



Meta-analiz ve Kanıta Dayalı Tıp'taki Yeri

Cengizhan Açikel

ÖZET:

Meta-analiz ve kanıta dayalı Tıp'taki yeri

Meta-analiz kanıta dayalı tıp uygulamaları için çok önemli bir bilgi kaynağıdır. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sınıflamasında en yüksek kanıt düzeyi olarak yer almaktadır. Meta-analiz bulguları birleştirilmek üzere, kapsamlı şekilde toplanmış araştırmaların istatistiksel değerlendirilmesi olarak tanımlanabilir. Meta-analizler, tıbbi yayınların ve tıp literatürünün sayısal olarak hızla arttığı günümüzde daha da önemli hale gelmişlerdir. Bununla birlikte tüm bilimsel araştırma yöntemlerinde olduğu gibi meta-analizlerde de kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bu makale, meta-analizin kanıta dayalı tıptaki yeri, tarihsel gelişimi, iyi bir meta-analiz çalışmasının aşamaları, bu aşamalarındaki kritik noktalar ve meta-analizlerin kısıtlılıkları üzerinde durmaktadır. Şüphesiz her çalışma gibi meta-analiz çalışmalarının da iyi ve kötü örnekleri vardır. Bu nedenle iyi bir meta-analiz araştırmasının özellikleri yanı sıra bir meta-analiz çalışması okunurken nelere dikkat edilmesi gerektiğine de yer verilmiştir.

Anahtar sözcükler: Meta-analiz, kanıta dayalı tıp, araştırma sonuçları

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:164-172

ABSTRACT:

Meta-analysis and its place in evidence based medicine.

Meta-analysis is a very important knowledge source for evidence based medicine. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) accepts it as the strongest level of evidence. Briefly, it could be described, as "The statistical analysis of a large collection of study results for the purpose of integrating the findings". Meta-analyses have gotten more important due to enormous growth of medical publications and medical literature. However, meta-analysis has many limitations like other research methods. This article covers the role of meta-analysis in evidence based medicine, its historical development, stages of a good meta-analysis, critical points at those stages, and limitations of meta-analysis. Undoubtedly, as in all of the other study types, there are good and bad examples of meta-analytic studies. For that reason, we also discussed the important points in critical reading of meta-analytic studies, besides properties of a good meta-analytic study.

Key words: Meta-analysis, evidence based medicine, research methods

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:164-172

¹Doç. Dr. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Cengizhan Açikel, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, 06018 Etlik, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: chacikel@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 11 Şubat 2009 / February 11, 2009

Bağıştı beyanı:
C.A.: yok.

Declaration of interest:
C.A.: none.

"10 yıl içinde size öğretilenlerin %50'sinin yanlış olduğu gösterilecek...

Tek problem hangi %50?"

Charles Sidney Burwell

Harvard Tıp Fakültesi Dekanı 1949

Meta-analiz ve Kanıta Dayalı Tıp'taki Yeri

Hekimler meslek hayatları boyunca sadece kendilerini değil hastalarını ve dolaylı olarak onların yakınlarını etkileyecek birçok karar vermek zorundadırlar. Bu kararlar hekimlerin bilgi, tecrübe ve yeteneklerine göre şekillenmektedir. Geçtiğimiz yüzyıllarda tıp pratiği tamamen hekimin bilgi ve tecrübesine dayalı ve hekime geniş yetkiler tanırken günümüz tıp yaklaşımı hekimin inisiyatifini azaltmakta, objektif dayanaklar gösterme zorunluluğunu getirmektedir. Kanıta dayalı tıp bu dayanak gösterme ge-

reksiniminden doğmuştur. Yaygın kabul gören tanımıyla Kanıta Dayalı Tıp (KDT); "Her bir hasta ile ilgili karar verirken, her defasında, halen geçerli olan en iyi kanıtların açıkça, dürüst, dikkatli, mantıksal ve sağduyulu kullanımı" dır (1).

Kanıta dayalı tıp ile geleneksel tıp arasındaki fark, birisinin kanıtlara bakarak karar vermesi, diğerinin bunu yapmaması değildir. Her iki durumda da kanıtlar kullanılır; fark Kanıta dayalı tıpta geleneksel tıba göre daha objektif kanıtlar kullanılmak zorundadır (2). Hekimler kararlarını kişisel öngörülerine dayanarak verebilecekleri gibi bilimsel bir dergide okudukları bir araştırmanın sonuçlarına dayanarak ta verebilirler. Bu kaynakların herbiri kanıt olma özelliği göstermesine karşın kanıtlık düzeyleri farklıdır. Bu farklılık KDT uygulamalarının önemini iyice arttırdığı ve yaygınlaştığı 1990'lı yıllarda kurumları kanıtlar arasında bir hiyerarşi belirlemeye götürmüştür. Bilimsel araştırmaların kanıt düzeylerini belirleyen bir çok ölçüt

bulunmakla birlikte, yaygın kullanılan ve ülkemizde de TC Sağlık Bakanlığı'nın kendi tanı, tedavi rehberlerini geliştirirken esas aldığı Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sınıflamasının güncel hali şu şekildedir (3).

