



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI



**META ANALİZİ İLE MEME KANSERLİ HASTALARDA POLİZOMİ
17'NİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Ezel Özge TAŞ

(Yüksek Lisans Tezi)

DANIŞMAN:

Prof.Dr. İlker ERCAN

BURSA-2017

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum "Polizomi 17'nin meme kanserli hastalar üzerine lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI üzerine etkisinin meta analizi ile araştırılması" adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Adı Soyadı
Tarih ve İmza
Ezel Özge Taş

16.08.2017



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Biyostatistik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ezel Özge Taş tarafından hazırlanan "Meta Analizi ile Meme Kanseri Hastalarında Polizomi 17'nin Etkisinin İncelenmesi" konulu Yüksek Lisans tezi 16/08/2017 günü, 09:00-11:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. İlker Ercan	
Üye	Prof. Dr. Hafize Sezer	
Üye	Doç. Dr. Deniz Sığırlı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Pınar Günel Karadeniz	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Şebnem Özemri Sağ	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Gülşah ÇEÇENER

Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

16/08/2017

Adı Soyadı: Ezel Özge Taş**Anabilim Dalı:** Biyoistatistik**Tez Konusu:** Polizomi 17'nin meme kanserli hastalar üzerine lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI üzerine etkisinin meta analizi ile araştırılması.

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. İlker Ercan**İmza:** 

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Meta Analizi Uygulama Basamakları	4
2.2. Etki Büyüklüğü	4
2.2.1. Etki Büyüklüğü Yansız Tahmin Edicisi.....	6
2.2.2. Korelasyon Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama	6
2.2.3. Ki-kare Değerleri	7
2.2.4. Etki Büyüklüğü Arasındaki Dönüşümler	8
2.3. Meta Analizinde Model Seçimi	10
2.3.1. Sabit etkiler modeli	11
2.3.2. Rastgele etkiler modeli.....	12
2.4. Heterojenliğin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler	14
2.4.1. Q İstatistiği.....	14
2.4.2. I ² İstatistiği.....	15
2.4.3. τ^2 istatistiği.....	15
2.4.4. Forest Grafik	16
2.5. Yayınlarda Yanlılık.....	16
2.5.1. Funnel Grafik	17
2.5.2. Begg's Yöntemi.....	17
2.5.3. Egger Yöntemi.....	18
2.5.4. Trim-Fill Yöntemi	19
2.6. Önemlilik Testlerinin Birleştirilmesi.....	21
2.6.1. Fisher Yöntemi	21

2.6.2. Stouffer Yöntemi	21
2.6.3. Winer Yöntemi	21
2.6.4. Lojit Yöntemi.....	22
2.7. Meta Analitik Yöntemler.....	22
2.7.1. Hedges Olkin Yöntemler	22
2.7.1.1 Hedges Olkin Rastgele Etkiler Yöntemi	22
2.7.1.2 Hedges Olkin Korelasyon Yöntemi	25
2.7.1.3. Hedges Olkin Ağırlıklı İntegrasyon Yöntemi.....	26
2.7.2. Bare Bones Meta Analiz	28
2.7.3. DerSimonian Laird Yöntemi.....	29
2.7.4. Ters Varyans Yöntemi.....	31
2.8. İkili Sonuç Ölçümleri.....	32
2.8.1. İkili Sonuç Ölçümleri İçin Meta Analitik Yöntemler	33
2.8.1.1. Peto Yöntem Veya Tek Adım Yöntemi	33
2.8.1.2. Mantel-Haenszel Yöntemi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	41
4.1. Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin Araştırılması.....	41
4.1.1. Amplifikasyon Olanlarda Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi.....	41
4.1.2. Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi.....	43
4.1.3. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi	46
4.2. Polizomi 17'nin Östrojen Reseptör Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	49
4.2.1. Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin Östrojen Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi.....	49
4.2.2. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Östrojen Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi.....	52
4.3. Polizomi 17'nin Progesteron Reseptör Üzerine Etkisinin Araştırılması	56
4.3.1 Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin Progesteron Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi.....	56
4.3.2. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Progesteron Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi	58
4.4 Polizomi 17'nin Grade Üzerine Etkisinin Araştırılması	61

4.4.1. Amplifikasyon Olanlarda Polizomi 17'nin Grade Üzerine Etkisinin İncelenmesi	61
4.4.2. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Grade Üzerine Etkisinin İncelenmesi.....	69
4.5 Polizomi 17'nin İmmünohistokimya Üzerine Etkisinin Araştırılması.....	77
4.5.1. Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin İmmünohistokimya Üzerine Etkisinin İncelenmesi.....	77
4.6 Polizomi 17'nin Nottingham Prognostic Index (NPI) Üzerine Etkisinin Araştırılması	90
4.6.1 Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin NPI Üzerine Etkisinin İncelenmesi.....	90
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	97
6. KAYNAKLAR	104
7. TEŞEKKÜR	108
8. ÖZGEÇMİŞ.....	109

TÜRKÇE ÖZET

Meta analizi, aynı konuda farklı yer ve zamanda yapılmış birçok çalışma alanında, araştırma sonuçlarını uygun bir özet istatistik seçilerek bir araya getiren yöntemdir. Meta analizi, bir konuda yapılmış birçok çalışma sonuçlarını birleştirmek için tercih edildiği gibi nadir görülen hastalık ve ilgili özellikler söz konusu olduğunda sıklıkla başvurulan sistematik değerlendirme yöntemleridir.

Tez çalışmasında, ikili değer alan veriler için özet istatistiği odds oranını (OR) birleştirmek için kullanılan meta analizi yöntemlerinden en çok tercih edilen Mantel Haenszel ve DerSimonian Laird yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmaların heterojenitesi Cochran Q testine göre değerlendirilmiştir. Meta analizi öncesi çalışmaların yayın yanlılığını Begg ve Egger testleri ile incelenmiştir. Yayın yanlılığının olması durumunda trim fill yöntemi ile meta analiz uygulanmıştır.

Çalışmada, polizomi 17'nin meme kanserli hastalar üzerine immünohistokimya, lenf nodu tutulumu, NPI, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade üzerine etkisinin meta analizi ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, çalışmalar arasında lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI değişkenleri Her2 amplifikasyonu olmayan bulgular, Her2 amplifikasyonu olan bulgular ve Her2 amplifikasyonu olan ve olmayan bulgular birlikte alınarak üç ayrı şekilde araştırmaya dahil edilmiştir.

Sonuç olarak; lenf nodu tutulumunda polizomi 17'nin amplifikasyondan bağımsız olarak bir risk faktörü olduğu, görülmüştür. Grade bakımından ise amplifikasyon olanlarda grade in artmasında polizomi 17'nin risk faktörü olduğu görülmüştür. IHC düzeyleri bakımından ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17 immünohistokimyanın artışı yönünde bir risk faktörü olduğu görülmüştür. NPI indeksi bakımından ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda genelde NPI indeksinin artışı bakımından risk faktörü olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Meta Analizi, Odds Oranı, Polizomi 17, Mantel Haenszel Yöntemi, DerSimonian Laird Yöntemi

İNGİLİZCE ÖZET
EVALUATING THE EFFECT OF POLYSOMİA 17 IN BREAST CANCER
PATIENTS WITH META ANALYSIS

Meta-analysis is a method that combines the results of research by selecting an appropriate summary statistic in many work areas that have been made in different places and times in the same subject. Meta-analysis is often used to combine the results of many studies conducted in a subject, as well as systematic assessment methods that are frequently used in the case of rare diseases and related characteristics.

In this thesis study, Mantel Haenszel and DerSimonian Laird methods, which are the most preferred meta-analysis methods used to combine the summary statistical odds ratio (OR) for binary value data, have been used. The heterogeneity of the studies was evaluated according to the Cochran Q test. The bias of the studies before the meta analysis was analyzed by Begg and Egger tests. In case of publication bias, meta-analysis is applied with trim fill method.

In the study, it was aimed to investigate the effect of polysomia 17 on breast cancer patients by immunohistochemistry, lymph node involvement, NPI, estrogen receptor, progesterone receptor, grade on meta-analysis. For this purpose, studies were performed in three different ways, including findings involving lymph node involvement, estrogen receptor, progesterone receptor, grade, immunohistochemistry, and NPI without Her2 amplification, Her2 amplification findings, and Her2 amplification and non-amplification findings.

As a result; It has been shown that polysomia 17 in lymph node involvement is a risk factor independently of amplification. In terms of grade, polysomia 17 was found to be a risk factor for increased grade in those with amplification. In terms of IHC levels, polysomia 17 was found to be a risk factor for the increase of immunohistochemistry in non-amplification patients. NPI index was found to be a risk factor for the increase in NPI index in general with and without amplification.

Keywords: Meta Analysis, Odds Ratio, Mantel Haenszel Method, DerSimonian Laird Method

1.GİRİŞ

Belli bir konuda literatür incelendiğinde, farklı araştırmacıların yayınları olduğu görölmektedir. Belirli kriterler ölçüsünde bu araştırmalar toplanıp incelendiğinde, aynı konuda yapılmış bu çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklılıklar gösterdiği görölebilmektedir. Farklı çalışma sonuçlarına göre bir sentez yapabilmek için istatistiksel yöntem gereksinim duyulmasından dolayı meta analizi ortaya çıkmış ve geliştirilmiştir (Akçil Temel, 2000).

Bilgilerdeki aşırı artışın, herhangi bir disiplindeki yeni bilgilerin tümünü takip etmeyi imkansız hale getirmesinden dolayı literatür incelemeleri yaparak özet bilgilerden faydalanılması önem kazanmıştır. Literatür incelemeleriyle çelişkili ve kabul görmüş araştırma sonuçlarını açıklamaya çalışmak, araştırma bulgularını özetlemek ve aralarında ilişkiler kurmak bilimsel ve etkili uygulamalardır. Bu amaçla kullanılan yöntem olan meta analizi, belirli bir konu ya da soru hakkında bir dizi çalışmadan elde edilen bulguları birleştirmek için istatistiksel yöntemlerin kullanımını içermektedir (Dawson ve ark., 2016).

Bir etki büyüklüğüne ya da bir sonuca ulaşmak için, ilgili çalışmalardaki verilerin sentezini içeren karmaşık bir istatistiksel yöntem olan meta analizi, özellikle de sağlık bilimleri alanında kanıta dayalı tıp uygulamalarında artarak kabul görmüştür. İlk meta analizi çalışmasının 1904 yılında, tifo aşısının etkinliği üzerine yapıldığı görölmektedir. Sonraki yıllarda da kanıta dayalı tıp uygulamalarında ihtiyacı karşılamasından dolayı ortaya çıkan talep nedeniyle, sağlık bilimlerinde yayınlanmış meta analizi çalışma sayısında ve kalitesinde aşırı bir artış görölmüştür (Mak A ve ark., 2010).

Tıbbi kararların alınmasına destek olarak, hekim deneyimi, patofizyolojik yapılar, temel klinik araştırmalar, niteliksel değerlendirmeler ve gittikçe artış gösteren meta analiz gibi çeşitli referanslar vardır. Meta analiz, sistematik değerlendirmede yer alan çalışma sonuçlarının istatistiksel sentezidir. Genellikle, bireysel denemeler sonuç vermediğinde ya da çelişkili sonuçlar verdiğinde, aynı soruları soran birkaç deneme

yapıldığında ve genel bir sonuca ihtiyaç duyulduğunda meta analizi uygulanır (Bartolucci ve Hillegass, 2010).

Dolayısıyla da meta analizinin sonuçları, etki tahminlerinin kesinliğini arttırabilir, bireysel çalışmaların ortaya koyamadığı soruları yanıtlayabilir, görünüşte uyuşmayan çalışmalardan kaynaklanan tartışmaları çözebilir ve yeni hipotezler oluşturabilir (Haidich, 2010).

Sıklıkla kullanılan meta analizi teknikleri de betimsel tablolar, grafiksel analizler ve istatistiksel yaklaşımlardan oluşmaktadır. Böylece çalışma sonuçlarının özetlenmesi ve yorumlanması daha kolay ve anlaşılır olmaktadır (Goodman ve ark., 2015).

Meta analizinde, doğru sonuçlar elde edebilmek için, analize katılacak çalışmaların sistemli ve dikkatli bir şekilde seçilmesi, incelenmesi, uygun istatistiksel modelin kullanılması ve analiz sonuçlarının doğru yorumlanması gerekir (Çarkungöz ve Ediz, 2009).

Bir meta analizi tanıtımı herhangi bir bilimsel makale tanıtımından önem olarak çok farklı değildir. Meta analizi, makaleyi niçin okuması gerektiğini, makaleyi önemli yapan unsurun ne olduğunu ve daha önce başarıya ulaşılamayan unsurun nasıl başarıya ulaştığını okuyuculara anlatır (Rosenthal, 1995).

Meta analizi uygulamaları, nadir görülen hastalık ve ilgili özellikler söz konusu olduğunda sıklıkla başvurulan sistematik değerlendirme yöntemleridir. Tez çalışmasında da meme kanserli olgularda P17'nin bazı klinik bulgulardaki etkisine yönelik az sayıda ve küçük örneklem büyüklüklerinde çalışmalar olması nedeniyle bu konuda yapılmıştır.

