve ark.	1984	Ankara,Türkiye	100
30	Chanarn I.ve ark.	1971	Londra,İngiltere	100
32	Francisco M.ve ark.	1988	Şili	139
6	Açkurt F.ve ark.	1993	İstanbul,Türkiye	4709
33	Muhherjee M.ve ark.	1984	Boston,ABD	450
34	Oruç O.ve ark.	1996	Adana,Türkiye	200
35	Munoz L.ve ark.	1988	Costa Rica	48
7	Toksöz P.ve ark.	1990	Diyarbakır,Türkiye	347
36	Swan S.ve ark	1994	Varanasi,Hindistan	484
37	Milman N.ve ark.	1994	Kopenhag,Danimarka	120
38	Agorwal K.ve ark.	1991	Varanasi,Hindistan	418
39	Sun J.D. ve ark.	1990	Şangay,Çin	143

Tablo 3.1.'de toplanan 13 çalışma veri niteliklerine göre kendi aralarında gruplandırılarak aşağıdaki yöntemlerle Meta Analizi uygulanmıştır:

3.1.Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi

Çok sayıda çalışmanın denek sayısı, ortalama ve standart sapma bilgilerinden yola çıkılarak bunların birleştirilmesiyle oluşacak olan büyük dizinin değerlerinin hesaplanması yöntemidir 23) .

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^k (X_i \times n_i) / N \quad 3.1.1.$$

$$SD = \sqrt{\sum_{i=1}^k ((n_i - 1) \times SD_i^2 + (n_i \times \bar{X}_i^2)) - N \bar{X}^2} / N - 1 \quad 3.1.2.$$

Sd_i = i. dizi standart sapması

\bar{X}_i = i. dizi aritmetik ortalaması

n_i = i. dizi denek sayısı

N = $n_1 + n_2 + \dots + n_k$

3.2. Fisher Yöntemi

Fisher Yöntemi sonuçların istatistik anlamlılıklarının bir özetini p değerlerini birleştirerek sağlar ve kontrol grubuyla deney grubu arasında fark olup olmadığını değerlendirir. Sonuç test değeri her çalışmanın p değerlerinin doğal logaritmalarının iki ile çarpımının toplamına eşittir ve çalışma sayısının iki katına sahip serbestlik derecesine uyan bir χ^2 dağılımı gösterir. Aynı çalışmalarda p değerlerinin paralel alternatif hipotez test sonuçları olmasına dikkat edilmelidir (23).

$$\chi^2 = -2 \log_e p \quad \text{veya} \quad \chi^2 = -2 (2.3026) \log_{10} p \quad 3.2.1.$$

3.3. Mantel Haenszel Yöntemi

Özellikle 4 gözlü tablolar halinde özetlenebilen çalışmalar için uygundur. Katmanlı çözümlenmede genel sonucu saptamak için kullanılır. Özel ağırlık katsayıları kullanan bu yöntemde deney ve kontrol gruplarındaki olgu sayılarından cevap veren ve vermeyenlerin bilinmesi lazımdır (20).

Aşağıda verilen 4 gözlü tablo çerçevesinde Mantel- Haenszel formülleri şöyledir:

Tablo 3.3.1. Mantel-Haenszel dört gözlü tablo simgeleri

	+	-	Toplam
H	a_i	b_i	NH_i
S	c_i	d_i	NS_i
Toplam	N_v	N_y	N

$$\chi^2_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k (a_i d_i - b_i c_i) / N_i}{\sum_{i=1}^k ((N_{vi} N_{yi} NS_i NH_i) / N_i^2 (N_i - 1))} \quad i=1, \dots, k \quad k=\text{katman} \quad 3.3.1.$$

Mantel -Haenszel khi-kare değeri Tablo 3.3.1.' deki verilere göre bulunarak k-1 serbestlik derecesinde değerlendirilir.

Zelen'in Katmanlararası Eşdüzenlilik Testi

Katmanlararası eşdüzenlilik denetimini gerçekleştirmek için Zelen'in uygunluk testini kullanacağız (20):

$$(Zelen) \chi^2_z = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i d_i - b_i c_i)^2 N}{N_y N_v N_h N_s} - \chi^2_{MH} \quad 3.3.2.$$

χ^2_{MH} =Katmanlardan elde edilen sonuç Mantel -Haenszel χ^2 değeri.

Elde edilen χ^2 değeri k-1 serbestlik derecesine göre ki-kare tablosundan denetlenir. Elde edilen sonuç önemli bulunmamışsa, görel riskler arasında uyum yoktur. Yani çalışmalar sonuçları açısından homojendir (20).