Kanıt düzeyleri:

- 1++ Yüksek kalitede meta-analizler, randomize kontrollü deneylerin sistematik derlemeleri veya çok düşük bias riski içeren randomize kontrollü deneyler
- 1+ İyi uygulanmış meta-analizler, sistematik derlemeler veya düşük bias riski olan randomize kontrollü deneyler
- 1- Meta-analizler, sistematik derlemeler veya yüksek bias riski olan randomize kontrollü deneyler
- 2++ Vaka kontrol veya kohort çalışmalarının yüksek kalitede sistematik derlemeleri
Çok düşük bias veya karıştırıcı riski ve yüksek düzeyde nedensel ilişki olasılığı içeren yüksek kalitede vaka kontrol veya kohort araştırmaları
- 2+ Düşük bias veya karıştırıcı riski ve orta düzeyde nedensel ilişki olasılığı içeren yüksek kalitede vaka kontrol veya kohort araştırmaları
- 2- Yüksek bias veya karıştırıcı riski ve nedensel olmayan ilişki olasılığı içeren vaka kontrol veya kohort araştırmaları
- 3 Analitik olmayan çalışmalar (vaka raporları, vaka serileri)
- 4 Uzman görüşleri

Kanıt evreleri

- A En az bir meta-analiz, sistematik derleme veya 1++ düzeyinde randomize kontrollü deney ve hedef topluma doğrudan uygulanabilir bulgular.
1+ düzeyinde kanıtların varlığı, hedef topluma doğrudan uygulanabilirlik ve tüm sonuçların tutarlılığının gösterimi.
- B 2++ düzeyinde kanıt varlığı, hedef topluma doğrudan uygulanabilirlik ve tüm sonuçların tutarlılığının gösterimi
1++ ve 1+ düzeyinde çalışmalardan yapılan çıkarımlara dayalı kanıtlar
- C 2+ düzeyinde kanıt varlığı, hedef topluma doğrudan uygulanabilirlik ve tüm sonuçların tutarlılığının gös-

terimi

2++ düzeyinde çalışmalardan yapılan çıkarımlara dayalı kanıtlar

D 3 ve 4 düzeyde kanıtlar

2+ düzeyinde çalışmalardan yapılan çıkarımlara dayalı kanıtlar

Bu listeden de görülebileceği gibi kanıta dayalı tıp uygulamalarının en önemli dayanaklarında bir tanesi sistematik derlemeler ve meta-analizlerdir. Bu yöntemlerle bir konu hakkında birden fazla araştırma bulunup, kategorize edilip ve eleştirel analiz yaparak var olan en iyi kanıtların bir özeti oluşturulmaktadır. Son yıllarda sistematik derlemelerin ve meta-analizlerin sayısında bir patlama olmuş ve hekimler başkaları tarafından yapılan bu çalışmaların ürünlerine kolaylıkla ulaşır hale gelmişlerdir (4).

Meta-analiz nedir?

Meta-analiz, aynı konudaki farklı yer ve zamanlarda yapılmış olan araştırma sonuçlarının niteliksel ve niceliksel olarak uygun istatistiksel yöntemlerle birleştirilmesidir (5-8). Tanınırlığı ve yaygınlaşması son yıllarda çok artmış olduğu halde meta-analiz, ilk olarak 1900'lü yılların başlarında geliştirilmiştir. Pearson 1904 yılında aynı konu üzerindeki araştırmaların ortalamaları ile ilgili formüller geliştirmiştir. Fisher'in 1932'de farklı araştırmalarda bulunan olasılıkları ve 1954'te Cochran'ın farklı çalışmalarda hesaplanan parametreleri birleştirmek üzere hazırladıkları algoritmalar ve önerdikleri yöntemler önemli dönüm noktaları olmuştur (9).

Meta-analizin tıpta kullanımı 1950'lere dayanmaktadır. Günümüzde, bilimsel araştırmaların sayısındaki inanılmaz artış, bilgiye ulaşma teknolojilerinin gelişmesi ve analiz yöntemlerindeki ilerlemeler ile kanıta dayalı tıbbın anahtar unsurlarından biri haline gelmiştir (10).

Literatürde bir konuda yapılmış çok sayıda araştırma sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarının birbiri ile çelişkili olması da nadir olmayan ve doğal bir sonuçtur. Ancak tıp uygulamalı bir bilim ve sanat olduğu için, hekimlerin bu çalışmalar ışığında bir karara varması gerekmektedir. Meta-analizin temel ortaya çıkış nedeni, bu karmaşık ve çelişkili görünen örüntüden anlamlı ve uygulanabilir sonuçlar çıkartmaktır. Meta-analizin amaçları şu şekilde özetlenebilir (10,11);

- Bir etkinin varlığını ve büyüklüğünü ortaya çıkartmak,

- Bilimsel literatürde karşılaşılan tutarsızlıkları değerlendirmek ve nedenlerini incelemek,
- Küçük örneklerde yürütülmüş çalışmaların birleştirilmesi ile büyük bir örnek gücünde yorumlara ulaşmak, kestirimlerin kesinliğini ve gücünü artırmak,
- Araştırmaların doğrudan incelemeyeceği bulguları değerlendirmek,
- Aynı etkinin farklı alt gruplardaki sonuçlarını değerlendirmek,
- Maliyet etkin bir şekilde kullanılabilir sonuçlar elde etmek
- Başka araştırmalarda değerlendirilebilecek yeni yaklaşımlar getirmek.

Meta-analizin basamakları

1. Araştırma sorusunun ortaya konulması: Bir meta-analiz çalışması iyi bir araştırma sorusu formüle edilerek başlamalıdır. Araştırma sorusu ortaya konulurken amaçlar, sonuçta ölçülmek istenen değişkenler ve bunlara ait ulaşılacak istenen parametreler belirlenmelidir. Örneğin, kronik depresyon tanısı alan hastalarda, Spesifik Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSGİ) grubu antidepresanların etkisini değerlendirmek istediğimiz bir meta-analiz için bu etkinliğin göstergesi olarak hangi değişkenleri kullanacağımızı (Tedavi sonrası uygulanacak ölçek skorları olabilir) ve buna ilişkin ölçeğimiz parametreleri (Skor ortalamaları veya eşik değer üzerinde sonuç alanların oranı olabilir) belirlememiz gerekir (12-14).