Meme kanseri, toplam kanser vakalarının %23'ünü, kanser nedeni ile ölümlerin %14'ünü oluşturması sebebiyle kadınlarda kanser ile ölümün başlıca nedenlerinden biri ve dolayısıyla en sık tanı konan kanserlerden biridir (Jemal ve ark., 2011). Meme kanserinde, dünya genelinde mortalite oranının insidansa oranı yaklaşık %36'dır. Nispeten olumlu prognoz nedeniyle de meme kanseri ölüm nedeni olarak beşinci sıradadır (Parkin, 2001).

Dünyadaki meme kanserli hastalardan, yarıya yakınının ölümü düşük ve orta gelirli ailelerde meydana gelmektedir. Meme kanserinin insidans dağılımı coğrafî, ekonomik, sosyal, kültürel faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (Özmen, 2001).

HER2, kromozom 17'nin uzun kolunda bulunan bir gen tarafından kodlanan insan epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesidir (17q12–21.32) (Hanna ve ark., 2014). Kötü prognozu belirleyen, ancak anti-HER2 tedavilerinin (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) iyi etkinliğini gösteren kromozom 17q üzerindeki insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 geninin (HER2, resmi adı ERBB2) amplifikasyonu, meme kanseri vakalarının % 15-20'sinde bildirilmektedir (Koudelakova ve ark., 2016). Gen amplifikasyonu, belirli bir kromozomal bölgenin kopya sayısındaki artışı belirtir ve sıklıkla etkilenen genlerin aşırı ekspresyonuyla bağlantılıdır. HER2'nin aşırı ifade edildiği meme tümörlerinin % 90'ından fazlası HER2 lokusunu içeren fokal kazançlar gösterir. Aksine, polizomi, bir veya daha fazla kromozomun ek kopyalarının varlığı ile tanımlanır. Her ne kadar 17 nolu kromozomun polizomisi, HER2 gen dozajını arttırmak için alternatif bir mekanizma sağlasa da, HER2 ekspresyonu, diğer klinikopatolojik değişkenler, prognoz ve tedavi yanıtı üzerindeki etkisi iyi belirlenmemiştir. Yüksek CEP17 sayısı ('polizomi') sıklıkla meme kanserinde bildirilmektedir. Çeşitli tanımlamalar önerilmiş ve hiçbiri standart olarak kabul edilmemiştir, ancak çekirdek başına ortalama ≥ 3 CEP17 sinyali yaygın olarak kabul edilen eşiktir. CEP17 sayısında artış, 'polizomi 17' invaziv meme kanseri serisinde yaygın bir bulgudur. Hücre başına ≥ 3 CEP17 kopyanın tanımını kullanarak bildirilen yaygınlık oranları % 3 ile % 46 arasında değişmektedir. Çalışmalar arasındaki sayısız tutarsızlıklara rağmen, veriler, CEP17 sayısının artmasının ('polizomi'), HER2 amplifikasyonundan daha az olsa da, olumsuz klinikopatolojik değişkenler ve daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceğine dair bazı göstergeler sunmaktadır (Hanna ve ark., 2014).

Tez çalışmasında P17 kapsamında yapılan meta analizinde, p17 nin amplifikasyon olma durumlarına göre lenf nodu tutulumuna, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI indeksine etkileri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meta Analizi Uygulama Basamakları

Meta analizi belirli bir konu ile ilgili toplam kanıtları özetlemek için önceki araştırma sonuçlarını istatistiksel olarak birleştiren ve eleştirel olarak değerlendiren yöntemdir. Meta analizi yerine eş anlamlı olarak genel değerlendirme terimi de kullanılmaktadır (Spector ve Thompson, 1991).

Meta analizi uygulaması genel olarak beş aşamada özetlenebilir.

- i. Araştırma sorusunun belirlenmesi,
- ii. Sistematiik inceleme yapılması,
- iii. Her bir çalışma için verinin toplanması,
- iv. Sonraki analizler için her bir çalışmanın uygun özet ölçümlerinin hesaplanması,
- v. Model (sabit ve rastgele etkiler) seçimi ve uygulanmasıdır (Shorten ve Shorten, 2013).

2.2. Etki Büyüklüğü

İki değişken arasındaki ilişkinin büyüklüğü olan etki büyüklüğü meta analizinin önemli bir verisidir. Meta analizi çalışmalarında, etki büyüklüğünün hesaplanması için farklı yaklaşımlar vardır (Guzzo ve ark., 1987).

Etki büyüklükleri, farklı çalışmalardan elde edilen özet istatistiklerin ortak bir ölçüye dönüştürülmesini sağlamasından dolayı önemlidir. Meta analizinin amacı istatistiksel yöntemler kullanarak aynı amaca yönelik yapılmış çalışmalardan nicel olarak bilgi özetlemek olduğu için çalışma sonuçlarını ortak bir ölçütle özetlemek önemlidir (Camilli ve ark., 2010).

Çalışmalardaki ilgilendiğimiz özellik iki grup arasında karşılaştırılmışsa, meta analizi uygulaması için farklı çalışmaların birleştirilmesinde iki grubun tek bir ortak ölçü üzerinde ifade edilmesi gerekir. Bir kontrol grubu ile bir tedavi grubunun karşılaştırıldığı durumlarda, Glass tedavi ve kontrol durumu arasındaki farklılığın bir

ölçümü olarak bir etki büyüklüğü (EB) önermiştir. Etki büyüklüğü, \bar{Y}_T , deney grubunun ortalamasını, \bar{Y}_C , kontrol grubunun ortalamasını ve S_C , kontrol grubunun standart sapma değerini göstermek üzere eşitlik (2.1)'de ifade edilmektedir (McGaw ve Glass, 1990).

$$EB = \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_C}{S_C} \quad (2.1)$$

Glass'ın öne sürdüğü görüş; varyans çiftlerini birleştirmek, bir kontrol ile çeşitli tedavilerin karşılaştırıldığı bir deneyde özdeş ortalama farklarının farklı standartlaştırılmış değerlerine yol açabilir. Öne sürülen bu görüş her tedavi grubunun örneklem standart sapmalarının farklı olacağı gerçeğine bağlıdır.

Çoğu durumda, iki grup populasyon varyanslarının eşitliği varsayımı mantıklıdır, ki önerilen populasyon varyansının en kesin tahmini birleştirilerek elde edilir olandır. Eşit populasyon varyansları, her deneyde sadece iki grup düşünüldüğü için Glass'ın görüşü geçerli değildir. Bu nedenle standart sapmanın birleştirilmiş bir tahmincisi kullanılarak değiştirilmiş bir tahmin edici olan Hedges g eşitlik (2.2)'de ifade edilmektedir.

$$g = \frac{\bar{Y}_D - \bar{Y}_K}{s} \quad (2.2)$$

s; iki grubun birleştirilmiş standart sapması,

\bar{Y}_D ; deney grubu ortalaması,

\bar{Y}_K ; kontrol grubu ortalaması,

Burada birleştirilmiş örneklem standart sapması,

$$s = \sqrt{\frac{(n_D - 1)s_D^2 + (n_K - 1)s_K^2}{n_D + n_K - 2}} \quad (2.3)$$

n_D ve n_K deney ve kontrol grubunun örneklem sayısıdır.

g'nin yanlılığı ve varyansı yerini tutan Glass'ın etki büyüklüğünün yanlılığı ve varyansına göre daha küçüktür. Hedges g, Glass'ın etki büyüklüğüne göre daha iyi bir tahmin edicidir (Hedges ve Olkin, 1985).

2.2.1. Etki Büyüklüğü Yansız Tahmin Edicisi

Hedges g , deney ve kontrol grupları örneklem varyanslarının her zaman eşit olmadığını dikkate almasına rağmen, 20'den daha az tanımlanan örneklem büyüklükleri için yanlıdır. Bu sorun dönüşüm formülü yardımı ile giderilmektedir (Göçmen, 2004).

N ; deney ve kontrol grubunun toplam örneklem sayısını göstermek üzere, etki büyüklüğünün yansız bir tahmin edicisi;

$$d = c(N - 2)g \quad (2.4)$$

$$d = c(N - 2) \frac{\bar{Y}_D - \bar{Y}_K}{s} \quad (2.5)$$

$$d \cong \left(1 - \frac{3}{4N - 9}\right)g \quad (2.6)$$

d 'nin yanlılığı ve varyansı g 'ninkinden daha küçük olduğu için, d , g 'den daha küçük ortalama hata karesine sahiptir (Hedges ve Olkin, 1985).

Bir araştırmada etki büyüklüğünün küçük, orta ve büyük olarak ifade edilmesi görecelidir. Cohen (1988), etki büyüklüğü “(d)=0,2 küçük”, “(d)=0,5 orta”, “(d)=0,8 büyük” olarak tanımlamıştır. Etki büyüklüğü boyutlarını yorumlamak için genel olarak kabul görülmüş standartlar bulunmakla birlikte etki büyüklüğünün kategorize edilerek yorumlanmasının uygun olmadığına yönelik görüşler de bulunmaktadır (Dunst ve ark., 2004).

2.2.2. Korelasyon Kullanarak Etki Büyüklüğü Hesaplama

Korelasyon katsayısı ρ 'nun tahmini, örneklemelerin korelasyon katsayısı olan r ile ifade edilmektedir (Borenstein ve ark, 2009).

Standartlaştırılmış beta katsayısı ve kısmi korelasyon katsayıları doğrudan r yerine kullanılabilir; ancak pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı iyileştirilmesi gereken bazı istenmeyen özelliklere sahiptir (Bowman, 2011).

Varyansın korelasyona oldukça bağlı olması nedeniyle, korelasyonlar üzerinde meta analizinde, Fisher z ölçeğine dönüştürülerek işlem yapılmaktadır (Borenstein ve ark., 2009; Bowman, 2011; Cohen, 1988; Hedges ve Olkin, 1985).

$$z = 0.5 \log_e \left[\frac{1+r}{1-r} \right] \quad (2.7)$$

z 'nin varyansı,

$$V_z = \frac{1}{n-3} \quad (2.8)$$

Etki büyüklüğünün standart hatası,

$$SH_z = \sqrt{V_z} \quad (2.9)$$

Bu değerlerin sunumunda tekrar korelasyon değerlerine dönüştürmek için eşitlik (2.10) kullanılır.

$$r = \frac{e^{2z} - 1}{e^{2z} + 1} \quad (2.10)$$

2.2.3. Ki-kare Değerleri

Phi katsayısı, 2x2'lik tablolarda sıklıkla kullanılan iki değişken arasındaki uyumun bir ölçüsüdür. Phi katsayısı,

$$\phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}} \quad (2.11)$$

Pearson C katsayısı, satır ve sütun sayısı ikiden çok olan çapraz tablolarda tercih edilen bir ölçüdür.

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + N}} \quad (2.12)$$

Pearson'ın kontenjans katsayısı C, kontenjans tablolarında en yaygın kullanılan ilişki ölçüsüdür. Kontenjans tablolarında değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçen diğer bir ölçü ise Cramer V katsayısıdır. Kontenjans tablo sayısından bağımsız ilişki katsayısı, Cramer V k, minimum satır veya sütun sayısını göstermek üzere eşitlik (2.13)'de ifade edilmiştir.

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{N(k-1)}} \quad (2.13)$$

Cramer V katsayısı, 2xk'lık çapraz tablolarda phi katsayısı ile aynı sonucu vermektedir (Cohen, 1988).

2.2.4. Etki Büyüklüğü Arasındaki Dönüşümler

Bazı çalışmalar t, F ya da diğer istatistikleri kullanarak gruplar arasındaki farklılığın sonuçlarını raporlamaktadır; bazı çalışmalarda χ^2 , r ya da diğer istatistikleri kullanarak değişkenler arasındaki ilişkileri raporlamaktadır. Meta analiz çalışması için farklı çalışmalardaki aynı gruptan istatistiklerinin sentezlenerek özet bir hale getirilmesi için etki büyüklüğüne ya da ortak basit bir ölçüye dönüştürülmesi gerekmektedir (Wolf, 1986).