3.4. Başarı oranlarının kıyaslanması ile etki genişliği tahmini

Bir tedavideki başarı oranı P_e ile başarısızlık P_c ile gösterilirse etki genişliği şu formülle hesaplanabilir (23) :

$$ES = (P_e - P_c) / \sqrt{P_c(1 - P_c)} \quad 3.4.1.$$

Topladığımız çalışmalarda Dünya Sağlık Örgütü'nün gebe kadınlar için kabul ettiği 11.0 gr/dl hemoglobin değerini düşük olarak , 2500 gramın altında doğumları düşük doğum ağırlığına ölçüt olarak aldık. Günde en az 30 mg. demir alımını demir yönünden yeterli beslenme olarak kabul ettik (22,23).

4.BULGULAR:

4.1.Yayınlara Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi ile Meta Analizi

Demir yönünden iyi beslenen gebe kadınlar ile demir yönünden iyi beslenemeyen gebe kadınların hemoglobin düzeyleri ortalaması arasında bir fark olup olmadığı ağırlıklı ortalamalar yöntemi ile test edilmiştir. 31, 30 ve 35 no'lu literatürlerin ortalamaları, standart sapmaları ve ağırlıklı ortalamaları Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1.Gebe kadınlarda demir tüketimine göre hemoglobin düzeyi sonuçları

Literatür no	Demir yönünden iyi beslenenlerin hemoglobin düzeyleri ortalaması		n	Demir yönünden iyi beslenemeyenlerin hemoglobin düzeyleri ortalaması		n
	\bar{X}	$\pm S$		\bar{X}	$\pm S$	
31	12.6	0.68	68	11.9	0.12	71
30	12.1	0.16	50	10.0	0.38	50
35	13.4	0.12	26	10.0	0.21	22
A.O.	12.5	0.95	144	10.9	1.49	143

Tablo 4.1.'deki ağırlıklı ortalamalar Student's t testi ile karşılaştırıldığında önemli bir fark olduğu bulunmuştur ($t=10.83$, $p<0.0001$).

Hemoglobin düzeyleri düşük ve normal olan gebe kadınların doğum ağırlığı ortalamaları arasında bir fark olup olmadığı yine ağırlıklı ortalamalar yöntemi ile karşılaştırılmış ve 29, 31, 35 ve 38 no'lu iteratürlerin ortalama, standart sapma ve ağırlıklı ortalamaları Tablo 4.1.2. 'de sunulmuştur.

Tablo 4.1.2. Gebe kadınlarda hemoglobin düzeyine göre düşük doğum ağırlığı sonuçları

Literatür no	Hemoglobin düzeyi düşük olan kadınlarda doğum ağırlığı		n	Hemoglobin değeri normal olanlar gebe kadınlarda doğum ağırlıkları		n
	\bar{X}	$\pm S$		\bar{X}	$\pm S$	
31	3105	495	71	3178	483	68
35	3189	300	22	3310	343	26
29	3012	126	144	3116	526	216
38	2590	340	123	2880	410	137
A.O.	2896	394	360	3063	501	447

Tablo 4.1.2.'deki ağırlıklı ortalamalar Student's t testi ile karşılaştırıldığında, önemli bir fark bulunmuştur ($t=5.300$, $p<0.001$).

4.2.Fisher Yöntemi

Deneme ve kontrol grupları hemoglobin düzeyleri düşük ve normal olan gebe kadınlardan oluşan çalışmalardaki düşük doğum ağırlığının karşılaştırılması sonucu bulunan p değerleri Tablo 4.2.1.'de derlenmiş, p değerleri $\chi^2 = -2 \log_e p$ formülü ile ayrı ayrı χ^2 değerlerine dönüştürülmüş ve toplam bir χ^2 değeri elde edilmiştir.

Tablo 4.2.1. Gebe kadınlarda hemoglobin düzeyi ile düşük doğum ağırlığı karşılaştırmasına ilişkin p değerleri

Literatür no	p	$\chi^2 = -2 \log_e p$
33	0.0006	14.83
6	0.62	5.56
31	0.326	6.84
32	0.0001	18.42
36	0.002	7.82
Toplam χ^2		53.47

Tablo 4.2.1.'deki p değerleri analiz edilmiş ve sonuçta bulunan χ^2 değeri çalışma sayısının iki katı: $5 \times 2 = 10$ serbestlik derecesine göre karşılaştırılmış, önemli bir fark bulunmuştur ($\chi^2 = 53.47$, $p < 0.001$).

4.3. Başarı oranlarının kıyaslanması ile etki genişliği tahmini

Hemoglobin değerleri düşük ve normal olan gebe kadınlarda düşük doğum ağırlığı oranları arasında bir fark olup olmadığı, başarı oranlarının kıyaslanması ve etki genişliğinin tahmini yöntemi ile saptanmıştır. Hemoglobin değerlerinin ölçümüne göre düşük doğum ağırlığı oranları Tablo 4.3.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.3.1. Gebe kadınlarda hemoglobin düzeyine göre düşük doğum ağırlığı görülme oranları