Belirlenecek araştırma sorusu araştırmanın bundan sonraki bütün seyrini etkileyecektir. Araştırma sorusunun ortaya konulmasının ikinci bir basamağı olarak ilgilenilen olgunun sınırlarının belirlenmesi sayılabilir. Araştırma sorusunu genel bir konu üzerine kurgulamak altından çıkılmayacak kadar çok makale ve veriye boğulmayı ve daha başlangıçta revizyon mecburiyetini getirebilir. Bunun yanı sıra çok spesifik bir şekilde belirlenecek araştırma soruları analiz için gerekli veri kapasitesine ulaşmayı engelleyebilir. Ayrıca ulaşılan sonuçlar sadece o spesifik hastalık, durum veya ilacı ilgilendireceği için bilime katkısı da küçük olacaktır (13,14).

Bu basamağın meta-analiz araştırması yapmaktaki belirleyiciliği tartışılmaz. Şöyle ki gerçekten mevcut bilgilerin toparlanmasına ihtiyaç gösterecek önemlilik ve yeterince iyi kalitede çalışma bulunabilecek konuları saptayabilmek ve bu konuyu en iyi şekilde spesifikleştirerek uy-

gun araştırma sorusunu saptayabilmek için, o alanda gerçekten birikim sahibi araştırmacılara ihtiyaç vardır (13,14).

2. Literatür araştırması: Araştırma sorusu iyi bir şekilde belirlenmiş meta-analiz araştırması literatür bilgilerinin derlenmeye başlaması ile devam eder. Bu basamak için temel strateji belirlenen sınırlara uygun çalışmaları bulmaktır. Bunun için iyi bir kaynak taraması yapılması gereklidir. İnternetin son derece yaygınlaşması bilimsel makaleleri bulmayı ve erişmeyi kolaylaştırmıştır. Taramaya başlamadan önce yapılması gereken anahtar kelimelerin belirlenmesidir. Bununla birlikte tarama süreci dinamik özelliktedir. Başlangıçta belirlenen anahtar kelimelerle yapılan tarama pratikte istenilen sonucu vermeyebilir. Bu basamak başlı başına bir bilimsel faaliyet olarak ele alınmalı en istenir sonuçlara ulaşıncaya kadar devam etmelidir.

Meta-analiz çalışmalarının kaynağını sadece yayınlanmış bilimsel makaleler oluşturmaz. Yayınlanmamış araştırma bulgu ve verileri, tamamlanmamış raporlar veya başka amaçlarla düzenlenmiş araştırmalar ulaşılabilirince analize katılabilir. Bu yöntemlerle bir başlangıç listesi oluşturulmalı ve meta-analiz raporunda bu listeye ve listenin ne kadarına ulaşıldığına yer verilmelidir. İnternet üzerindeki incelemeler yanısıra araştırmacılarla yapılacak yazışmalar da erişilen seviyeyi arttıracaktır (13,16).

3. Bulunan makalelerin sınıflanması ve elenmesi: Literatür taraması sonucunda bulunan bütün makalelerin çalışmaya dahil edilmesi teknik olarak mümkün olmadığı gibi doğru da değildir. Araştırma başlangıcında belirlenen ve literatür taraması esnasında revize edilen kabul ve ret kriterlerine göre makaleler elemeye tabi tutulmalıdır (14). Makalelerin iyi sınıflanması için;

- Araştırdığımız özellikleri netleştirmek ve makalelerin bunları içerme durumlarını değerlendirmek,
- Bu özelliklerin ne şekilde ölçülmüş olmasını istediğimizi belirlemek, bu ölçüm için kullanacaksa kesim noktalarını belirlemek,
- Bir sınıflama şeması yapmak ve bu şemanın uygunluğunu ön deneme ile değerlendirmek,
- Makalelerin çalışmaya dahil edilmesi veya elenmesi konusunda en az iki uzmanın görüş birliği ile karar vermek uygun olacaktır.

Bununla birlikte kabul ve ret kriterleri mümkün oldu-

ğunca objektif olmalı ve ileride de belirtileceği üzere meta-analiz raporunda açık bir şekilde yazılmalıdır. Kabul kriterlerinin belirlenmesindeki bir dikkatsizlik, yanlış sonuçlara götürebilir (10,14,15).

4. Verilerin kodlanması ve toplanması: Elemeden sonra seçilen araştırmaların kodlanması ve bunların analize uygun ortama aktarılması gereklidir. Kodlamada bulunması gerekli unsurlar;

- Çalışma numarası ve referans gösterimi,
- Çalışmanın;
 - o Belirtilen amaçları
 - o Araştırma düzeni,
 - o Örnek büyüklüğü,
- Çalışmada incelenen değişkenler,
- Hesaplanan ölçütler ve hesaplama yöntemleri,
- Kullanılan istatistik yöntemler,
- Çalışmanın kalitesine ilişkin kodlandırmalar olarak özetlenebilir (14).

nuçları birleştirilir. Örneğin; derlenen makalelerin kaç tanesinin anlamlı, kaç tanesinin anlamlı olmayan sonuç bulunduğu bu aşamada incelenir. Çalışmalar özet bulguları ve nitelik düzeylerine göre ayrılır.

Nicel meta-analiz: Meta-analiz araştırmalarının hayati aşamalarından biri derlenen verilerin doğru olarak birleştirilmesidir. Farklı yerlerde ve zamanlarda aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek parametre kestirimi yapmak için araştırmaların sunuluş biçimlerine, bulgu tiplerine ve istatistiksel model seçimine bağlı olarak farklı istatistiksel birleştirme yöntemleri geliştirilmiştir (18,19).

Meta-analizde kullanılan bazı istatistik yöntemleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

b. İstatistik model seçimi: İstatistiksel modeller “sabitletli etki modeli (fixed effect model)” ve “rastgele etki modeli (random effects model)” olmak üzere ikiye ayrılır (14,18,20).