Ortalamadan ve standart sapmadan bağımsız olarak çalışma istatistiklerinin Cohen d etki büyüklüğüne dönüştürülmesinde, her çalışma istatistiği için ayrı formüller kullanılmaktadır.

t istatistiğinin Cohen d'ye dönüştürülmesi, deney ve kontrol grubu örneklem büyüklüğü eşit olduğu durumda, eşitlik (2.14)'de ve deney ve kontrol grubu örneklem büyüklüğü farklı olduğunda eşitlik (2.15)'de ifade edilmiştir (Cohen,1988; Dunst ve ark., 2004; Göçmen, 2004; Wolf, 1986).

$$d = \frac{2t}{\sqrt{v}} \quad (2.14)$$

v, serbestlik derecesidir ve $v = n_D + n_K - 2$ ile elde edilir.

$$d = t \sqrt{\left(\frac{n_D + n_K}{n_D n_K} \right)} \quad (2.15)$$

F istatistiğinin Cohen d'ye dönüştürmesi eşitlik (2.16)'da ve r istatistiğinin Cohen d'ye dönüştürülmesi ise eşitlik (2.17)'de ifade edilmiştir (Wolf, 1986; Dunst, 2004)

$$d = \frac{2\sqrt{F}}{\sqrt{v}} \quad (2.16)$$

$$d = \frac{2r}{\sqrt{1 - r^2}} \quad (2.17)$$

Tablo 1: Çeşitli test istatistiklerini r'ye dönüştürmek için kullanılan formüller

Dönüştürülecek istatistik	r'ye dönüştürmek için kullanılan formül	Açıklama
t	$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + v}}$	Eşleştirilmiş ya da eşleştirilmemiş t testleri kullanılabilir. v; serbestlik derecesi
F	$r = \frac{F}{F + v(\text{hata})}$	Sadece iki grup ortalaması karşılaştırmak için kullanılır. (yani pay v=1) Sadece tek yönlü ANOVA'larda kullanılır
İki Yönlü ANOVA için	$r = \sqrt{\frac{(F_a * v_a)}{(F_a * v_a) + (F_b * v_b) + (F_{ab} * v_{ab}) + v(\text{hata})}}$	F_a : ilgililenilen ana etki v_a : A'nın serbestlik derecesi F_b : İkinci ana etki v_b : B'nin serbestlik derecesi F_{ab} : etkileşim etkileri v_{ab} : etkileşim serbestlik derecesi
χ^2	$r = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$	n: örneklem büyüklüğü sadece 2x2'lik tablolarda, serbestlik derecesi 1 olduğundan kullanılır.
d	$r = \frac{d}{d^2 + 4}$	

(Lyons, 2003; Wolf, 1986)

Tablo 2: Çeşitli test istatistiklerini Cohen d'ye dönüştürmek için kullanılan formüller

Dönüştürülecek istatistik	d'ye dönüştürmek için kullanılan formül	Açıklama
t	$d = \frac{2t}{\sqrt{v}}$	Eşleştirilmiş ya da eşleştirilmemiş t testleri kullanılabilir v;serbestlik derecesi
F	$d = \frac{2\sqrt{F}}{\sqrt{v(hata)}}$	Sadece iki grup ortalaması karşılaştırmak için kullanılır. (yani pay v =1) Sadece tek yönlü ANOVA'larda kullanılır.
r	$d = \frac{2r}{1 - r^2}$	

(Lyons, 2003; Wolf, 1986)

2.3. Meta Analizinde Model Seçimi

Meta analizi çalışmalarında, çalışmaların sonuçlarını birleştirmek için sabit ve rastgele etkiler modelleri kullanılmaktadır. Çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesinde hangi modelin kullanılacağına karar verilebilmesi için çalışmalar arasındaki etkilerin heterojenliğinin araştırılması gerekir (Takkouche, 1999). Çalışma sonuçlarına ait özet bilgilerin heterojen olması durumunda rastgele etkiler modeli kullanılır. Çalışmalara ait özet bilgilerin homojen olması durumunda sabit etkiler modeli ile rastgele etkiler modeli uyumlu sonuçlar vermektedir (Bonovas ve ark., 2016).

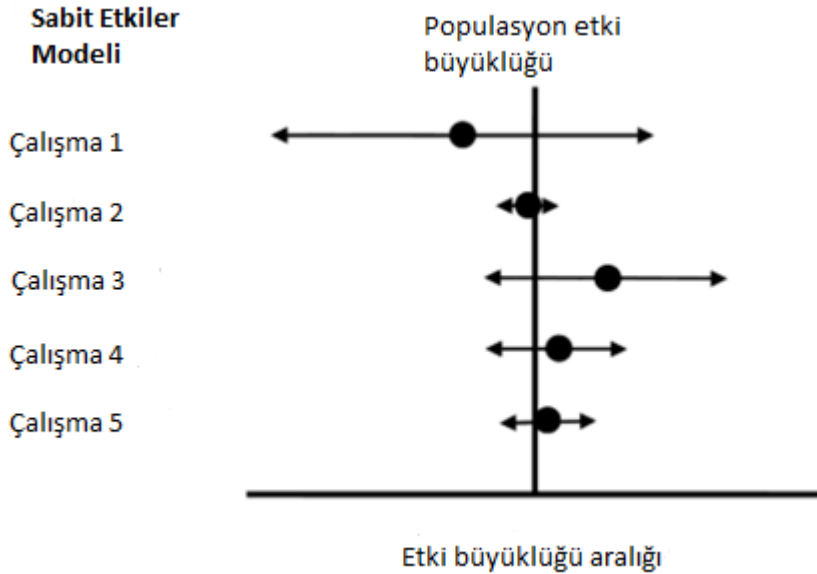
Meta analiz en az iki çalışmaya kadar uygulanabilir, ancak çok az çalışma var olduğunda meta analitik sonuçlar nispeten dengesizdir (Rosenthal, 1995). Meta analizinde ilk adım, sadece her çalışma için güven aralıkları ile birlikte tahmini tedavi etkilerini belirtmek olmalıdır. Birleştirilmiş etki tahminini ve güven aralığını türetmek için sabit etkiler ve rastgele etkiler yöntemleri olarak iki genel felsefe vardır (Spector ve Thompson, 1991).

2.3.1. Sabit etkiler modeli

Sabit etkiler modeli, belirli bir meta analizde tüm çalışmaların etki büyüklüğünün ortak bir parametresi olduğunu varsayar; yani her çalışma tahmini d_{ij} tek ortak parametre δ 'nın bir tahminidir. Tüm çalışmalar geniş örneklem büyüklüğüne sahip ise, tüm etki büyüklüğü tahminleri çalışmalar arasındaki homojenliğin varsayımı altında hemen hemen aynı olabilecektir (Camilli ve ark., 2010). Gözlenen etki büyüklükleri arasındaki herhangi bir farklılık, örnekleme hatası nedeni ile vardır (Nikolakopoulou ve ark., 2016).

Sabit etkiler modelinin varsayımları;

- i. Tek bir gerçek değer, tüm çalışma sonuçlarının temelini oluşturmaktadır.
- ii. Tüm çalışmalar sonsuz büyüklükte ise, çalışmalar aynı tahmini etkiyi verecektir.
- iii. Her çalışma, gerçek etki altında bir fark tahmin eder ve bu etkilerin dağılımı normal bir eğri izler (Ferwana ve Metwally, 2015).

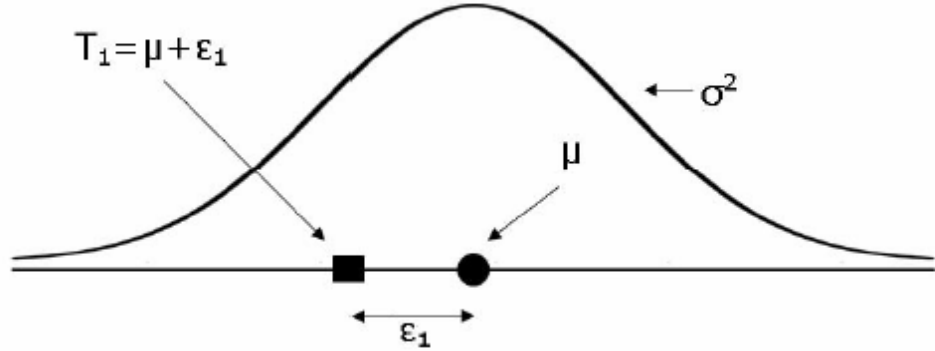


Grafik 1: Sabit etkiler modelinin gösterimi (Card NA, 2012)

Sabit etkiler modeli altında, her bir çalışma için gözlenen etki, anakütle etki büyüklüğü ile örnekleme hatasının toplamına eşittir.

Sabit etkiler modelinin genel bir formülü verilmek istenirse; μ ; ortak etki ve ε_i ; çalışma içi hatayı göstermek üzere eşitlik (2.18)'de ifade edilmektedir (Borenstein ve ark., 2007).

$$T_i = \mu + \varepsilon_i \quad (2.18)$$



Grafik 2: Gözlenen etkiler, μ gerçek etki ve σ^2 varyansına sahip bir dağılımdan örneklerdir. Gözlenen etki T_i ; $\mu + \varepsilon_i$ 'ye eşittir.

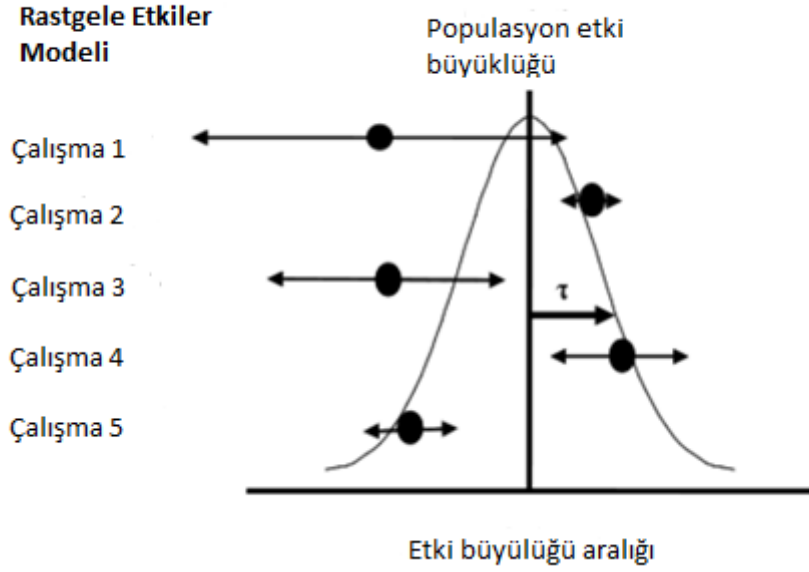
2.3.2. Rastgele etkiler modeli

Rastgele etkiler modeli ortak etki büyüklüğü varsayımına dayanmaz, bu model çalışmalar üzerinden elde edilen sonuçların çeşitli olabileceği olasılığını sağlar. Sabit etkiler modeli tek bir merkezi değere odaklanırken rastgele etkiler modeli çalışma sonuçlarının bir dağılımını incelemek için araştırmacıya olanak tanır (Camilli ve ark., 2010).

Rastgele etkiler varsayımı altında tedavi etkileri çalışmadan çalışmaya çeşitlilik göstermektedir. Gözlenen etki büyüklükleri arasındaki farklılıklar, sadece rasgele hatadan değil aynı zamanda gerçek tedavi etkilerindeki çeşitliliği ile de ilişkilendirilir (Nikolakopoulou ve ark., 2016).

Rastgele etkiler modelinin varsayımları;

- i. Çalışmalar farklı tedavi etkilerini tahmin etmektedir.
- ii. Farklı çalışmaların tedavisi bazı merkezi değer ve değişkenlik derecesiyle birlikte bir dağılıma sahiptir (Ferwana ve Metwally, 2015).



Grafik 3: Rastgele etkiler modelinin gösterimi (Card NA, 2012)

Rastgele etkiler modeli ile yapılan meta analizde gerçek etkinin normal dağıldığı varsayılmaktadır (Borenstein ve ark., 2009). Rastgele etkiler modelinin genel bir formülü verilmek istenirse; μ ; populasyon etki büyüklüklerin dağılımının ortalaması, ε_i ; çalışma içi hata ve ζ_i ; populasyon etki büyüklükleri dağılımı ortalamasından i . çalışmanın güvenilir sapmasını göstermek üzere eşitlik (2.19)'da ifade edilmektedir (Borenstein ve ark., 2007).

$$T_i = \mu + \zeta_i + \varepsilon_i \quad (2.19)$$

Matematiksel olarak, d^2 ; çalışmaların tahmini varyansı olmak üzere sabit etkiler ağırlıkları eşitlik (2.20) ve rastgele etkiler ağırlıkları eşitlik (2.21)'de ifade edilmektedir.

$$\frac{1}{d^2} \quad (2.20)$$

$$\frac{1}{d^2 + \tau^2} \quad (2.21)$$

Eğer çalışmalar arasındaki varyans küçük ise (τ^2 , 0'a yakın), sabit etkiler modeli ve rastgele etkiler modeli benzerdir. Çalışmalar arasındaki varyans büyükse, (τ , d'den çok daha büyük), her bir çalışma için ağırlıklar neredeyse eşit hale gelir (Glasziou ve ark., 2001).

Heterojenliğin yokluğunda, sabit etkiler modeli ve rastgele etkiler modeli benzer sonuçlar vermektedir. Heterojenlik var olduğunda her iki modelin yanlı olabilmesine rağmen, rastgele etkiler modeli kullanımı daha mantıklı olabilir (Bonovas ve ark., 2015).

2.4. Heterojenliğin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Çalışmalar arasında, örnekleme hatasından, çalışmalar arasındaki gerçek farklılıklardan kaynaklanan varyasyonlardan ve çalışmaların farklı karakteristiklerinden dolayı özet istatistiklerde heterojenlikler görülebilir (Normand, 1999).

Heterojenlik için istatistiksel testler, tüm çalışmaların aynı ortalama etki büyüklüğünü tahmin etme varsayımı altında gözlenen varyasyona eşit ya da daha büyük olan çalışmalar arası varyasyonun olabilirliğini tahmin etmek için kullanılır. Heterojenlik için istatistiksel test sonucu, p değeri olarak sunulabilir. Büyük bir p değeri, çalışmalar arası gözlenen varyasyonun makul bir şekilde şansa bağlı olduğunu ve bu nedenle çalışmaların aynı etki büyüklüğünü tahmin ettiği hipotezinin güvenle reddedilemez olduğunu belirtmektedir. Diğer taraftan küçük bir p değeri, çalışmalar arası gözlenen varyasyonun küçük bir olasılıkla şansa bağlı olduğunu belirtir. Çok küçük bir p değeri çalışmalar arası heterojenliğin istatistiksel olarak önemli olduğunu belirtir (Song ve ark., 2001).

2.4.1. Q İstatistiği

Cochran'ın Q testi heterojenliği test etmede kullanılan geleneksel ve kabul görmüş testtir (Sedqwick, 2012).