Literatür no	Hemoglobin düzeyleri düşük olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı oranı	% P_e	Hemoglobin düzeyleri normal olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı oranı	% P_c	d
29	52/660	0.080	423/6051	0.07	0.22
31	3/18	0.016	3/800	0.03	0.28
32	62/597	0.103	303/4105	0.025	0.58
38	46/123	0.373	27/137	0.197	0.45
39	2/63	0.031	2/80	0.025	0.15
ΣN	1461		11173		0.336

$$d=0.336$$
$$Var(e)=0.0003$$
$$S_{\bar{x}}=0.0173$$

Tablo 4.3.1.'deki P_e değerleri hemoglobin düzeyleri düşük olan gebe kadınlardaki düşük doğum ağırlığı oranı olarak, P_c hemoglobin düzeyi normal olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı oranı olarak alınmıştır.

$$ES = (P_e - P_c) / \sqrt{P_c(1 - P_c)}$$

formülü kullanılarak toplam d değeri elde edilmiştir. Bulunan d=0.336 değeri Cohen'in etki genişliği sınıflamasına göre küçük bir etki genişliğidir. Yani önemli bir fark bulunamamıştır.

4.4. Mantel-Haenszel Yöntemi

Demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen gebe kadınlarda düşük doğum ağırlığı görülme sıklığı Mantel-Haenszel yöntemi ile değerlendirilmiş , bulgular Tablo 4.4.1. Tablo 4.4.2. ve Tablo 4.4.3. de verilmiştir. Her tablo için birer χ^2 değeri bulunmuş ve bu tablolar tek bir tablo halinde birleştirilerek Tablo 4.4.4.'e Mantel Haenszel Testi uygulanarak ortak bir χ^2 değeri elde edilmiştir.

Tablo 4.4.1. Literatür no:38 'deki demir tüketimi ile düşük doğum ağırlığı görülmesine ilişkin sonuçlar

	Düşük doğum ağırlığı var	Düşük doğum ağırlığı yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	27	110	137
Demir yönünden iyi beslenmeyen	46	77	123
Toplam	73	187	260

$$\chi^2 = 10.04, \text{ s.d.}=1, \text{ p}<0.01$$

Tablo 4.4.1. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 4.4.2. Literatür no:39 'daki demir tüketimi ile düşük doğum ağırlığı görülmesine ilişkin sonuçlar

	Düşük doğum ağırlığı var	Düşük doğum ağırlığı yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	1	79	80
Demir yönünden iyi beslenmeyen	2	61	63
Toplam	3	140	143

$$\chi^2 = 0.043, \text{ s.d.}=1, \text{ p}>0.05$$

Tablo 4.4.2. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.4.3. Literatür no:31 'deki demir tüketimi ile düşük doğum ağırlığı görülmesine ilişkin sonuçlar

	Düşük doğum ağırlığı var	Düşük doğum ağırlığı yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	1	67	68
Demir yönünden iyi beslenmeyen	14	57	71
Toplam	15	124	139

$$\chi^2 = 10.19, s.d.=1, p < 0.01$$

Tablo 4.4.3. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olduğu bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo 4.4.4. Demir tüketimi ile düşük doğum ağırlığı görülmesine ilişkin toplam sonuçlar

	Düşük doğum ağırlığı var	Düşük doğum ağırlığı yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	29	256	285
Demir yönünden iyi beslenmeyen	262	195	257
Toplam	91	451	542

$$\chi^2_{MH} = 8.11, s.d.=2, p < 0.01$$

$$\chi^2_Z = 5.72, s.d.=2, p > 0.05$$

Tablo 4.4.4.'teki sonuçlara Mantel Haenszel yöntemi uygulandıktan sonra katmanlar arası eşdüzenlilik denetimini sağlamak için Zelen'in testi uygulanmış ve χ^2_Z değeri bulunmuştur. Buna göre, önemli bir fark vardır ($p < 0.01$) ve sonuçlar homojendir.

Demir yönünden iyi beslenen ve beslenemeyen gebe kadınlarda anemi görülme sıklığı Mantel-Haenszel yöntemi ile değerlendirilmiş ve bulgular Tablo 4.4.5.

Tablo 4.4.6. ve Tablo 4.4.7. de verilmiştir. Her tablo için birer χ^2 değeri bulunmuş, bu tablolar tek bir tablo halinde Tablo 4.4.8.'de Mantel-Haenszel yöntemi ile birleştirilerek ortak bir χ^2 değerine ulaşılmıştır.