Sabit etki modeli: Etki tahmini için “uygulanan yön-

Tablo 1: Meta-analizde sık kullanılan istatistik yöntemler (10)

Amaç		Olasılık (p) değerlerinin birleştirilmesi	Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi	Tanı testi doğruluklarının birleştirilmesi
İki durumlu (dikotomal) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi	Glass-Hedges Yöntemi	Fisher Testi	Fisher Yöntemi	Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi (ROC Curve)
	(Odds oranı, risk oranı, görece risk, oran farkı v.b.)	Winer Testi	Hedges-Olkin Yöntemi	Düzeltilmiş Özet İşlem Karakteristiği
Sürekli değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi	Hunter-Schmidt Yöntemi	Stouffer Testi	Hunter-Schmidt Yöntemi	Etki İndekslerinin Birleştirilmesi
	Mantel-Haenszel Yöntemi	-Laird Yöntemi		
Peto Yöntemi				

5. İstatistik analizler: Literatürde çok fazla meta-analizi yöntemi vardır. Yöntem seçimi araştırmacının özelliklerine göre belirlenmelidir. Uygulanacak işlemler temel olarak nitel ve nicel aşamalar olarak ayrılabilir (10,14,17)

a. Analiz Aşamaları

Nitel meta-analiz: Literatür araştırması tamamlandıktan sonra, verilerin nicel olarak birleştirilmeye başlanmasından önce, nitel değerlendirmelerin yapılması gereklidir. Nitel meta-analizde araştırmacının nicel olmayan so-

temler (tedaviler, iyileşmeler vs) elimizde varolan çalışmalarındaki ortalama için bir fayda sağlamış mıdır?” sorusunun cevabı aranır.

Derlenen çalışmaların hepsinin tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanan bu modelin temel özellikleri şöyle sıralanabilir.

Etki büyüklüklerinin çeşitliliklerinin örnekleme hatasından kaynaklandığını varsayarlar.

Daha dar güven aralıkları elde edilebilir.

Çalışmalar arası varyans bileşeni hesaba katılmadığı

için çalışmaların homojenliği konusunda açık bilgi elde edilemez.

Küçük çalışmalarda büyük çalışmalar kadar duyarlı olmayabilir (10,14,20).

Rastgele etki modeli: Etki tahmini için “uygulanan yöntemler (tedaviler, iyileşmeler vs) ortalamaya bir fayda sağlar mı?” sorusunun cevabı aranır.

Sabit etki modeli varsayımları yerine gelmediğinde çok yaygın bir şekilde kullanılan bu istatistik model, çalışmaların kendi içlerindeki varyansını ve çalışmalar arası varyansı dikkate alarak bir değerlendirme yapmanın daha doğru olabileceğini öngörmüştür. Temel olarak; bütün etki büyüklüklerindeki farklılığın sadece örnekleme hatası değil evrendeki çeşitliliklerden de kaynaklandığını varsayar (10,20).

- Varyansın çalışmalar arası bileşenini de birleştirildiği için daha geniş bir güven aralıkları elde edilir.
- Çalışmaların homojenliği konusunda bir fikir edinilebilir.
- Bu model küçük çalışmalarda daha duyarlıdır.

c. Heterojenitenin açıklanması:

Bir sonraki aşama homojenliğin açıklanmasıdır. Homojenite; herbir çalışmanın sonuçlarının, istatistiksel olarak diğerleri ile uyumlu olmasıdır.

Homojenite araştırmalarda verilen Odd's oranları ve %95 güven aralıkları ile basitçe ifade edilebilir. Her bir çalışmanın güven aralığının üst sınırı, diğer çalışmaların güven aralıklarının alt sınırından düşük değilse vey tam tersi bir uyumsuzluk yok ise çalışmalar homojen olarak değerlendirilebilir (Şekil 1).

Bunun yanısıra homojeniteyi göstermek için istatistik-

sel testler yapılması gereklidir. En yaygın kullanılan ki-kare testidir.

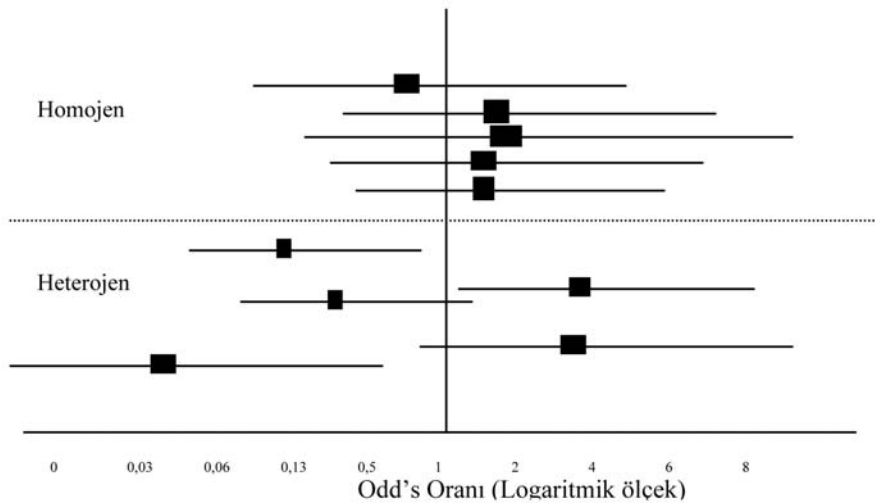
Ayrıca homojenite testi ile araştırmacılar aynı zamanda bir duyarlılık analizi yapmış olurlar. (21).

Heterojenite ile başa çıkmak için; uç değerler çıkartıldıktan sonra analizlerin tekrarlanması, alt grupların ayrı ayrı analiz edilmesi, çok değişkenli analizlerin kullanılması denenebilir (22).