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (x_i - \bar{x}_w)^2 \quad (2.22)$$

Burada \bar{x}_w gözlenen etki büyüklüklerinin ağırlıklı ortalamasıdır ve eşitlik 2.24'de ifade edilmiştir.

$$w_i = \frac{1}{s_i^2} \quad (2.23)$$

$$\bar{x}_w = \frac{\sum w_i x_i}{\sum w_i} \quad (2.24)$$

Q, (k-1) serbestlik derecesi ile ki-kare dağılımına sahiptir (Cochran, 1954).

2.4.2. I^2 İstatistiği

Higgins ve ark. (2003) çalışma sonuçlarındaki tutarsızlık derecesinin bir ölçüsünü sağlayarak, heterojenlik etkisini nicelleştiren alternatif bir yaklaşım önermektedir. I^2 olarak adlandırılan bu nicelik, heterojenlikten kaynaklanan çalışmalar arasındaki çeşitliliğin yüzdesidir. Q; Cochran'ın heterojenlik testi, ν ; serbestlik derecesi göstermek üzere I^2 İstatistiği eşitlik (2.25)'de ifade edilmiştir.

$$I^2 = \%100 \left(\frac{Q - \nu}{Q} \right) \quad (2.25)$$

I^2 ; %0 ve %100 değerler aldığı için I^2 'nin negatif değerleri sıfıra denk gelir. 0% değeri, heterojenliğin olmadığını belirtir ve I^2 büyüdükçe heterojenliğin arttığını gösterir. Higgins ve ark. (2003) I^2 için kesin olmayan bazı referans noktaları önermiştir. Bu değerler; I^2 'nin %25 değeri için düşük, %50 değeri için orta, %100 değeri için yüksek şeklinde tanımlanmıştır (Higgins ve ark., 2003).

I^2 indeksi, meta analizde sadece heterojenliği değerlendirmede değil, aynı zamanda heterojenliğin boyutunu da değerlendirmektedir (Huedo- Medina ve ark., 2006).

2.4.3. τ^2 istatistiği

τ^2 katsayısı, etki büyüklüğünün varyansı olarak tanımlanmaktadır. Gerçek etkilerin gözlenmesi mümkün olmayacağı için bu varyansı doğrudan hesaplamak mümkün değildir. Bunun yerine gözlenen etkilerden tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Gözlenen etkilerden elde edilen bu tahmin T^2 eşitlik (2.26)'da ve heterojenlik için kullanılan hipotez eşitlik (2.28)'de ifade edilmiştir. (Borenstein ve ark., 2009).

$$T^2 = \frac{Q - \nu}{C} \quad (2.26)$$

Burada Q; Cochran'ın heterojenlik testi, ν ; serbestlik derecesi göstermektedir.

$$C = \sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i} \quad (2.27)$$

$$H_0: \tau^2 = 0 \quad (2.28)$$

$\tau^2 \leq 0$ ise; sabit etkiler modeli kullanımı daha uygun iken, $\tau^2 > 0$ ise rastgele etkiler modeli kullanılmalıdır (Whitehead, 2002).

2.4.4. Forest Grafik

Bir meta analizde elde edilen son tahminler grafiksel olarak, genellikle "Forest Grafik" şeklinde gösterilebilir (Shorten ve Shorten, 2013). Ortak bir ölçek üzerinde bireysel çalışmalardan elde edilen sonuçların grafiksel gösterimi (forest grafik), çalışmalar arasındaki heterojenliğin derecesinin görsel incelenmesine olanak verir (Egger ve ark., 2001).

Tipik bir forest grafikte, her çalışmanın özet istatistiği genellikle kare veya daire şeklindeki sembolle ve bu sembolden geçen yatay çizgi de güven aralığını göstermektedir. Meta analizi sonucunda hesaplanan özet istatistik genellikle elmas şeklinde altta bulunur. Elmasın merkezi birleştirilmiş nokta tahminini ve yatay uçları güven aralığını temsil etmektedir. Forest grafikler, bir bakışta meta analizde bulunan bireysel çalışmalardaki özet istatistikleri hakkında bilgileri vermektedir (Lewis ve Clarke, 2001).

Forest grafikler, x eksenini her bireysel çalışmanın göreceli etkisini yansıtırken, y eksenini etkinin olmadığı x eksenindeki konumundan ($x=1$) çizilir. Grafikte göreceli etkinin $x=1$ olduğu, nokta etkenin olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını gösterir (Lalkhen ve McCluskey, 2008).

2.5. Yayınlarda Yanlılık

Meta analizi uygulamasında karşılaşılan problemlerin en başında farklı çalışmaların birle- şiminden kaynaklanan potansiyel hata ve yanlılık gelmektedir. Bu sorun, birbirinden bağımsız çalışmaların bir araya getirilmesinden kaynaklanmaktadır. Analize düşük kaliteli çalışmalar katıldığında da meta analizi sonuçları

yanlılaşabilmektedir. Ayrıca, bazı özel çalışmaların analize katılması veya dahil edilmemesi de hata ve yanlılığı etkilemektedir (Çarkungöz ve Ediz, 2009). Yayın yanlılığının değerlendirilmesinde funnel grafik yöntemi, Begg'in yöntemi, Egger yöntemi ve Trim-Fill yöntemi en kabul görmüş istatistiksel yaklaşımlardır.

2.5.1. Funnel Grafik

Bir meta analizde funnel grafik, yatay ekseninde tedavi etkisini dikey ekseninde ise ters varyans gibi ağırlık ölçüsü, standart hata ve örnek büyüklüğü istatistiklerinin bulunduğu saçılma grafiğidir.

Funnel grafiğinde asimetri görülmesi yayınlarda yanlılık olduğu konusunda fikir vermektedir. Yayın yanlılığını belirlemek amacıyla da çeşitli testler uygulanır (Lau ve ark, 2006). Funnel grafiğinin biçimi etki ölçümünün değişiminden bir miktar etkilenebilmektedir (Tang ve Liu, 2000).

Funnel grafiğinde, az sayıdaki çalışmalardan oluşan analizlerde etkiler arasında daha fazla değişkenlik görülecek ve daha büyük sayıda çalışmalardan oluşan analizlere göre daha yaygın olacaktır (Normand, 1999). Funnel grafiği, çalışma sayısının az olması durumunda yayınlanma yanlılığını saptayamayabilir (Lau ve ark, 2006).

Yanlılık yokluğunda, grafik simetrik ters huniye benzer; aksine yanlılık var ise grafik genellikle çarpık ve asimetric olacaktır (Egger ve ark., 1997).

2.5.2. Begg's Yöntemi

Düzeltilmiş sıra korelasyon katsayısı, meta analizde yayın yanlılığını tanımlamak için önerilir. Bu yöntem etki büyüklüğü tahminleri ve varyansları arasındaki ilişkilendirmenin derecesine dayanır (Begg ve Mazumdar, 1994). Yayın yanlılığı varsa daha küçük çalışmalar daha büyük etkiler gösterecektir; çünkü daha küçük çalışmalardan elde edilen varyans tahminleri de büyük olacağından etki büyüklüğü ve varyans arasında pozitif bir korelasyon ortaya çıkmaktadır (Egger ve ark, 1997).

Geçerli bir sıra korelasyon testi oluşturmak için, etki büyüklüklerinin standartlaştırılarak varyansların stabilize edilmesi gerekmektedir. t_i^* , standartlaştırılmış etki büyüklüklerini ifade etmektedir. k çalışmadan elde edilen, t_i etki büyüklüğü ve v_i örneklem varyansı olmak üzere;

$$t_i^* = \frac{(t_i - \bar{t})}{(v_i^*)^{1/2}} \quad (2.29)$$

$$\bar{t} = \frac{\sum_{j=1}^k t_j v_j^{-1}}{\sum_{j=1}^k v_j^{-1}} \quad (2.30)$$

varyans ağırlıklı ortalama etki büyüklüğü,

$$v_i^* = v_i - \left(\sum_{j=1}^k v_j^{-1} \right)^{-1} \quad (2.31)$$

v_i^* , $(t_i - \bar{t})$ 'nin varyansıdır.

Standartlaştırılmış etki büyüklükleri (t_i^*) ile örneklem varyansı (v_i) arasındaki korelasyon Kendall'ın sıra korelasyon yöntemine dayanır. Yöntem çalışma çiftlerinin iki faktöre göre (t^* ve v) aynı sıralama içerisinde olmasını gerektirir. Bu durumda normalleştirilmiş test istatistiği z ,

$$z = (x - y) / [k(k - 1)(2k + 5)/18]^{1/2} \quad (2.32)$$

x , bir faktör için aynı sırada sıralanmış tüm mümkün eşlerin sayısını, y ise ters yönde sıralanmışların sayısını göstermektedir (Begg ve Mazumdar, 1994).

2.5.3. Egger Yöntemi

Egger yöntemi ile asimetrinin değerlendirilmesi lineer regresyon yöntemine dayalı olarak yapılır.

$$SND = a + b * SH(d)^{-1} \quad (2.33)$$

(2.33)'de gösterilen regresyon eşitliğinde SND; etki büyüklüğü d 'nin standart hataya bölüldüğü standart normal sapmadır. a , sabit ve b , eğimdir. Sabit değerler (a) funnel grafiğindeki asimetrinin tahminini vermektedir (Egger ve ark., 1997; Song ve ark., 2002).

Asimetrinin var olması durumunda, regresyon doğrusu orjin üzerinden geçmez. Sabit (a), asimetrinin nicel bir ölçümünü sağlar (Egger ve ark., 1997). Sabit sıfırdan ne kadar çok saparsa, asimetri de o kadar belirginleşmektedir. Sabitin anlamlılığı meta analizi çalışmalarında genellikle $\alpha = 0.10$ anlamlılık düzeyine göre test edilir. $p < \alpha$ ise, asimetrinin istatistiksel olarak anlamlı olduğuna karar verilir

(Tang ve Liu, 2000). Sabitin negatif değerleri ise küçük çalışmaların, büyük çalışmalardan daha belirgin faydalı etkiler gösterdiğinin belirtecidir (39) (Egger ve ark., 1997).

2.5.4. Trim-Fill Yöntemi

Trim-fill algortiması, funnel grafik kullanılarak nitel yaklaşımın bir formlizasyonuna dayanmaktadır. Bu algoritma yayın yanlılığı probleminin büyüklüğünü hesaplamak için basit bir hesaplama gerektirir. Trim-fill yöntemi eksik çalışmalar var olduğunda kullanılmaktadır (Duval ve Tweedie, 2000; Duval ve Tweedie, 2012).

Sıra tabanlı veri büyütme tekniği, eksik çalışmaların sayısını tahmin etmek ve şüpheli eksik çalışmaları atfederek test doğruluğunun düzelti miş bir tahminini üretmek için kullanılır. Rastgele ve sabit etkiler modellerinin her ikisinde de yayın yanlılığı hakkında model seçimi etkisini değerlendirmek için kullanılır (Song ve ark., 2002).

n bireysel çalışma ve her bir çalışmada ölçmek istenilen ve genel problem ile alakalı küresel etki büyüklüğü Δ ile gösterilmektedir. $j= 1, \dots, n$ çalışma sayısı olmak üzere; j alışma Y_j etki büyüklüklerini ve σ_j^2 tahmin edilen çalışma içi varyansları üretir. n gözlenen çalışmalara ek olarak yayın yanlılığından dolayı gözlenemeyen ilgili k_0 çalışma olduğu varsayılır. k_0 ' in değeri ve bu k_0 çalışmalarından elde edilmiş olabilecek etki büyüklükleri bilinmemektedir ve tahmin edilmelidir. Bu tahminler hakkındaki belirsizlik meta analiz sonucuna yansıtılmalıdır.

Trim fill algoritması gözlenen etki büyüklüklerinin mutlak değerlerinin sıralamasına ve Δ etrafındaki etki büyüklüklerinin işaretini kullanır.

$Y_i - \Delta$ 'nın gözlenen değeri X_i ile ifade edilir ve $|X_i|$ 'nin gözlenen değerlerin sıralaması r_i^* olarak belirtilir.

$\gamma^* \geq 0$, gözlenen X_i 'lerin pozitif değerleri ile ilişkili sırada en sağdaki uzunluğu belirtir. Gözlenen n değerleri için Wilcoxon sıra test istatistiği,

$$T_n = \sum_{X_i \geq 0} r_i^* \quad (2.34)$$

k_0 , kesilmiş değerler mevcut olduğu için T_n bir Wilcoxon istatistiğinin genel dağılımına sahip değildir.