Tablo 4.4.5. Literatür no:37'deki gebelerde demir tüketimi ile anemi görülme sıklığına ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	2	61	63
Demir yönünden iyi beslenmeyen	9	48	57
Toplam	113	109	120

$$\chi^2 = 4,30, \text{ s.d.}=1, p < 0.05$$

Tablo 4.4.5. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.4.6. Literatür no:39'daki gebelerde demir tüketimi ile anemi görülme sıklığına ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	31	49	80
Demir yönünden iyi beslenmeyen	34	29	63
Toplam	65	78	143

$$\chi^2 = 3,29, \text{ s.d.}=1, p > 0.05$$

Tablo 4.4.6. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 4.4.7. Literatür no:31'deki gebelerde demir tüketimi ile anemi görülme sıklığına ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	8	60	68
Demir yönünden iyi beslenmeyen	18	53	71
Toplam	26	113	139

$$\chi^2 = 4.21, \text{ s.d.}=1, p < 0.05$$

Tablo 4.4.7. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.4.8. Gebelerde demir tüketimi ile anemi görülme sıklığına ilişkin sonuçların toplamı

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Demir yönünden iyi beslenen	41	170	211
Demir yönünden iyi beslenmeyen	61	130	191
Toplam	102	300	402

$$\chi^2_{MH} = 16.53, \text{ s.d.}=2, p < 0.001$$

$$\chi^2_Z = 4.53, \text{ s.d.}=2, p > 0.05$$

Tablo 4.4.8.'deki sonuçlara Mantel Haenszel yöntemi uygulandıktan sonra katmanlar arası eşdüzenlilik denetimini sağlamak için Zelen'in testi uygulanmış ve χ^2_Z değeri bulunmuştur. Buna göre, önemli bir fark vardır ($p < 0.001$) ve sonuçlar homojendir.

Gebe kadınların yaş durumlarına göre anemi görülme sıklığı Mantel-Haenszel yöntemi ile değerlendirilmiş , bulgular Tablo 4.4.9. ve Tablo 4.4.10.'da verilmiştir. Her tablo için birer χ^2 değeri bulunmuş, bu tablolar tek bir tablo halinde Tablo 4.4.11.'de Mantel-Haenszel yöntemi ile birleştirilerek ortak bir χ^2 değerine ulaşılmıştır.

Tablo 4.4.9. Literatür no:34'deki gebelerin yaşları ile anemi görülmesine ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Yaş<25	32	27	59
Yaş≥25	51	50	101
Toplam	83	127	160

$$\chi^2 = 0.209, \text{ s.d.}=1, \text{ p}>0.05$$

Tablo 4.4.9. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.4.10. Literatür no:7'deki gebelerin yaşları ile anemi görülmesine ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Yaş<25	138	21	159
Yaş≥25	167	21	188
Toplam	305	42	347

$$\chi^2 = 0.336, \text{ s.d.}=1, \text{ p}>0.05$$

Tablo 4.4.10. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.4.11. Gebelerin yaşları ile anemi görülmesine ilişkin sonuçların toplam tablosu

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Yaş<25	170	49	119
Yaş≥25	218	71	289
Toplam	388	120	408

$$\chi^2_{MH}=0.0146, \text{ s.d.}=1, p>0.05$$

$$\chi^2_Z=0.476, \text{ s.d.}=1, p>0.05$$

Tablo 4.4.11.'deki sonuçlara Mantel Haenszel yöntemi uygulandıktan sonra katmanlar arası eşdüzenlilik denetimini sağlamak için Zelen'in testi uygulanmış ve χ^2_Z değeri bulunmuştur. Buna göre, önemli bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) fakat sonuçlar homojendir.

Gebelik sayısına göre anemi görülme sıklığı Mantel-Haenszel yöntemi ile değerlendirilmiş , bulgular Tablo 4.4.12. Tablo 4.4.13.' de verilmiştir. Her tablo için birer χ^2 değeri bulunmuş, bu tablolar tek bir tablo halinde Tablo 4.4.14.'te Mantel-Haenszel yöntemi ile birleştirilerek ortak bir χ^2 değerine ulaşılmıştır.

Tablo 4.4.12. Literatür no:34' deki gebe kadınlarda gebelik sayısı ile anemi görülmesine ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Gebelik sayısı<3	38	51	89
Gebelik sayısı≥3	45	26	71
Toplam	83	127	160

$$\chi^2 =6.76, \text{ s.d.}=1, p<0.01$$

Tablo 4.4.12. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 4.4.13. Literatür no:7' deki gebe kadınlarda gebelik sayısı ile anemi görülmesine ilişkin sonuçlar

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Gebelik sayısı<3	99	11	110
Gebelik sayısı≥3	206	31	237
Toplam	305	42	349

$$\chi^2 = 0.670, \text{ s.d.}=1, \text{ p}>0.05$$

Tablo 4.4.13. incelendiğinde elde edilen Khi-kare değerinin önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.4.14. Gebe kadınlarda gebelik sayısı ile anemi görülmesine ilişkin sonuçların toplam tablosu

	Anemi var	Anemi yok	Toplam
Gebelik sayısı<3	182	59	241
Gebelik sayısı≥3	251	157	408
Toplam	433	216	649

$$\chi^2_{MH} = 1.41, \text{ s.d.}=1, \text{ p}>0.05$$

$$\chi^2_Z = 3.36, \text{ s.d.}=1, \text{ p}>0.05$$

Tablo 4.4.14.'teki sonuçlara Mantel Haenszel yöntemi uygulandıktan sonra katmanlar arası eşdüzenlilik denetimini sağlamak için Zelen'in testi uygulanmış ve χ^2_Z değeri bulunmuştur. Buna göre, önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) ancak sonuçlar homojendir.