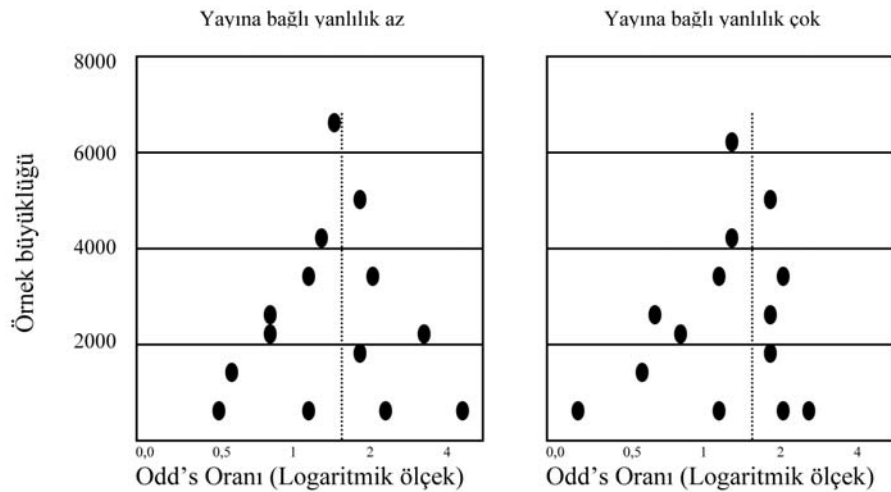
d. Duyarlılığın değerlendirilmesi ve huni grafiği:

Metaanalizde doğru sonuçlara ulaşma yönündeki en önemli güçlüklerden biri yayına bağlı yanlılıktır. Pozitif sonuçlara ulaşan makalelerin yayın şansının yüksek olması yanısıra, küçük örnek büyüklüğündeki makalelerde daha zor yayınlanmaktadır. Literatürde meta-analizlerde yayına bağlı yanlılığı düzeltmek için bir çok yöntem önerilmektedir. Bunlar ağırlıklandırma, bayesian yöntemler, budama-doldurma yöntemi gibi değişik başlıklar altında toplanabilir. Duyarlılık analizlerinin amacı seçilen testlerin sonuçlara etkisini göstermektir. Seçilen teste göre aynı veriler farklı tartışmalar doğurabilirler. Eğer verileri farklı analizler ile benzer sonuçlara gittiği gösterilebiliyorsa duyarlılığın yüksek olduğu söylenebilir (23,24)

Yayımların örnek büyüklüklerinin sonuçlar üzerindeki etkisini görmenin en iyi ve kolay anlaşılır yöntemlerinden biri huni grafikleridir. Bir çeşit saçılım grafiği (scatter plot) olan huni grafiklerinde yatay ekseninde etki büyüklüğü, dikey ekseninde ise söz konusu araştırmanın örnek büyüklüğü yer almaktadır. Bir merkez etrafında toplanan ve simetrik dağılım gösteren bir huni grafiğinde yayına bağlı yanlılığın olmadığı söylenebilir (Şekil 2) (24).



Şekil 1: Meta-analize dahil edilen çalışmaların homojenliğinin grafikte gösterimi



Şekil 2: Yayına bağlı yanlılığın değerlendirilmesinde huni grafik örneği

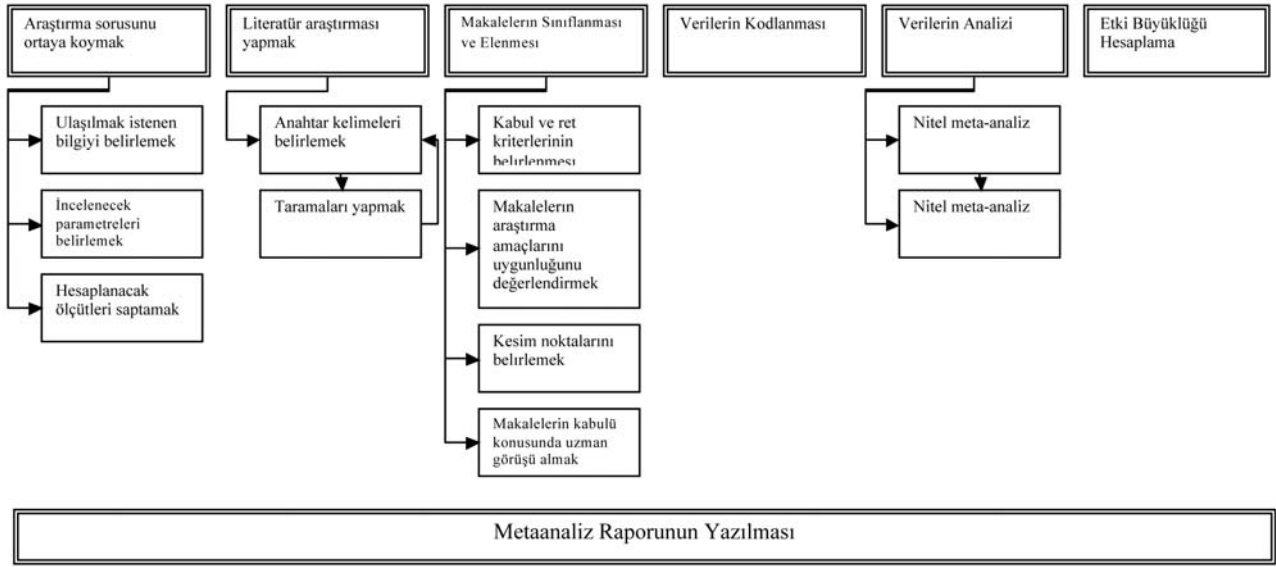
6. Meta-analiz raporunun yazılması

Meta-analiz raporu, bütün bilimsel çalışmalarda olduğu gibi yapılan işlemlerin, okuyan kişiler tarafından tam, doğru ve yansız anlaşılmasını sağlayacak özellikte olmalıdır. Rapor araştırmada kullanılan yöntemi açık bir şekilde ifade etmeli, bulguları uygun düzende sunmalı ve sonuçları yansız tartışmalıdır. Bu genel özelliklere ek olarak meta-analiz raporlarında (bu bir makale de olabilir) yer alması gereken temel özellikler şöyle özetlenebilir (12,14,25).