Bu niceliklere dayanarak Duval ve Tweedie (2000) k_0 'ın üç tahmincisini tanımlamışlardır.

$$R_0 = \gamma^* - 1 \quad (2.35)$$

$$L_0 = \frac{4T_n - n(n+1)}{2n-1} \quad (2.36)$$

$$Q_0 = n - 1/2 - \sqrt{2n^2 - 4T_n + 1/4} \quad (2.37)$$

R_0 tahmin edicisinin ortalama ve varyansı eşitlik (2.38) ve eşitlik (2.39)'da ifade edilmiştir.

$$E[R_0] = k_0 \quad (2.38)$$

$$Var(R_0) = 2k_0 + 2 \quad (2.39)$$

L_0 tahmin edicisinin ortalama ve varyansı eşitlik (2.40) ve eşitlik (2.41)'da ifade edilmiştir.

$$E[L_0] = k_0 - k_0^2/(2n-1) \quad (2.40)$$

$$Var(L_0) = 16var[T_n]/(2n-1)^2 \quad (2.41)$$

$$var[T_n] = (n(n+1)(2n+1) + 10k_0^3 + 27k_0^2 + 17k_0 - 18nk_0^2 - 18nk_0 + 6n^2k_0)/24 \quad (2.42)$$

Q_0 tahmin edicisinin ortalama ve varyansı eşitlik (2.43) ve eşitlik (2.44)'da ifade edilmiştir.

$$E[Q_0] \approx k_0 + \frac{2 var(T_n)}{((n-1/2)^2 - k_0(2n-k_0-1))^{3/2}} \quad (2.43)$$

$$Var(Q_0) \approx \frac{4 var(T_n)}{(n-1/2)^2 - k_0(2n-k_0-1)} \quad (2.44)$$

Bu tahmin edicilerden herhangi biri kullanılırken, negatif olmayan en yakın tamsayıya yuvarlanır, yuvarlanmış tahmin ediciler R_0^+ , L_0^+ , Q_0^+ ile ifade edilir. Simülasyon ve

orijinal veriler ile çalışıldığında L_0^+ tahmin edicisi, R_0^+ ve Q_0^+ tahmin edicilerden daha güçlüdür (Duval ve Tweedie, 2000).

2.6. Önemlilik Testlerinin Birleştirilmesi

Meta analizinde deneysel çalışmalar, etki büyüklükleri veya etki büyüklüklerine dönüşümüne izin veren uygun istatistikler sağlamazsa, meta analiz olasılıkların bir birleşimi şeklinde özetlenebilir (Schwarzer, 1989).

2.6.1. Fisher Yöntemi

Ortak bir hipotezi test etmek için, bir takım bağımsız test sonuçlarının birleştirilmesinde Fisher farklı denemelerden elde edilen olasılık sonuçlarına dayalı bir yöntem tanımlamıştır (Wolf, 1986).

$$\chi^2 = -2 \log_e p_i \quad (2.45)$$

Fisher uniform (tek düze) dağılım ve ki-kare dağılımı arasındaki ilişkiyi kullanmıştır. Bu değer $2k$ (k = çalışma sayısı) serbestlik derecesine sahip ki-kare dağılımının üst sınır değerini gösteren kritik değer ile karşılaştırılır (Hedges ve Olkin, 1985).

2.6.2. Stouffer Yöntemi

Bu yöntem Z standart normal sapmaların toplamına dayanmaktadır. Her bir çalışmanın p değeri, Z skorlarına dönüştürülür ve bu Z skorları tüm çalışmalar arasında toplanarak, toplam çalışma sayısının kareköküne bölünür. Normal sapmalar toplamı, normal sapmanın kendisidir ve tüm p değerlerine geri dönüştürebilir.

$$p_i \rightarrow Z_i$$

$$Z_c = \frac{\sum_{i=1}^k Z_i}{\sqrt{k}} \quad (2.46)$$

Z_c ; standart normal dağılımı göstermektedir. Z_c değeri standart normal dağılımın kritik değeri ile karşılaştırılır (Schwarzer, 1989)

2.6.3. Winer Yöntemi

Winer, 1971'de bağımsız örneklem dağılımlarından doğrudan elde edilen bağımsız t testlerini birleştirmek için bir yöntem sunmuştur.

$$Z_c = \frac{\sum t}{\sqrt{\sum[v/(v-2)]}} \quad (2.47)$$

Bu yöntem $v \geq 10$ olduğu zaman, yaklaşık olarak normal dağılan bir t dağılımının varyansı olan $v/(v-2)$ üzerine dayanmaktadır. Yöntem çok küçük örneklem (10'dan az) üzerine temellenen testler için uygun değildir (Wolf, 1986).

2.6.4. Lojit Yöntemi

k tane bağımsız p değerinin birleştirilmesi için kullanılan diğer bir yöntem lojit yöntemidir.

Her bir p değeri eşitlik (2.48) ile bir logit forma dönüştürülür;

$$L = \log \frac{p_1}{1-p_1} + \dots + \log \frac{p_k}{1-p_k} \quad (2.48)$$

Logit test istatistiği, eşitlik (2.49)'de ifade edilmiştir.

$$L^* = |L| \sqrt{(0.3)(5k+4)/5(5k+2)} \quad (2.49)$$

Bu değer $5k+4$ serbestlik derecesine sahip t dağılımından elde edilen kritik değer ile karşılaştırılır (Hedges ve Olkin, 1985).

2.7. Meta Analitik Yöntemler

Araştırmacılar, çalışmalar arasındaki heterojenliğin olası kaynaklarını ve sonuçların tutarsızlığını araştırmak için meta analitik yaklaşımlar kullanmaktadır. Meta analiz, araştırma bulguları arasında uyumsuzluk olduğunda bulguların ağırlığını özetlemeye ve de tartışmaları çözüme ulaştırmaya yardımcı olmaktadır (Dawson ve ark., 2016).

2.7.1. Hedges Olkin Yöntemler

2.7.1.1 Hedges Olkin Rastgele Etkiler Yöntemi

Deney ve kontrol grubunun olduğu, bir dizi k bağımsız çalışmadan elde edilen veriler olduğu varsayalım.

Y_{ij} ; i. deney üzerinden j. gözlemi ifade etmektedir.

$$Y_{ij}^D \sim N(\mu_i^D, \sigma_i^2), \quad j=1, \dots, n_i^D, \quad i=1, \dots, k$$

$$Y_{ij}^K \sim N(\mu_i^K, \sigma_i^2), \quad j=1, \dots, n_i^K, \quad i=1, \dots, k$$

Ortalama farklara dayalı anakütle etki büyüklüğü eşitlik (2.50)'de ifade edilmiştir.

$$\delta_i = \frac{(\mu_i^D - \mu_i^K)}{\sigma_i} \quad (2.50)$$

δ_i 'nin yansız tahmin edicisi d_i eşitlik (2.51)'de ifade edilmiştir.

$$d_i = \frac{J(N_i - 2)(\bar{Y}_i^D - \bar{Y}_i^K)}{s_i} \quad (2.51)$$

\bar{Y}_i^D ; deney grup ortalaması,

\bar{Y}_i^K ; kontrol grup ortalaması,

s_i ; i. çalışmanın grup içi birleştirilmiş standart sapması (eşitlik 2.3),

$J(m)$; m değerinin 2'den 50'ye kadar değer alabildiği sabit bir terimi ifade etmektedir.

$$J(m) = 1 - \frac{3}{4m - 1} \quad (2.52)$$

Etki büyüklüğü δ sabit değildir, rastgeledir ve bir dağılıma sahiptir.

d_i 'nin koşullu örneklem varyansı eşitlik (2.53)'de ifade edilmiştir.

$$\sigma^2(d_i | \delta_i) = \frac{a_i}{\tilde{n}_i} + (a_i - 1)\delta_i^2 \quad (2.53)$$

$$\tilde{n}_i = \frac{n_i^D n_i^K}{N_i} \quad (2.54)$$

$$N_i = n_i^D + n_i^K \quad (2.55)$$

$$a_i = \frac{(N_i - 2)[J(N_i - 2)]^2}{(N_i - 4)} \quad (2.56)$$

d_i 'nin koşullu örneklem varyansı, δ_i 'ye ve örneklem büyüklüğüne bağlıdır. Bu varyans, koşullu örneklem varyansı eşitliğinde δ_i 'nin bir tahmini olarak d_i kullanılarak tahmin edilebilir.

Örneklem varyansı;

$$\sigma^2(d_i) = \sigma^2(\Delta) + \sigma^2(d_i|\delta_i) \quad (2.57)$$

Burada $\sigma^2(\Delta)$, etki büyüklüklerinin dağılımının varyansını ifade etmektedir.

Etki büyüklüğü $(\delta_1, \dots, \delta_k)$ 'nin tahminleri (d_1, \dots, d_k) olmak üzere d_i 'nin örneklem varyansı;

$$s^2(d) = \sum_{i=1}^k \frac{(d_i - \bar{d})^2}{k-1} \quad (2.58)$$

$$\bar{d} = \sum_{i=1}^k \frac{d_i}{k} \quad (2.59)$$

$s^2(d)$ 'nin beklenen değeri eşitlik (2.60)'da ifade edilmiştir. Burada $\sigma^2(\Delta)$, etki büyüklükleri dağılımının varyansını göstermektedir.

$$E[s^2(d)] = \sigma^2(\Delta) + \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \sigma^2(d_i|\delta_i) \quad (2.60)$$

Gözlenen varyans $s^2(d)$, $E[s^2(d)]$ 'nin yansız bir tahmin edicisidir.

$\sigma^2(d_i|\delta_i)$ 'nin yansız tahmin edicisi;

$$\hat{\sigma}^2(d_i|\delta_i) = c'_i + c''_i d_i^2 \quad (2.61)$$

$$c'_i = \frac{1}{\tilde{n}_i} \quad (2.62)$$

$$c''_i = \frac{(a_i - 1)}{a_i} \quad (2.63)$$

$\sigma^2(\Delta)$ 'nin yansız tahmin edicisi eşitlik (2.64)'da ifade edilmiştir.

$$\hat{\sigma}^2(\Delta) = s^2(d) - \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (c'_i + c''_i d_i^2) \quad (2.64)$$

2.7.1.2 Hedges Olkin Korelasyon Yöntemi

Örneklem korelasyon varyansı, bilinmeyen anakütle korelasyonuna kuvvetlice bağlıdır. r 'nin dağılımını normalleştirmek ve ρ nun varyansını bağımsız hale getirebilmek için Fisher (1921), z dönüşümünü önermiştir (Hedges ve Olkin, 1985).

$$z \equiv z(r) = \frac{1}{2} \log \frac{1+r}{1-r} \quad (2.65)$$

ρ için uygun olan dönüşüm eşitlik (2.66)'da ifade edilmiştir.

$$\zeta = \frac{1}{2} \log \frac{1+\rho}{1-\rho} \quad (2.66)$$

z 'nin varyansı yaklaşık olarak eşitlik (2.67)'de ifade edilmiştir.

$$Var(z) = \frac{1}{n_i - 3} \quad (2.67)$$

Ortak bir ρ tahmin etmek için kullanılan yöntemde genellikle; her bir r , z dönüşümü ile z_1, \dots, z_k 'a dönüştürülmektedir. Daha sonra ağırlıklandırılmış ortalama hesaplanır.

$$z_+ = w_1 z_1 + \dots + w_k z_k \quad (2.68)$$

$$w_i = \frac{(n_i - 3)}{\sum_{j=1}^k (n_j - 3)} \quad (2.69)$$

z_+ 'nin dağılımına büyük örneklem normal yaklaşımı, yaklaşık ρ 'u ζ 'e dönüştürerek test hipotezi eşitlik (2.70) ve eşitlik (2.71) kullanılabilir.

Örneğin, hipotez

$$\rho = \rho_0 \quad (2.70)$$

$$\zeta = \zeta_0 = z(\rho_0) \quad (2.71)$$

α önemlilik seviyesi kullanılarak test istatistiği,

$$(z_+ - \zeta_0) \sqrt{N - 3k} \quad (2.72)$$

Bu değer standart normal dağılımın iki kuyruklu kritik değeri ile karşılaştırılır. Benzer biçimde ρ için güven aralığı eşitlik (2.73)'de ifade edilmiştir. $C_{\alpha/2}$, standart normal dağılımın çift kuyruklu kritik değerini ifade eder.

$$\zeta_A = z_+ - C_{\alpha/2}/\sqrt{N-3k}, \quad \zeta_U = z_+ + C_{\alpha/2}/\sqrt{N-3k} \quad (2.73)$$

ρ için güven aralıkları eşitlik (2.74)'de ifade edilmiştir.

$$\rho_A = z^{-1}(\zeta_A), \quad \rho_U = z^{-1}(\zeta_U) \quad (2.74)$$

Burada z^{-1} eşitlik (2.75) ile hesaplanır.

$$z^{-1}(x) = \frac{(e^{2x} - 1)}{(e^{2x} + 1)} \quad (2.75)$$

Popülasyon korelasyonlarının homojenliğinin hipotez testi (Fisher'in z dönüşümü temelli homojenlik testi) eşitlik (2.76)'da ifade edilmiştir.

r_1, \dots, r_k bir dizi bağımsız örneklem korelasyonu olduğu ve z_1, \dots, z_k 'nin dönüştürülmüş z değerleri olduğu varsayalım.

$$Q = \sum_{i=1}^k (n_i - 3)(z_i - z_+)^2 \quad (2.76)$$

Q istatistiği $k-1$ serbestlik derecesine sahip ki-kare dağılımından elde edilen kritik değeri aşarsa reddedilecektir.

2.7.1.3. Hedges Olkin Ağırlıklı İntegrasyon Yöntemi

k bağımsız çalışmalar serisi, ortak bir δ etki büyüklüğünü paylaştığında, etki büyüklüğü çalışmaların her birinden toplanarak tahmin edilir. Çalışmaların örneklem büyüklüğü farklı ise, daha büyük çalışmalardan tahminler daha küçük çalışmalardaki tahminlerden daha kesin olacaktır.

Ağırlıklandırılmış tahminler formu eşitlik (2.77)'de ifade edilmiştir.

Burada w_i , her bir çalışmanın ağırlığını belirtmektedir.

$$d_w = w_1 d_1 + \dots + w_k d_k \quad (2.77)$$

d_w 'nin varyansını minimize eden ağırlıklar (w_i) hesaplanırken, her bir çalışmanın varyansının tersi ile ağırlıklandırılır.

$$w_i = \frac{1}{\sigma^2(d_i)} / \sum_{j=1}^k \frac{1}{\sigma^2(d_j)} \quad (2.78)$$

$\sigma^2(d_i)$, d_i 'nin varyansıdır.