5.TARTIŞMA

Gebelerde anemi görölme sıklığı ve günlük demir tüketimi ile arasındaki ilişkilere ait çalışmaların sonuçlarının Meta Analizi ile derlenmesi sonucunda bazı çalışmaların sonuçlarının Meta Analizi sonuçları ile paralel, bazılarının ise çelişkili olduğu görölmüştür. Bu farklılıklar grupların bireysel özellikleri, araştıracının olanakları ve düşünceleri nedeniyle ortaya çıkmıştır. Meta analitik yaklaşım ile bu farklılıklar çok daha büyük bir havuz içinde birleştirilerek daha gerçekçi gruplar oluşturulmaktadır. Aynı zamanda, çelişkili veya belirsiz sonuçlarla karşılaşıldığında Meta Analizi ile tek bir sonuç veya yoruma dönüştürülebilmektedir.

Demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen gebe kadınların hemoglobin değerleri arasında bir fark olup olmadığının araştırıldığı üç çalışmaya Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi uygulanmış, her çalışmadaki ortalama ve standart sapmalardan yola çıkılarak bulunan ağırlıklı ortalamalara Student's t testi uygulanmıştır. Buna göre, demir yönünden iyi beslenen gebe kadınların hemoglobin değerlerinin ortalama ve standart sapmasının (12.5 ± 0.95) , demir yönünden iyi beslenmeyen gebe kadınların hemoglobin değerinden (10.9 ± 1.49) önemli derecede farklı olduğu bulunmuştur $(t=10.83, p<0.0001)$. Bu sonuç bütün araştıracıların bulgularından elde edilen bir sonuçtur. Bulduğumuz sonuca göre, gebe kadınlarda demir tüketimi arttıkça hemoglobin düzeyi artmaktadır. Değerlendirmeye aldığımız üç çalışmadan Atilla B. ve ark., Chanarin I. ve ark. ve Oruç O. ve ark.'nın bulduğu sonuçların üçü de bulunan sonuçlara paraleldir.

Hemoglobin düzeyi düşük ve normal olan gebe kadınlarda görülen doğum ağırlıkları yine ağırlıklı ortalamalar yöntemi ile birleştirilmiş, sonuçta hemoglobin değeri düşük olan gebe kadınların bebek doğum ağırlıkları ortalama ve standart sapmasının (2896 ± 394) , hemoglobin değeri normal olanlara göre (3063 ± 501) ileri derecede önemli bir fark gösterdiği belirlenmiştir $(t=5.300, p<0.001)$.Sonuç olarak, hemoglobin düzeyi yüksek olan gebe kadınlarda düşük doğum ağırlığı görölme oranının daha az olduğunu söyleyebiliriz. Bulunan sonuçlar, Murphy J.F. ve ark. ve Agarwal K.N. ve ark. 'nın sonuçları ile paralel, Atilla B. ve ark. ve Munoz L. ve ark. 'nın sonuçları ile çelişkilidir.

Hemoglobin düzeyi düşük ve normal olan gebe kadınlarda görülen doğum ağırlıklarına Fisher Yöntemi uygulanarak, çalışmalarda verilen p değerleri özel bir formülle χ^2 değerlerine dönüştürülmüştür. Daha sonra ortak bir χ^2 değeri elde edilerek eldeki çalışma sayısının iki katı serbestlik derecesinde önemlilik seviyesi ölçülmüştür. Gebe kadınların hemoglobin düzeylerinin düşük doğum ağırlığı üzerine etkisi kıyaslandığında, $\chi^2=53.47$ bulunmuş ve bu değer $5 \times 2 = 10$ serbestlik derecesinde önemli olarak yorumlanmıştır. Sonuç olarak, hemoglobin düzeyi yüksek olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı daha az görülmektedir. Bulunan sonuçlar değerlendirmeye aldığımız çalışmalardan Mukherjee M. ve ark., Mardones F. ve ark. ve Swain S. ve ark.'nın buldukları sonuçlar ile paralel, Açkurt F.ve ark. ve Atilla B. ve ark.'nın sonuçları ile çelişkilidir.