- Giriş:
 - o Konunun önemi ve neden bu konuda bir meta-analiz araştırmasına gerek duyulduğu açıkça belirtilmelidir. Konu hakkında daha önce yapılmış meta-analizler varsa genel olarak bahsedilmeli ve sunulan çalışmanın ne gibi farklılıklar getireceği belirtilmelidir.
 - o Kullanılan terminoloji açıklanmalıdır. Gerekli tanımlamalara yer verilmelidir.
 - o Araştırmada başvuru istatistik metodlar hakkında bilgi verilebilir.
- Gereç-Yöntem:
 - o Kullanılan sınıflamalar açıklanmalıdır.
 - o Literatür taramasında kullanılan anahtar kelimeler ve gerekçeleri belirtilmelidir.
 - o Hangi veri tabanlarından yararlanıldığı belirtilmeli, manuel olarak taranmış dergiler varsa yazılmalı, yayınlanmamış rapor veya veriler kullanılmışsa bunların bulunma ve kullanılma şekilleri açıklanmalıdır.
 - o Bulunan makalelerin nasıl kodlandığı, özellikle niteliksel değerlendirmelerin kaç araştırmacı tarafın-

dan yapıldığı ve bunların tutarlılığını arttırmak için neler yapıldığı açıklanmalıdır.

- o Kabul ve ret kriterleri, gerek duyulursa nedenleri ile birlikte, belirtilmelidir.
- o Çalışmaya dahil edilen araştırmaların eksiksiz bir listesi, yayınların referans gösterimi, yayınlanmamış rapor ve verilerin kaynağı yazılmalıdır.
- o Kullanılan istatistik yöntemler, model seçim nedenleri belirtilmelidir.
- Bulgular:
 - o Yapılan hesaplamaların sonuçları bu bölümde sunulmalıdır. İncelenen parametreler ve bunlara ilişkin istatistikler verilmelidir.
 - o Etki büyüklüklerinin histogramı sunulmalı, uç değerler içeren yayınlar belirtilmelidir.
 - o Her bir çalışma için örnek büyüklükleri ve ulaşılan toplam büyüklük belirtilmelidir.
 - o Homojenite testlerinin sonuçları belirtilmelidir.
- Tartışma:
 - o Ulaşılan bulgular ışığında çalışmadan neler kazanıldığı anlatılmalıdır.
 - o Bu bulguların mevcut literatür ve yerleşik tıp uygulamalarıyla uyumunun ne düzeyde olduğu ve eğer uyumsuzluk varsa bunun olası nedenleri tartışılmalıdır.
 - o Yapılan çalışmanın tıp uygulamalarına ne şekilde etki etmesinin beklendiği belirtilmelidir.
 - o Araştırmanın kısıtlılıkları, uygulamada karşılaşılan güçlükler ve bu konuda yapılacak müteakip çalışmalara öneriler sıralanmalıdır (12,14,25).



Şekil 3: Meta-analiz araştırması akış şeması

Meta-analiz araştırmalarını eleştirel okuma:

Bütün araştırma tiplerinde olduğu gibi metaanalizlerde de iyi ve kötü örneklere rastlamak mümkündür. Bunun yanısıra birbirinden tamamen farklı yerlerde, farklı özelliklerdeki araştırmacılar tarafından yürütülen çalışmaları birleştiren meta-analizlerde iyi-kötü farkının daha fazla olması kaçınılmazdır. Ayrıca tekniğin birçok teknik detay içermesi ve bu detayların konu hakkında özelleşmiş istatistikçiler dışında az bilinmesi veya yeterince bilinmemesi nedeniyle meta-analizler okuyucular tarafından da sıklıkla yanlış yorumlanabilmektedir.

Meta-analiz kalitesi içerdiği diğer çalışmaların kalitesi ile bağlantılıdır. Ancak, okuyucunun bunu doğrudan değerlendirebilmesi mümkün değildir. Bu nedenle bir meta-analiz çalışması değerlendirilirken öncelikle iç tutarlılığı değerlendirilmelidir. Meta-analiz çalışması yeterince araştırmadan yararlanılarak hazırlanmış olması gereklidir. Bir konu hakkındaki yayınların çok fazla olması araştırmaya dahil edilen yayınların azaltılması için gerekçe olamaz. Makaleler ancak amaca ve kabul kriterlerine uygun olmama veya ret kriterlerini içerme nedenleriyle dışlanabilir (14,26).

Kodlamaların güvenilirliği önemli bir husustur. Tüm kodlamaların en az iki uzman tarafından değerlendirilmesi uygundur.

Araştırmanın dış geçerliliği hakkındaki en önemli belirleyici örneklenen çalışmalardır. Bu konuda, araştırma

için belirlenen sınırlar, tarama stratejilerinin tutarlılığı ve yayınlanmamış veri-makale varlığı, varsa bunların kaynağı, yok ise neden bulunmadığı açıklanmış olmalıdır. Ayrıca yazarlar ikincil literatürü de tartışabilmelidirler. Bir meta-analiz çalışması sonucunda sadece bir etken sonuç ilişkisinin veya yalnız bir etkinliğin tartışılması, sonucun doğru anlaşılması için yeterli değildir. Bu ilişki veya etkinliğe etki edebilecek diğer faktörlerin incelenen yayınlarda nasıl ele alındığı veya incelenen yayınlar dışında hangi karıştırıcılardan bahsedildiği meta-analiz raporunda aranmalıdır.

Sonuçta şu unutulmamalıdır, meta-analiz literatürün kısa bir özeti değildir. Mevcut çalışmalardan yola çıkan bir entegrasyon modelidir. Meta-analiz sonucunun o konudaki literatüre genellenmesi doğru değildir (14,26,27).