Genellikle en kesin ağırlıklı tahmin ediciden daha az kesin olan δ 'nun yansız birleştirilmiş bir tahmin edicisi olacaktır.

δ 'nun ağırlıklı tahmin edicisi, her bir çalışma için ağırlıkları hesaplamada δ 'nun örneklem tahmini kullanımına dayanır.

Tahmin edici d_+ , anakütle etki büyüklüğü δ_i 'yi tahmin etmek için d_i kullanılan ağırlıklar hesaplanarak eşitlik (2.79) ile elde edilir.

d_i yansız olmasına rağmen, d_+ yansız değildir. d_+ 'nın yanlılığı büyük örneklerde küçüktür ve örneklem büyüdükçe sifıra eğimlenir.

$$d_+ = \frac{\sum_{i=1}^k d_i}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{\hat{\sigma}^2(d_i)}} \quad (2.79)$$

$$\hat{\sigma}^2(d) = \frac{n_D + n_K}{n_D n_K} + \frac{d^2}{2(n_D + n_K)} \quad (2.80)$$

$$\hat{\sigma}^2(d_+) = \left(\sum_{i=1}^k \frac{1}{\hat{\sigma}^2(d_i)} \right)^{-1} \quad (2.81)$$

Anakütle tahmininin %95 güven aralığı tahmini eşitlik (2.82)'de ifade edilmiştir.

$$d_+ - C_{\alpha/2} \hat{\sigma}^2(d_+) < \text{ort}(\delta) < d_+ + C_{\alpha/2} \hat{\sigma}^2(d_+) \quad (2.82)$$

$C_{\alpha/2}$, standart normal dağılımın çift kuyruklu kritik değeridir. $\hat{\sigma}^2(d_+)$, d_+ 'nin varyansının örneklem tahminidir.

Bir dizi k çalışmalardan etki büyüklüğü tahminlerini birleştirmeden önce çalışmalar, ortak bir etki büyüklüğü paylaşıp paylaşmadığını belirlemek önemlidir.

Etki büyüklüklerinin homojenliği için bir istatistiksel test, etki büyüklüklerinin en az birinin farklı olduğu alternatif hipotezine karşın H_0 hipotezi eşitlik (2.83)'de ifade edilmiştir.

$$H_0 = \delta_1 = \dots = \delta_k \quad (2.83)$$

Etki büyüklüğünün homojenliği için test istatistiği;

$$Q = \sum_{i=1}^k \frac{(d_i - d_+)^2}{\hat{\sigma}^2(d_i)} \quad (2.84)$$

Q 'nun elde edilen değeri $k-1$ serbestlik derecesine sahip ki-kare dağılımı ile karşılaştırılır. Q değeri ki-kare dağılımının kritik değerini aşarsa H_0 hipotezi reddedilir (Hedges ve Olkin, 1985).

2.7.2. Bare Bones Meta Analiz

Bare bones meta analizinde hesaplanması gereken üç ortalama vardır. İlk olarak d 'nin ağırlıklı ortalaması, ikincisi d 'nin ağırlıklı ortalamasına bağlı d 'nin ağırlıklı varyansı ve üçüncü olarak hesaplanması gereken ortalama örneklem hata varyansıdır (Hunter ve Schmidt, 2004).

$$Ort(d) = \frac{\sum w_i d_i}{\sum w_i} = \bar{d} \quad (2.85)$$

$$Var(d) = \frac{\sum w_i [d_i - \bar{d}]^2}{\sum w_i} \quad (2.86)$$

$$Var(e) = \frac{\sum w_i Var(e_i)}{\sum w_i} \quad (2.87)$$

Hunter ve ark (1982), w_i 'yi N_i olarak tanımlamıştır (Hunter ve Schmidt, 1982).

Örneklem hata varyansı $Var(e_i)$; çalışmalar için etki büyüklüğü varyansını gerektirir. $Var(e_i)$ bilinmeyen anakütle etki büyüklüğüne (δ_i) bağlıdır. Çoğu durumda iyi bir yaklaşım δ_i yerine d 'nin ortalama değerini kullanmaktır.

$$Var(e_i) = (4/N_i)(1 + \delta_i^2/8) \quad (2.88)$$

$$Var(e) = (4/\bar{N})(1 + \bar{d}^2/8) \quad (2.89)$$

\bar{N} ; ortalama örneklem büyüklüğüdür. Toplam örneklem büyüklüğü T ile çalışma sayısı k ile belirtilirse,

$$T = \sum N_i \quad (2.90)$$

$$\bar{N} = \frac{T}{k} \quad (2.91)$$

Örneklem hata varyansı için daha kesin formül eşitlik (2.92)'de ifade edilmiştir.

$$Var(e) = [(\bar{N} - 1)/(\bar{N} - 3)](4/\bar{N})(1 + \bar{d}_i^2/8) \quad (2.92)$$

Anakütle etki büyüklüğü varyansı $Var(\delta)$, örnekleme hata varyansını çıkararak örnekleme hatasının etkisi için gözlenen varyans düzeltilebilir.

$$Var(\delta) = Var(d) - Var(e) \quad (2.93)$$

Anakütle etki büyüklüğünün standart hatası;

$$SH_\delta = \sqrt{Var(\delta)} \quad (2.94)$$

Böylece bare bones meta analizinde, örneklem etki büyüklüğü anakütle etki büyüklüğünün sapmasız tahmincisi olarak kabul edilir.

$$Ort(\delta) = Ort(d) \quad (2.95)$$

Anakütle etki büyüklüğünün varyans tahmini eşitlik (2.93)'de ve anakütle etki büyüklüğünün standart hatası eşitlik (2.94)'de ifade edilmektedir.

2.7.3. DerSimonian Laird Yöntemi

Farklı çalışmaların özet istatistiklerini birleştirmede asıl zorluk; çalışma tasarımları ve yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Her bir çalışma farklı örneklem büyüklükleri ve hasta popülasyonlarından dolayı, farklı bir örnekleme hatasına sahiptir (DerSimonian ve Laird, 1986). Çalışmalar arasındaki heterojenliğin nasıl ele alınacağı meta analizi uygulamalarında önemli bir sorundur (Henmi ve Copas, 2010).

Rastgele etkiler modeline dayalı meta analizde ilk adım çalışmalar arası varyans τ^2 için bir tahmin hesaplanmalı ve onun standart hatası tahmin edilmelidir (DerSimonian ve Kacker, 2006).

y_i , i. çalışmanın etki büyüklüğünü göstermek üzere DerSimonian ve Laird (1986) yöntemine göre birleştirilmiş etki büyüklüğü eşitlik (2.96)'de ifade edilmiştir.

$$\mu_W = \frac{\sum_i w_i^* y_i}{\sum_i w_i^*} \quad (2.96)$$

$$w_i^* = \frac{1}{w_i^{-1} + \tau_{DL}^2} \quad (2.97)$$

w_i^* , i. çalışmanın DerSimonian Laird ağırlık faktörü ve çalışma içi varyans ile çalışmalar arası varyansı içermektedir.

$$var(\mu_W) = \frac{1}{\sum_i w_i^*} \quad (2.98)$$

$$SH(\mu_W) = \frac{1}{\sqrt{\sum_i w_i^*}} \quad (2.99)$$

$$\tau_{DL}^2 = \max \left(0, \frac{Q - (k - 1)}{\sum_i w_i - \frac{\sum_i w_i^2}{\sum_i w_i}} \right) \quad (2.100)$$

τ^2 ; çalışmalar arası varyanstır. $\tau^2 \geq 0$; gerçek tedavi etkileri çalışmalar arasındaki değişimin derecesini ve bireysel çalışmalar, tedavi etkilerinin yanlılığının derecesinin her ikisini de yansıtır. $\tau^2 = 0$ olduğu özel durum için, gerçek tedavi etkileri arasında heterojenliğin bulunmadığını ifade eder; yani etki büyüklükleri her çalışmada eşittir ve ortak değer μ 'dür (DerSimonian ve Kacker, 2006).

Burada; y_i , i. çalışmanın etki büyüklüğünü, w_i ; i. çalışmanın varyansının tersini ve \bar{y}_w ise etki büyüklüklerinin ağırlıklı tahmin edicisini göstermek üzere çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan ve (k-1) serbestlik dereceli χ^2 dağılımına sahip Q istatistiği eşitlik (2.101)'de ifade edilmiştir.

$$Q = \sum_i w_i (y_i - \bar{y}_w)^2 \quad (2.101)$$

$$w_i = \frac{1}{s_i^2} \quad (2.102)$$

$$\bar{y}_w = \frac{\sum_i w_i y_i}{\sum_i w_i} \quad (2.103)$$

Tedavi etkisinin tanımlanmasında, yaygın olarak kullanılan üç ölçü; risk farkı, relatif risk (RR), ve odds oranı (OR)'tur. Odds oranı, retrospektif çalışmalar veya vaka kontrol çalışmalarda uygulandığından dolayı ve daha yaygındır (DerSimonian ve Laird, 1986).

μ_W için güven aralığı eşitlik (2.104)'de ifade edilmiştir.

$$\mu_W - Z_{\alpha/2} \frac{1}{\sqrt{\sum_i w_i^*}}, \quad \mu_W + Z_{\alpha/2} \frac{1}{\sqrt{\sum_i w_i^*}} \quad (2.104)$$

(Henmi ve Copas, 2010).

2.7.4. Ters Varyans Yöntemi

Ters varyans yöntemi ikili ya da sürekli verilerin her birini birleştirmek için kullanılabilir. Aşağıdaki formülde yer alan etki büyüklüğü θ ; log OR, log RR, risk farkı, ortalamalar farkı ya da i. denemeden standartlaştırılmış ortalama fark olabilir.

Etki büyüklükleri bireysel çalışmalardan tedavi etkilerinin ağırlıklı ortalamasını hesaplayarak bir araya toplanmış bir tahminini vermek için birleştirilir.

$$\theta_{TV} = \frac{\sum w_i \theta_i}{\sum w_i} \quad (2.105)$$

Ağırlıklar, karesi alınmış standart hataların tersidir.

$$w_i = \frac{1}{SE(\theta_i)^2} \quad (2.106)$$

Dolayısıyla standart hataları daha küçük olan daha büyük çalışmalar standart hataları daha büyük olan küçük çalışmalardan daha fazla ağırlık verilir. Ağırlığın bu seçimi birleştirilmiş θ_{TV} tedavi etkisinin çeşitliliğini en aza indirir.

θ_{TV} ' in standart hatası;

$$SH(\theta_{TV}) = \frac{1}{\sqrt{\sum w_i}} \quad (2.107)$$

Heterojenlik istatistiği;

$$Q = \sum w_i(\theta_i - \theta_{TV})^2 \quad (2.108)$$

Ters varyans yönteminin avantajı, yaygın uygulanabilirliğidir. Standart hataları mevcut olan herhangi bir tahmini birleştirmek için kullanılabilir (Petitti, 2000; Egger ve ark., 2001).

2.8. İkili Sonuç Ölçümleri

Tablo 2.1. İkili veri için etki büyüklüklerinin hesaplanmasında kullanılan kontenjans tablosu

Grup	Etken	
	E^+	E^-
deney	a_i	b_i
kontrol	c_i	d_i

Odds oranı(OR), Relatif Risk (RR), Risk Farkı (RF) ve standart hataları aşağıdaki formüller ile gösterilmiştir (Borenstein ve ark., 2009).

$$OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i} \quad (2.109)$$

$$SH[\ln(OR_i)] = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}} \quad (2.110)$$

$$RR_i = \frac{\frac{a_i}{(a_i + b_i)}}{\frac{c_i}{(c_i + d_i)}} \quad (2.111)$$

$$SH[\ln(RR_i)] = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{a_i + b_i} + \frac{1}{c_i + d_i}} \quad (2.112)$$

$$RF_i = \frac{a_i}{(a_i + b_i)} - \frac{c_i}{(c_i + d_i)} \quad (2.113)$$

$$SH(RF_i) = \sqrt{\frac{a_i b_i}{(a_i + b_i)^3} + \frac{c_i d_i}{(c_i + d_i)^3}} \quad (2.114)$$

2.8.1. İkili Sonuç Ölçümleri İçin Meta Analitik Yöntemler

2.8.1.1. Peto Yöntem Veya Tek Adım Yöntemi

Peto OR (Yusuf ve ark., 1985), olayların gözlenen ve beklenen sayıları arasındaki farklılıklara (G-B) dayanır.

$$OR_{Peto,i} = \exp\left(\frac{G_i - B_i}{V_i}\right) \quad (2.115)$$

i'ninci çalışmada olayın gözlenen ve beklenen değerleri sırasıyla;

$$G_i = a_i \quad (2.116)$$

$$B_i = \frac{(a_i + b_i)(a_i + c_i)}{N_i} \quad (2.117)$$

a_i 'nin hipergeometrik varyansı;

$$V_i = \frac{(a_i + b_i)(c_i + d_i)(a_i + c_i)(b_i + d_i)}{N_i 2(N_i - 1)} \quad (2.118)$$

Standart hata;

$$SE[\ln(OR_{Peto,i})] = \sqrt{\frac{1}{V_i}} \quad (2.119)$$

Özet OR aşağıdaki gibi verilir;

$$OR_{Peto} = \exp\left(\frac{\sum V_i \ln(OR_{Peto,i})}{\sum V_i}\right) \quad (2.120)$$

$$SH[\ln(OR_{Peto})] = \frac{1}{\sqrt{\sum V_i}} \quad (2.121)$$

Özet $\ln(OR_{Petto})$ çalışmalar arasındaki (G-B) toplamının, varyanslarının toplamına bölünmesiyle elde edilir. Bu yöntem; her bir çalışma için gözlenen, beklenen değerlerin ve V_i 'nin sağlandığı durumlarda, çalışmaların alt grupları arasında özet tahminleri hesaplama için çok kolaylık sağlar (Glasziou ve ark., 2001)

Heterojenlik istatistiği eşitlik (2.122)'de ifade edilmiştir (Glasziou ve ark., 2001; Petitti, 2000).

$$Q = \sum V_i (\ln OR_i - \ln OR_i)^2 \quad (2.122)$$

2.8.1.2. Mantel-Haenszel Yöntemi

İkili sonuçlar için genellikle kullanılan sabit etkiler yöntemi, kullanılan ağırlıkların seçilmiş etki ölçüsüne göre (RR, OR, RF) değiştiği Mantel-Haenszel yöntemidir (Glasziou ve ark., 2001).