Hemoglobin değerleri düşük ve normal olan gebe kadınlarda düşük doğum ağırlığı görülmesi oranlarını ortak bir sonuçta birleştirmek için Başarı Oranlarının Kıyaslanması Yöntemi uygulandı. Bu yöntem, tıpta pek çok araştırmada rastlanan deney / kontrol düzeni , başka bir deyişle özel bir etki uygulanmış bir gruptan elde edilen sonuçların , bu etkinin bulunmadığı gruba göre durumunu araştıran bir "Meta Analizi" yöntemi olan "etki genişliği" değerlendirmesini gerçekleştirebilmek amacı ile uygulandı. Başarı Oranlarının Kıyaslanması ile etki genişliği tahmini yöntemiyle her bir çalışma için d değerleri hesaplandı ve toplam etki genişliği $d=0.336$ bulunarak Tablo 4.3.1.'de sunuldu. Bu da Cohen'in etki genişliği sınıflamasına göre küçük bir etki genişliğidir. Yani, bu yöntemle elde edilen sonucu yorumlarsak, iki grup arasında önemli bir fark olmadığını söyleyebiliriz. Sonuç olarak, hemoglobin değerleri ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki yoktur. Bu sonuç da ele alınan çalışmalardan Atilla B. ve ark., Agarwal ve ark. 'nın buldukları sonuçlar ile çelişkili , Mardones F.ve ark., Sun J.D. ve ark. ve Murphy J.F. ve ark.'nın sonuçları ile paralel sonuç göstermektedir.

Demir yönünden iyi beslenen ve iyi beslenemeyen kadınlarda düşük doğum ağırlığı görülme sıklığının karşılaştırılmasıyla ilgili yapılan çalışmaların üçünün Mantel-Haenszel Yöntemi ile birleştirilmesi sonucu aradaki fark önemli bulundu

($\chi^2_{MH}=8.11$, s.d.=2, $p<0.01$). Demir yönünden iyi beslenen gebe kadınlarda iyi beslenemeyen gebe kadınlara göre daha az düşük doğum ağırlığı görülmektedir. Bu da daha önce yapılan çalışmalardan Agarwal W. ve ark. ve Atilla B.ve ark.'nın sonuçları ile paralel, Sun J.D.ve ark.'nın sonuçları ile çelişkili sonuç göstermektedir.

Demir yönünden iyi beslenmenin gebe kadınlarda anemiye etkisinin araştırıldığı üç çalışma Mantel-Haenszel yöntemi ile değerlendirildiğinde, aradaki fark önemli bulundu ($\chi^2_{MH}=16.53$, s.d.=2, $p<0.001$). Demir yönünden yeterli beslenen gebe kadınlarda düşük doğum ağırlığı daha az görülmektedir. Bulunan sonuç, çalışmalardan Atilla B. ve ark. ve Milman N. ve ark.'nın çalışması ile paralel , Sun J.D. ve ark.'nın çalışması ile çelişkili sonuç göstermektedir.

Gebelik yaşına göre anemi görülme sıklığının karşılaştırıldığı iki çalışmanın Mantel -Haenszel Yöntemi ile birleştirilmesi sonucu, aradaki fark önemsiz bulunmuştur ($\chi^2_{MH}=0.0146$, s.d.=1, $p>0.05$). Buna göre, gebelik yaşı ile anemi görülmesi arasında ilişki yoktur. Bulunan değer çalışmalardan Oruç O. ve ark. ve Toksöz P. ve ark.'ninki ile de paralel sonuç göstermektedir.

Gebelik sayısının anemi görülme sıklığına etkisinin kıyaslandığı iki çalışma, Mantel -Haenszel Yöntemi ile birleştirildiğinde aradaki fark önemsiz bulunmuştur ($\chi^2_{MH}=1.41$, s.d.=1, $p>0.05$). Buna göre, gebelik sayısı ile anemi arasında ilişki yoktur. Bulunan değer çalışmalardan Oruç O.ve ark.'ninki ile çelişkili, Toksöz P. ve ark.'ninki ile paralel sonuç göstermektedir.

Gebe kadınlarda demir tüketimi ile anemi ve düşük doğum ağırlığı görülmesi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapıldığı ve bunların her birinde farklı sonuçlar bulunduğu belirlenmiştir. Çalışmalardaki bu çelişkili sonuçlar Meta Analizi ile giderilmeye çalışılmış, ortak bir sonuca varılmış, ve beslenme uzmanlarının gelecekteki çalışmalarına yön verilmeye çalışılmıştır. Bu konuda çalışan araştırmacıların bulguları birleştirilerek, konunun daha güvenilir ve daha güçlü genel sonuçlarla genellenmesi sağlanmıştır.

Önerilerimiz, benzer konularda araştırma yapan araştırcıların birbirinden değişik sonuçları Meta Analizi ile birleştirerek, daha güvenilir sonuçlar elde etmeleridir. Bu genel sonuçlar, okuyucunun zihnini karıştıran ve birbiri ile çelişen bulgulara son vermektedir. Meta Analizi yardımıyla, araştırcıların bütün bulguları birleştirilerek, elde edilen büyük örnek hacimleri ile yapılan yorumlar daha güvenilir ve daha duyarlı olur.