Meta-analiz çalışmalarının niteliğini değerlendirmek için L'abbe ve arkadaşları aşağıdaki kriterleri önermişlerdir (10,16);

1. Çalışma protokolü oluşturulmuş mu?
2. Literatür araştırma şekli ayrıntılı olarak verilmiş mi?
3. Kabul ve ret kriterleri verilmiş mi? Bu kriterlerin dayanakları açıklanmış mı?
4. Çalışma sonuçlarına homojenlik testi uygulanmış mı?
5. Araştırmaya dahil edilen çalışmaların sonuçlarını birleştirmede için uygun istatistiksel yöntem kullanılmış mı?
6. Gelecek araştırmalara yönelik öneriler verilmiş mi?

Bir metaanaliz çalışması ancak bu özelliklerin hepsini taşıması durumunda geçerli sayılabilir.

Meta-analiz tekniğinin kısıtlılıkları:

Meta-analizler getirdikleri yararların yanısıra bir çok kısıtlılığa sahiptirler. Bunlardan ilki meta-analizi yapan araştırmacılar ne kadar titiz olurlarsa olsunlar orijinal çalışmaların kalitelerine bağımlıdır. Orijinal çalışmalarda yapılmış her hata meta-analiz sonuçlarına da yansacaktır. Başka bir ifadeyle verilerin bir havuzda toplanması yapılmış yanlışlıkların da toplanması sonucunu getirecek, bileşik bir yanlışlık oluşmasına neden olacaktır (19,28-30).

Meta-analiz ile ilgilenen her araştırmacının hemen farkedeceği bir kısıtlılık yayına bağlı yanlışlıktır (Publication bias). Birçok epidemiyoloji kaynağında belirtildiği üzere araştırmacılar istatistiksel olarak farklılık bulunan çalışmaları dergilere daha çok göndermekte, yayıncılar da bu yöndeki yayınları basmayı daha ilgi çekici bulmaktadır. Ayrıca düşük sayıda katılımcının yer aldığı çalışmaların yayın şansı düşük olabilmektedir. Huni grafikler bu yanlışlığı değerlendirmede yararlı olabilir. Bu durum farklılık hipotezinin desteklediği bir çok araştırmanın hiç yayınlanamaması, dolayısıyla indekslerde yer alamaması sonucunu doğurmaktadır. Bazı çalışmalarda olabilecek sistematik hataları da göz önüne alınca bunun ne kadar büyük bir kısıtlılık olduğu daha iyi anlaşılacaktır (25,28-30).

Yayın yanlışlığının bir parçası olarak değerlendirilebilecek önemli bir kısıtlılıkta dil yanlışlığıdır. Uluslararası tıp literatürünün ana indekslerindeki hakim dil İngilizcedir. İngilizce dışındaki dillerdeki çalışmaların indekslerde bulunma şanslarının azlığı yanında, tam metinlerine ulaşılması ve bunların meta-analize dahil edilmesi konularında da doğal bir eksiklik söz konusu olacaktır. Bu ancak daha titiz yürütülmüş, daha iyi finanse edilmiş çalışmalarda aşılabilir (28,31).

Meta-analizlerdeki önemli bir sorun ağırlıklandırma konusudur. Kullanılan istatistik yöntemleri her bir çalışmanın bulgusunu o çalışmanın örnek büyüklüğüne göre ağırlıklandırmaktadır. Şüphesiz ki büyük çalışmalar daha büyük emek, organizasyon ve kaynak gerektiren ve çoğunlukla daha kaliteli çalışmalardır. Bunun yanısıra örnek büyüklüğünün artması bir noktadan sonra veri kalitesinde düşme nedenidir. En basitinden veri toplayan kişi sayısı, veya tanı koyan hekim sayısı, artacağı için araştırmanın iç tutarlılığında bir düşme olacaktır. Bu meta-analizin açmazlarından biri olarak durmaktadır (28-32).

Diğer bir meta-analiz kısıtlılığı retrospektif yani geri-

ye dönük bir araştırma biçimi olmasıdır. Elimizde daha önce yapılmış çalışmalar bulunmaktadır ve bunlara ilişkin herhangi bir düzeltme imkanı bulunmamaktadır. Bu zamansal etki tıbbi uygulamaların da değişimi sonucu daha karmaşık bir hal almaktadır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Meta-analizler günümüz kanıta dayalı tıp uygulamalarında yadsınmaz bir öneme sahiptir. Kullanılacak tanı ve tedavi yöntemlerinin bilimsel kanıtlara dayandırılması ilkesinin yaygınlaşması ve tıp literatürünün her geçen gün artan bir ivmeyle büyümesi bu araştırma yöntemini daha da önemli hale getirmiştir. Tabii ki diğer araştırma yöntemlerinde olduğu gibi meta-analizlerde de kısıtlılıklar vardır ve gerek bu tür bir araştırma planlarken veya uygularken, gerekse bir meta-analiz çalışması okunurken bunlara dikkat edilmelidir (29,34).

Öncelikle bir meta-analiz çalışması yapılıyorsa bu yukarıda temel unsurlarına değinilen ve kapsamlı kitapları bulunabilecek metodolojiye uygun ve titiz planlanmalı ve uygulanmalıdır. Unutulmamalıdır ki; geniş bir literatür taraması ardından, ulaşılabilen yayınların verilerini bir kısım paket programlarla birleştirmek bilimsel doğrulara götürmez. Bir konu hakkında bilimsel bilgileri ileriye götürmek adına, mevcut literatürü neler bulunduğu adına birleştirip özetleyen sistematik derlemeler veya geniş çaplı yeni klinik araştırmalar daha faydalı olacaktır (32,34).