Veri az olduğunda ters varyans yönteminde kullanılan tedavi etkilerinin standart hatalarının değerleri zayıf olabilir. Mantel Haenszel yöntemleri, alternatif ağırlıklı bir şema kullanır. Veri az olduğunda daha güçlü olduğu görülür ve bu nedenle ters varyans yöntemine tercih edilebilir. Diğer durumlarda ters varyans yöntemine benzer tahminler verir. Mantel-Haenszel yöntemleri sadece ikili sonuçlar için mevcuttur.

Her bir çalışma için analizde her deneme θ_i 'dem etki büyüklüğü w_i ağırlık verilir. Birleştirilmiş etkilerin tüm tahmini θ_{MH} eşitlik (2.123)'de ifade edilmiştir.

$$\theta_{MH} = \frac{\sum w_i \theta_i}{\sum w_i} \quad (2.123)$$

Mantel-Haenszel birleştirilmiş tahmin, birleştirilecek OR, RR ya da risk farkına bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Odds oranlarını birleştirmek için

$$w_i = \frac{b_i c_i}{N_i} \quad (2.124)$$

OR_{MH} 'nin Robins-Greenland-Breslow yöntemine göre varyansı eşitlik (2.125)'de ifade edilmiştir (Robins ve ark., 1986).

$$Var_{MH(\ln(OR))} = \frac{\sum_{i=1}^k P_i R_i}{2(\sum_{i=1}^k R_i)^2} + \frac{\sum_{i=1}^k (P_i S_i + Q_i R_i)}{2 \sum_{i=1}^k R_i \sum_{i=1}^k S_i} + \frac{\sum_{i=1}^k Q_i S_i}{2(\sum_{i=1}^k S_i)^2} \quad (2.125)$$

$$R_i = a_i d_i / N_i \quad (2.126)$$

$$S_i = b_i c_i / N_i \quad (2.127)$$

$$P_i = a_i + d_i / N_i \quad (2.128)$$

$$Q_i = b_i + c_i / N_i \quad (2.129)$$

$$SH(MH_{\ln(OR)}) = \sqrt{Var_{MH(\ln(OR))}} \quad (2.130)$$

Robins-Greenland-Breslow yöntemine göre $(1-\alpha)$ güven aralığı;

$$\exp(\ln\theta_{MH} \pm Z_{\alpha/2} sh(MH_{\ln(OR)})) \quad (2.131)$$

Risk oranlarını birleştirmek için her bir çalışmanın RR ağırlığı;

$$w_i = \frac{c_i(a_i + b_i)}{N_i} \quad (2.132)$$

$$SH[\ln(RR_{MH})] = \sqrt{\frac{P}{R \times S}} \quad (2.133)$$

$$P = \sum_{i=1}^k \frac{((a_i + b_i)(c_i + d_i)(a_i + c_i)) - a_i c_i N_i}{N_i^2} \quad (2.134)$$

$$R = \sum_{i=1}^k \frac{a_i(c_i + d_i)}{N_i} \quad (2.135)$$

$$S = \sum_{i=1}^k \frac{c_i(a_i + b_i)}{N_i} \quad (2.136)$$

Risk farkları için her bir çalışmanın risk farkı ağırlığı;

$$w_i = \frac{(a_i + b_i)(c_i + d_i)}{N_i} \quad (2.137)$$

$$SH(RF) = \sqrt{\frac{J}{K^2}} \quad (2.138)$$

$$J = \sum_{i=1}^k \frac{a_i b_i (c_i + d_i)^3 + c_i d_i (a_i + b_i)^3}{(a_i + b_i)(c_i + d_i) N_i^2} \quad (2.139)$$

$$K = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i + b_i)(c_i + d_i)}{N_i} \quad (2.140)$$

Ancak homojenlik testi ters varyans ağırlıklarına dayanır; Mantel-Haenszel ağırlıklarına dayanmaz. Etki büyüklüğünün homojenlik test istatistiği Q eşitlik 2.141'de verilmiştir.

$$Q = w_i(\theta_i - \theta_{MH})^2 \quad (2.141)$$

θ ; logOR, logRR ya da risk farkıdır (Petitti, 2000; Egger ve ark., 2001).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Polizomi 17'nin meme kanserli hastalar üzerine lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI üzerine etkisinin meta analizi ile araştırılması amacı doğrultusunda “polysomy 17 breast cancer” anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed literatür erişim sistemi taranmış Haziran 2017 tarihine kadar 141 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalardan 18 çalışma araştırma amacımıza uygun bulunmuştur. Polizomi 17'nin meme kanserli hastalar üzerine immünohistokimya, lenf nodu tutulumu, NPI, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade üzerine etkisinin meta analizi ile araştırılması için incelenen yayınlar (Tablo-3)'de verilmiştir.

Bu çalışmalar arasında lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI değişkenleri Her2 amplifikasyonu olmayan bulgular, Her2 amplifikasyonu olan bulgular ve Her2 amplifikasyonu olan ve olmayan bulgular birlikte alınarak üç ayrı şekilde araştırmaya dahil edilmiştir.

Polizomi 17'nin etkisi araştırılırken lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör ve progesteron reseptör “+” olanlar ve olmayanlar olarak analiz edilmiştir. Analizde polizomi 17'nin grade üzerine etkisi araştırılırken grade1-grade2, grade1-grade3 ve grade2-grade3 şeklinde alt kategorilere ayrılarak meta analiz uygulanmıştır.

Polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisi araştırılırken, polizomi 17'nin immünohistokimya 3+ veya 2+ olanlar ile 1+ olanlar üzerine, immünohistokimya 2+ olanlar ile 1+ olanlar üzerine, immünohistokimya 3+ olanlar ile 1+ olanlar üzerine ve immünohistokimya 3+ olanlar ile 2+ olanlar üzerine etkisi alt kategorilere ayrılarak meta analiz uygulanmıştır.

Polizomi 17'nin “Nottingham Prognostik Index” üzerine etkisi araştırılırken, NPI>5.4 olan bulguların NPI<3.4 olan bulgular üzerine, NPI>5.4 olan bulguların ile 3.4< NPI< 5.4 olan bulgular üzerine ve 3.4< NPI< 5.4 olan bulguların ise NPI<3.4 olan bulgular şeklinde alt kategorilere ayrılarak meta analiz uygulanmıştır.

Meta analizi öncesi çalışmaların yayın yanlılığını, grafiksel olarak değerlendirmek için funnel grafiği ile ve hipotez testi olarak da Begg ve Egger testleri ile incelenmiştir. Yayın yanlılığının olması durumunda trim fill yöntemi ile meta analiz uygulanmıştır. Çalışmaların heterojenitesi Cochran Q testine göre değerlendirilmiş olup, çalışmalar arasındaki heterojenliğin derecesini belirlemede I^2 istatistiğinden yararlanılmıştır. Meta analizlerde en az analize alınan çalışma sayısı 3 olarak alındı. Çalışmalarda, homojenlik ve yayın yanlılığı testleri için $\alpha=0,10$ olarak alınmıştır.

Cochran Q testi sonucunda yayınlarda heterojenlik olduğuna karar verilmesi durumunda rastgele etkiler modeli kullanılarak DerSimonian Laird yöntemi uygulanırken, yayınlarda homojenlik olması durumunda sabit etkiler modeli kullanılarak Mantel Haenszel yöntemi uygulanmıştır. İstatistiksel analizlerde Medcalc version 16.4 ve Stata/SE 14.0 programları kullanılmıştır.

Tablo- 3: Meme kanserli hastalarda polizomi 17'nin etkisinin meta analiz ile araştırması için incelenen yayınlar

Yazar Adı	Çalışma	Çalışmanın Yayınlandığı Dergi	Çalışmanın Yayın Yılı
Yang Liu et al	Impact of polysomy 17 on HER2 testing of invasive breast cancer patients	Int J Clin Exp Pathol	2014
Huiyong Jiang et al	Evaluation of chromosome 17 polysomy in breast cancer by FISH analysis of whole nuclei, and its clinicopathological significance	Oncology Letters	2014
Maria Orsaria et al	Chromosome 17 polysomy: correlation with histological parameters and HER2NEU gene amplification	Journal of Clinical Oncology	2013
Maria Cuadros et al	Real-Time RT-PCR Analysis for Evaluating the Her2/neu Status in Breast Cancer	Pathobiology	2010
Isabelle Vanden Bempt et al	Polysomy 17 in Breast Cancer: Clinicopathologic Significance and Impact on HER-2 Testing	Journal of Clinical Oncology	2008
Cristina Corzo	Does Polysomy of Chromosome 17 Have a Role in ERBB2 and Topoisomerase II α Expression?	Tumor Biology	2007
Rosalba Torrisi et al	HER2 status in early breast cancer: Relevance of cell staining patterns, gene amplification and polysomy 17	European Journal of Cancer	2007
Masatsugu Takehisa et al	Chromosomal Aneusomy (Chr 1, 11, 17) Detected by Fluorescence <i>In Situ</i> Hybridization May be a Prognostic Factor in Breast Cancer	Anticancer Research	2007
Lissandra Dal Lago	Correction for chromosome-17 is critical for the determination of true Her-2/neu gene amplification status in breast cancer	Molecular Cancer Therapeutics	2006
Tahsin Yakut et al	Comparative Analysis of HER-2/neu Amplification, Overexpression and Polysomy 17 in Patients with Metastatic Breast Cancer	International Journal of Hematology and Oncology	2006

Tablo- 3 devamı: Meme kanserli hastalarda polizomi 17'nin etkisinin meta analiz ile araştırması için incelenen yayımlar

Erinn Downs-Kelly et al	The Influence of Polysomy 17 on HER2 Gene and Protein Expression in Adenocarcinoma of the Breast	Am J Surg Pathol	2005
Dolly Varshney et al	Determination of HER-2 Status and Chromosome 17 Polysomy in Breast Carcinomas Comparing HercepTest and PathVysion FISH Assay	Am J Clin Pathol	2004
A.D. Watters et al	Chromosome 17 aneusomy is associated with poor prognostic factors in invasive breast carcinoma	Breast Cancer Research and Treatment	2003
Lydia Nakopoulou et al	Evaluation of Numeric Alterations of Chromosomes 1 and 17 by In Situ Hybridization in Invasive Breast Carcinoma With Clinicopathologic Parameters	Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology	2002
Kazuyoshi Kunitomo et al	Detection of cerb B-2 (HER-2/neu) amplification in breast carcinoma by fluorescence in situ hybridization on tissue sections and imprinted cells	Pathology International	2002
Shikha Bose et al	Her-2/neu Gene Amplification in Low to Moderately Expressing Breast Cancers: Possible Role of Chromosome 17/Her-2/neu Polysomy	The Breast Journal	2001
Fumine Tsukamoto et al	Clinicopathologic Analysis of Breast Carcinoma with Chromosomal Aneusomy Detected by Fluorescence In Situ Hybridization	Cancer Cytopathology	2000
Daniel Visscher et al	Histopathologic Analysis of Chromosome Aneuploidy in Ductal Carcinoma In Situ	Human Pathology	2000

4. BULGULAR

4.1. Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin Araştırılması

4.1.1. Amplifikasyon Olanlarda Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi

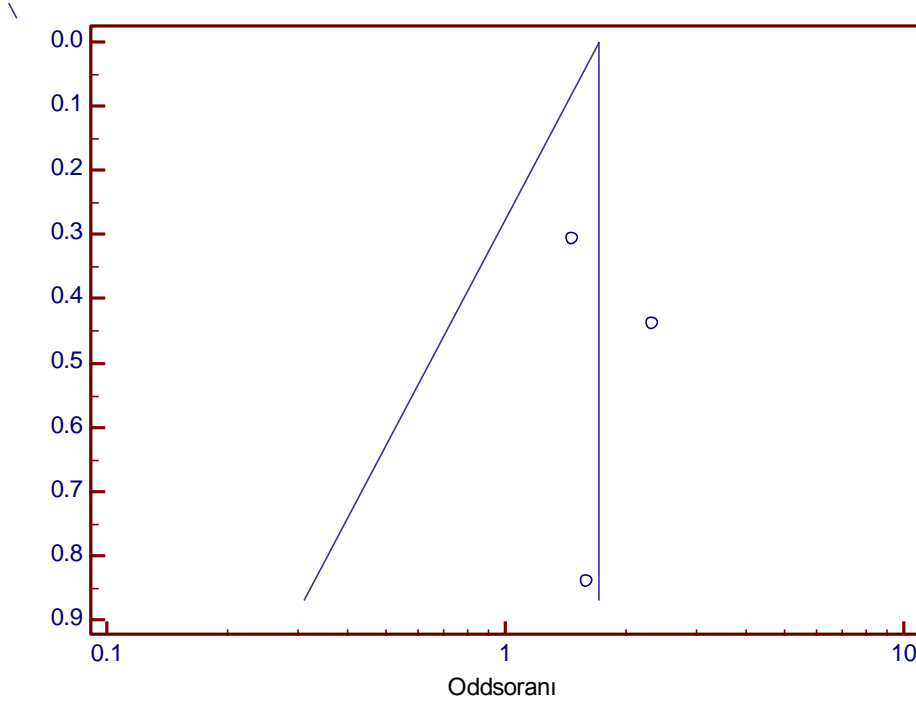
Polizomi 17'nin lenf nodu tutulumu üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 3 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.1'de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.1'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.2'de ve Begg's testi Tablo-4.3'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,688$; $I^2 = \%0$). Polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.4'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.2'de sunulmuştur.