6.ÖZET

Meta Analizi aynı amaçla düzenlenmiş farklı çalışmaların niceliksel olarak birleştirilmesidir. Bu çalışmanın amacı da, aynı konuda yapılmış çalışmaların , araştırılan etkinin yönü veya önemliliğine ilişkin uyumsuzluk olduğunda, örnek hacmi bir etkiyi ortaya çıkarmada yetersiz kaldığında, veya geniş bir denemenin çok pahalı ve zaman alıcı olması durumunda kullanılan niceliksel bir yöntem olan "Meta Analizi"ni tanıtmak ve uygulamaktır.

Çalışmamızda, gebe kadınlarda demir tüketiminin, yaşın ve gebelik sayısının anemi, düşük doğum ağırlığı ve hemoglobin düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar birleştirilerek Meta Analizi uygulanmıştır. Bu konuda yapılmış 13 farklı araştırmanın sonuçları Ağırlıklı Ortalamalar Yöntemi, Fisher Yöntemi, Başarı Oranlarının Kıyaslanması Yöntemi ve Mantel-Haenszel Yöntemi gibi Meta Analizi yöntemleriyle birleştirilmiş ve demir yönünden yetersiz beslenen gebe kadınlarda düşük doğum ağırlığı, anemi ve düşük hemoglobin değerlerinin daha fazla görüldüğü belirlenmiştir ($p < 0.001$). Gebe kadınların yaşı ve doğum sayısı ile anemi görülmesi arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$) .

Sonuç olarak, Meta Analizi yardımıyla örnek hacmi genişletilerek genel bir sonuca varılmış ve daha güvenilir sonuçlar elde edilerek gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalara yön verilmeye çalışılmıştır.

7.SUMMARY

Meta Analysis is combining different results from different studies examining the same question. The aim of this study is to describe and demonstrate Meta Analysis. This method is a systematic reviewing strategy for addressing research questions that is especially useful when results from several studies disagree with regard to magnitude or direction of effect, when sample sizes are individually too small to detect an effect and label it statistically significant, or when a large trial is too costly and time-consuming to perform.

In our study, we used Meta Analysis method in order to combine the researchs examining the effects of pregnant women's daily iron consumption, age and number of pregnancy on anemia, birthweight and haemoglobin levels.

As a result of synthesising 13 different studies on this subject using Meta Analysis Methods like Weighted Averages, Fisher, Mantel-Haenszel Methods we came to the conclusion that pregnant women who had insufficient iron consumption, had more low birth weight, anemia and low haemoglobin levels ($p < 0.001$). There was no relationship between women's ages and number of pregnancy and anemia ($p > 0.05$).

Finally by the use of Meta Analysis, we came to a general conclusion and gained more confident results in order to guide future researchs about this subject by increasing sample size.

8.KAYNAKLAR

- 1.Sacks H., Berrier J., Dinah R.; Meta Analysis in Clinical Research, Annals of Internal Medicine, Feb 19: 450-5 , 1987
- 2.Mehtap A., ; Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta Analizi, Biyoistatistik Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara ,1995
- 3.Teagarden J. R. ; Meta Analysis:Whither Narrative Review?, Pharmacotherapy, 9(5) :274-84,1989
- 4.Naylor C.D. ; Two Cheers for Meta Analysis: Problem and Opportunities in Aggregating Results of Clinical Trials, CMAJ,May 15 : 891-95, 1988
- 5.Der Simonian R., Laird N. ;Meta Analysis in Clinical Trials, 7: 177-88, 1986
6. Açkurt F.,Wetherilt H., Hacıbekiroğlu M., Löker M. ; Çay, Sigara, Stres ve Paritenin Gebe ve Emzikli Kadınlarda Anemi Görölme Sıklığı ve Bebek Doğum Ağırlığı ile Etkileşimleri,Beslenme ve Diyet Dergisi , 22 : 15-26 ,1993
- 7.Toksöz P., İlçin E.,Özcan M. ;Diyarbakır Sağlıkocağı Bölgesinde Gebe Kadınlarda Anemi Prevalansı, Beslenme ve Diyet Dergisi ,19: 61-69, 1990
- 8.Baysal A. ; Beslenme, 5.Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları: 381-89
- 9.Sencer E. ; Beslenme ve Diyet, İstanbul :252, 1991
- 10.Abrami C.P., Cohen P.A., Apollonia S. ; Implementation Problems in Meta analysis,Controlled Clinical Trials, 58: 151-179,1988
- 11.Whitehead A., Whitehead J. ; A General parametric Approach to Meta Analysis of Randomized Clinical Trials ,Statistics in Medicine, 10: 1665-77,1991
- 12.L'Abbe K.,Detsky A., O'Rourke K. ;Meta Analysis in Clinical Research, Annals of Internal Medicine,107:224-33, 1987
- 13.Dawson B., Saunders B., Trapp G. ; Basic and Clinical Biostatistics ,1990
- 14.Lycka B. ; Bowen's Disease and Internal Malignancy, A Meta Analysis, Intenational Journal of Dermatology, Vol 28, No 8:531-3, 1989
- 15.Helfenstein U.,Steiner M. ; Fluoride varnishes (Duraphat): A Meta analysis , Community Dent Oral Epidemiol, 22: 1-5, 1994
16. Parent M.,LeBel M. ; Meta analysis of Quinolone-Theophylline Interactions, Drug Interactions and Reactions Update, Feb 25, 2:191-4 ,1991
- 17.Wafaie W.F., Thomas C., Frederick M. ; A Vitamini Takviyesi ve Çocuklarda Mortalite, JAMA, 269:898-903,1993