Meta-analizler hakkındaki yanlış algılardan birisi, bu araştırmaların sonuçlarının hemen o günkü bilimsel gerçek olarak kabul edilebileceğidir. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sınıflamasında 1++ kanıt düzeyi olarak randomize kontrollü klinik deneylerin meta-analizi gösterilmektedir. Bu sınıflamanın, yukarıda da sunulan, güncel halinde kanıt düzeyinin yanı sıra bir de kanıt evresi getirilmiş ve bir bilgideki değişim için birden fazla çalışma gerektiği belirtilmiştir. Tıp uygulayıcılarının kararlarında bu noktaya dikkat etmeleri önemlidir (3).

Diğer bir yanlış, genellemedir. Tüm araştırmalarda olduğu gibi, iyi meta-analiz raporları da sınırlarını net çizmelidir. Belli hasta grubunda, belli ilaçlar için yapılmış bir meta-analizin sonucu benzer hasta grupları veya benzer ilaçlara genellenemezler (35).

Sonuç olarak; günlük bilginin toparlanmasına ve yüksek kanıt düzeyinde bilgi üretmeye imkan tanıyan meta-

analizler, büyük bir olanak olmakla birlikte her sorunun cevabını veren sihirli anahtarlar değildir. Bilim insanlarının bu çalışmalara da tüm çalışmalarda olduğu gibi dik-

katli ve seçici bakma gereksinimi vardır.

Teşekkür: Doç. Dr. Selim Kılıç

Kaynaklar:

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS, Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996, Clin Orthop Relat Res. 2007;455:3-5.
- Edirne T, Nedir Bu Kanıta Dayalı Tıp Dedikleri?, Aile Hekimliği Dergisi, 2007, 1(1) 29-31
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50 Guideline Developers, Handbook, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html> [online erişim tarihi 27/02/2009].
- Tina T Ng, McGory ML, Clifford Y, Maggard MA, Meta-analysis in Surgery Methods and Limitations, ARCH SURG., 2006 (141): 1125-30.
- Yach D, Meta-Analysis in Epidemiology, S Afr Med J., 1990, 78(2): 94-7.
- Egger M, Meta-Analysis: Principles and Procedures, BMJ, 1997, 315: 1533-7.
- Jenicek M, Meta-Analysis in Medicine : Where we are and where we want to go. J Clin Epidemiol, 1989, 42: 35-44.
- Chakraborty A, Warner JP, Blizard R, Appraisal of meta-analysis, Psychiatric Bulletin, 1998, 698-701.
- Egger M, Smith GD, Uses and abuses of meta-analysis, Clin Med., 2001, 1(6):478-84.
- Akçıl M, Karaağaoğlu E, Tıpta Meta-analizi, Hacettepe Tıp Dergisi 2001; 32: 184 - 190
- Petitti DB, Meta- Analysis, Decision Analysis And Cost-Effectiveness Analysis, Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, Oxford University Pres, New York. 1994.
- Normand SL, Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. Stat Med, 1999, 18:321-59.
- Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C, Meta-Analysis and Pooled Analysis in Epidemiology, Int J Epidemiol. 1999, 28:1-9.
- DeCoster J, Meta-analysis notes, Department of Psychology University of Alabama, <http://www.stat-help.com/notes.html>; 2004 [online erişim tarihi 27/02/2009].
- Fleiss JL, Gross AJ, Meta-Analysis in Epidemiology, with Special Reference to Studies of the Association Between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer: A Critique. J Clin Epidemiol, 1991, 44: 127-39.
- L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K, Meta-Analysis in Clinical Research, Annual Inter Med. , 1987, 107: 224-33.
- Dickersin K, Berlin JA, Meta-Analysis: State of the Science Epidemiologic Reviews, 1992, 14: 154-76.
- Greenland S, Quantitative Methods in the Review of Epidemiologic Literature. Epidemiol/Reviews, 1987, 9: 1-30.
- Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH, Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. Annual Inter Med., 127:820-6, 1997.
- Olkin I, Diagnostic Statistical Procedures in Medical Meta-Analyses Stat Med., 1999, 18:2331-41.
- Huedo-Medina TB., Sanchez-Meca J, Martinez F, Botella J, Assessing Heterogeneity in Meta-Analysis: Q Statistic or I2 Index?, Psychological Methods, 2006, 2: 193-206
- Miser WF., Applying a Meta-Analysis to Daily Clinical Practice J Am Board Fam Pract, 1999, 13:201-210.
- Egger M., Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test, BMJ 1997; 315:629-634
- Copas J, Shi JQ, Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis, Biostatistics, 2000, 1:247-262.
- Elwood M, Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials. 3rd. Ed. New York: Oxford Medical Pub.; 2003; 198-217.
- Mosteller F ve Colditz GA, Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis). Annu Rev Public Health, 1996, 17:1-23.
- Walter SD, Janad AR, Meta-Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature, Stat Med., 1999, 18: 3409-24.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C, Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple , Graphical Test, BMJ, 1997, 315: 629-34.
- Flather MD, Farkouh ME, Pope JM, Yusuf S, Strengths and Limitations of Meta-Analysis:Larger Studies May Be More Reliable, Controlled Clinical Trials 2003:568-579
- Egger M ve Smith GD, Bias in Location and Selection of Studies BMJ, 1998, 316: 61- 6.
- Boissel JP. Blanchard J, Panak E, Peyrieux JC, Sacks H. Considerations for the Metaanalysis of Randomized Clinical Trials. Contr Clin Trials, 1989, 10: 254-81.
- Brown S, Measurement of Quality of Primary Studies for Meta-Analysis, Nursing Research, 1991, 40: 352-5.
- DerSimonian R, Laird N, Meta-Analysis in Clinical Trials, Controlled Clin Trials, 1986, 7: 177-88.
- Hembree R, Response to Critique of Meta-Analysis, Journal for Research in Mathematics Education, 1992, 3: 284- 9.
- Ashcroft RE, Current epistemological problems in evidence based medicine, J. Med. Ethics, 2004, 131-135.