18. Einarson T., McGhan W.F., Bootman L. ; Meta analysis: Quantitative Integration of Independent Research Results, American Journal of Hospital Pharmacy, Sep :1957-64, 1985
19. Yardımcı E., Kıyan A., Özbilen T. ; Türkiye'de Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sigara İçiciliği Prevalansına İlişkin Meta Analiz, 5. Halk Sağlığı Kongresi, İstanbul: 175-177, 1996
20. Şenocak M. ; Özel Biyoistatistik, Epidemiyolojide Sayısal Çözümleme, 1. Baskı Çağlayan Basımevi, İstanbul :93-98, 1992
21. Durlak J.A., Lipsey M.V. ; A Practitioner's Guide to Meta Analysis, American Journal of Community Psychology, 19: 355-389 , 1991
22. Bulpitt J.C. ; Meta Analysis, The Lancet, July 9:93-94, 1988
23. Çağatay P. ; Meta Analizi ve Sağlık Bilimlerine Uygulanması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1994
24. Cooper H.M. ; Integrating Research : A Guide for Literature Reviews, Applied Social Research Methods Series Volume:2, Newbury Park, London, New Delhi , 1989
25. Güzelant A., Saltık A. ; Araştırma Sonuçlarının Sentezi: Meta Analiz, Klinik Gelişim, 9:4087-91, 1996
26. Holmes T. ; Effect Size Estimation in Meta Analysis, Journal of Experimental Education, 52:106-109 , 1989
27. Hunter J.E., Schmidt F.L. ; Methods of Meta Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings, The Publishers of Professional Social Science Newbury Park, London, New Delhi, 1990.
28. Thompson S.G., Pocock S.J. ; Can Meta Analysis be Trusted?, Lancet, 338:1127-30 , 1991
29. Murphy J. F. ; Newcombe R. G. Relation of Haemoglobin Levels in First and Second Trimesters to Outcome of Pregnancy , The Lancet , May 3 :992-994 , 1986
30. Chanarin I., Rothman D. ; Further Observations on the Relation Between Iron and Folate Status in Pregnancy , British Medical Journal, April 10 : 81-83 , 1971
31. Atilla B. , Bozkurt N. ; Gebe Kadınların Beslenme Durumları ile Hemoglobin Düzeyleri ve Bebek Doğum Ağırlığı Arasındaki İlişkiler, Beslenme ve Diyet Dergisi, 13: 7-20 , 1984
32. Mardones F., Rosso P., Stekel A., Ahumada E. ; Effect of a Milk Based Food Supplement on Maternal Nutritional Status and Fetal Growth in Underweight Chilean Women , The American Journal of Clinical Nutrition, 47 :413-9 , 1988

33. Mukherjee M., Sandstead H., Ratnaparkhi M., Johnson L., Milne D., Stelling H. ; Maternal Zinc, Iron, Folic Acid and Protein Nutriture and Outcome of Human Pregnancy, *American Journal of Clinical Nutrition*, 40: 496-507 ,1984
34. Oruç O., Tuncer A., Apan E. ;Adana ili Yenibaraj Sağlık Ocağı Bölgesinde Anemi Prevalansı Çalışması., V.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul, 1996
35. Munoz L., Lönnerdal B., Keen C., Dewey K. ; Coffee Consumption as a Factor in Iron Defficiency Anemia Among Pregnant Women and Their Infants in Costa Rica, *American Journal of Clinical Nutrition*, 48 : 645-51 ,1988
36. Swain S., Singh S., Bhatia B.D., Pandey S., Krishna M. ; Maternal Haemoglobin and Serum Albumin and Fetal Growth, *Indian Pediatrics* , 31 :777-82,1994
37. Milman N., Agger A.O., Nielsen O.J. ; Iron Status Markers and Serum Erythroprotein in 120 Mothers and Newborn Infants.Effect of Iron Supplementation in Normal Pregnancy., *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.*,73: 200-4, 1994
38. Agarwal K.N., Agarwal D.K., Mishra K.P. ; Impact of Anaemia Prophylaxis in Pregnancy on Maternal Haemoglobin , Serum Ferritin and Birth Weight.,*Indian Journal of Medical Research*, August 94: 277-80 ,1991
39. Sun J.D. , Shao Y.F., Zhang P.L., Li D.Z.,Gu L.Y., Guo Q.N. ; Evaluation of Prenatal Nutrition Counseling: Maternal Nutrition Status and Infant Birthweight., *Biomedical and Environmental Sciences* , December 3 :458-65 ,1990