Tablo-4.1 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Lenf Nodu +	Lenf Nodu -
Watters et al- 2003	Polizomi 17	51	38
	Her-2 Neg	40	44
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	9	7
	Her-2 Neg	4	5
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	27	15
	Her-2 Neg	20	26



Şekil-4.1 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.2 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	0,3567	0,5572	0,64	0,637	-6,7239	7,4373
Yanlılık	0,4577	1,3382	0,34	0,790	-16,5468	17,4622

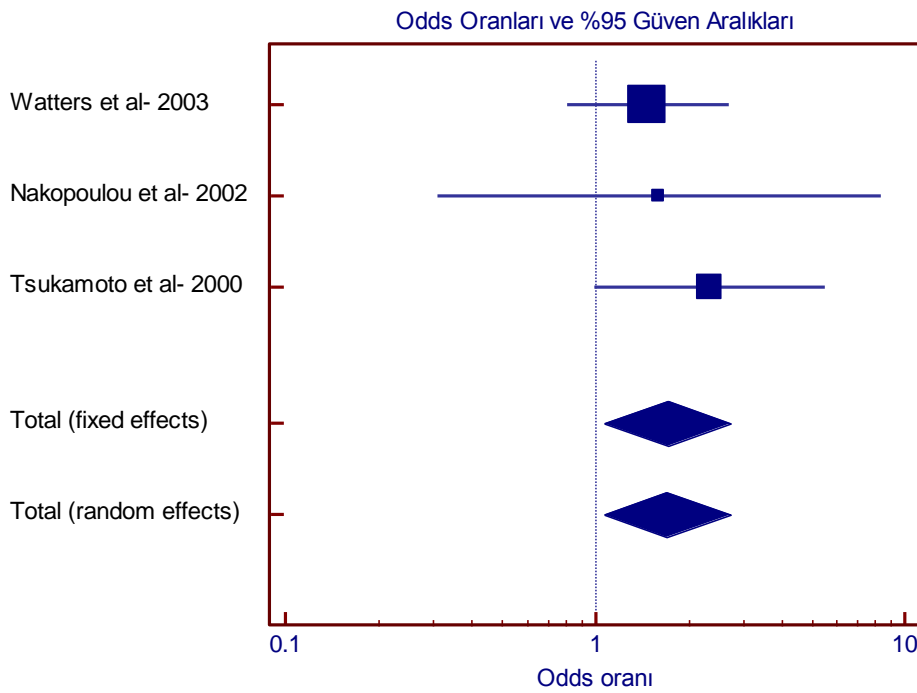
Tablo-4.3 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
1	1,91	3	0,52	0,602

Tablo-4.4 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin lenf noduna tutulumuna etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Watters et al- 2003	51/89	40/84	1,476	0,810-2,690			61,71
Nakopoulou- 2002	9/16	4/9	1,607	0,310-8,322			8,21
Tsukamoto et al- 2000	27/42	20/46	2,340	0,991-5,525			30,08
Sabit Etkiler	87/147	64/139	1,708	1,068-2,733	2,234	0,025	100

$$Q = 0,748; \nu = 2; p = 0,688; I^2 = \% 0,00$$



Şekil-4.2 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin lenf nodun tutulumuna etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.1.2. Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi

Polizomi 17'nin lenf nodu tutulumu üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 5 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.5 de verilmiştir.

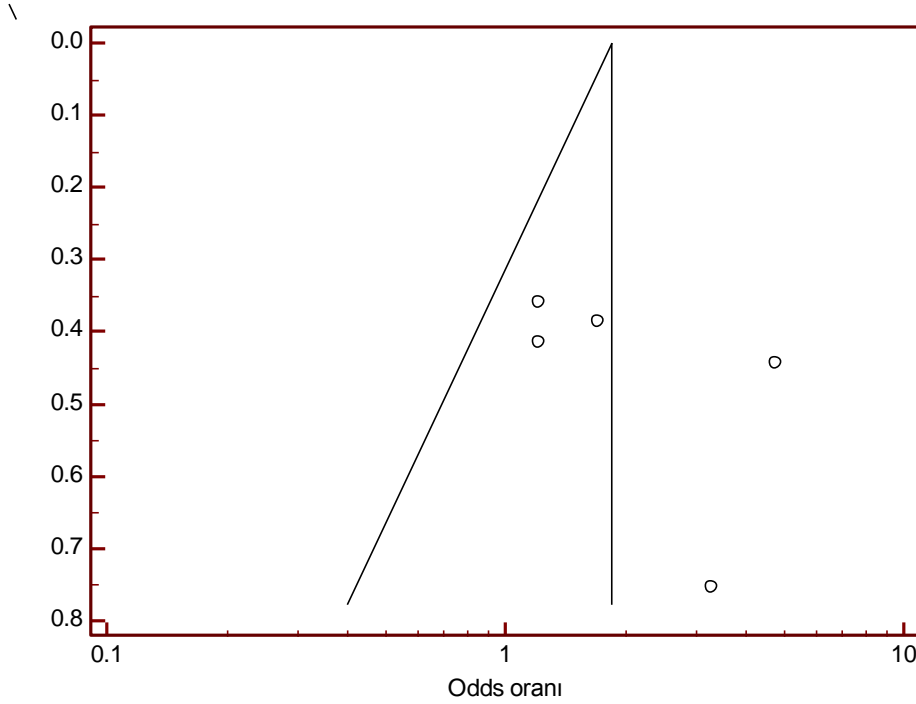
Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.3'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-

4.6’de ve Begg’s testi Tablo-4.7’de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,107$; $I^2 = \%47,38$). Polizomi 17’nin lenf nodu tutulumuna etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.8’de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.4’de sunulmuştur.

Tablo-4.5 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17’nin lenf nodu tutulumuna etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Lenf Nodu +	Lenf Nodu -
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	15	19
	Her-2 Neg	49	106
Jiang et al- 2014	Polizomi 17	27	10
	Her-2 Neg	26	46
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	27	35
	Her-2 Neg	26	41
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	9	6
	Her-2 Neg	5	11
Dal Lago- 2006	Polizomi 17	23	14
	Her-2 Neg	42	31



Şekil-4.3. Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo 4.6 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,6231	1,2030	-0,52	0,640	-4,4519	3,2056
Yanlılık	2,9184	2,8043	1,04	0,375	-6,0062	11,8431

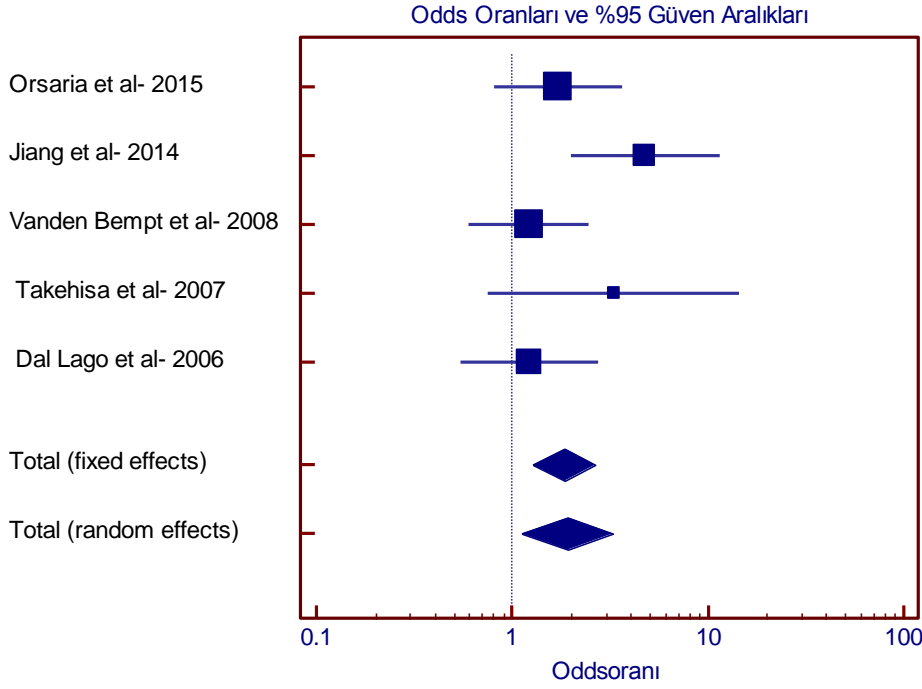
Tablo-4.7 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
6	4,08	5	1,47	0,142

Tablo-4.8 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin lenf noduna etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Orsaria et al- 2015	15/34	49/155	1.708	0,801-3,641			24,68
Huiyong Jiang et al- 2014	27/37	26/72	4.777	2,000-11,407			18,66
Vanden Bempt et al- 2008	27/62	26/67	1.216	0,603-2.456			28,65
Takehisa et al- 2007	9/15	5/16	3.300	0,753-14,469			6,47
Dal Lago et al- 2006	23/37	42/73	1.213	0,539-2,727			21,53
Sabit Etkiler	101/185	148/383	1.841	1,272-2,663	3,239	0,001	100

$$Q = 7,602; \nu = 4; p = 0,107; I^2 = \%47,38$$



Şekil-4.4 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin lenf noduna etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.1.3. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi

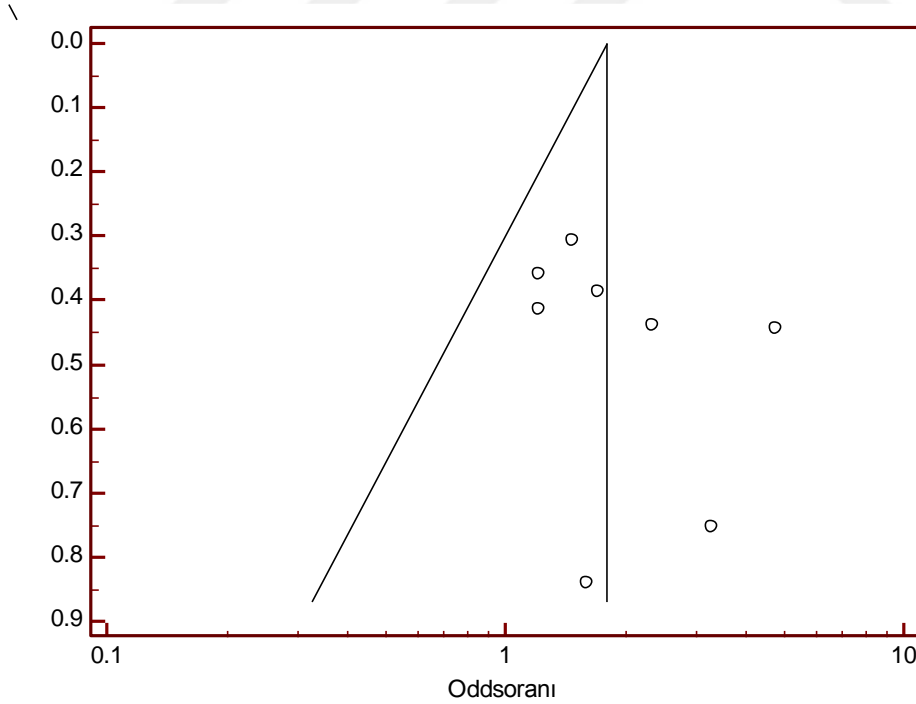
Polizomi 17'nin lenf nodu tutulumu üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 8 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.9'da verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.5'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.10'de ve Begg's testi Tablo-4.11'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,299$; $I^2 = \%16,59$). Polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.12'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.6'da sunulmuştur.

Tablo-4.9 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Lenf Nodu +	Lenf Nodu -
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	15	19
	Her-2 Neg	49	106
Jiang et al- 2014	Polizomi 17	27	10
	Her-2 Neg	26	46
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	27	35
	Her-2 Neg	26	41
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	9	6
	Her-2 Neg	5	11
Dal Lago et al- 2006	Polizomi 17	23	14
	Her-2 Neg	42	31
Watters et al- 2003	Polizomi 17	51	38
	Her-2 Neg	40	44
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	9	7
	Her-2 Neg	4	5
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	27	15
	Her-2 Neg	20	26



Şekil-4.5 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.10 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,0055	0,5876	-0,01	0,993	-1,4435	1,4323
Yanlılık	1,4227	1,3855	1,03	0,344	-1,9675	4,8130

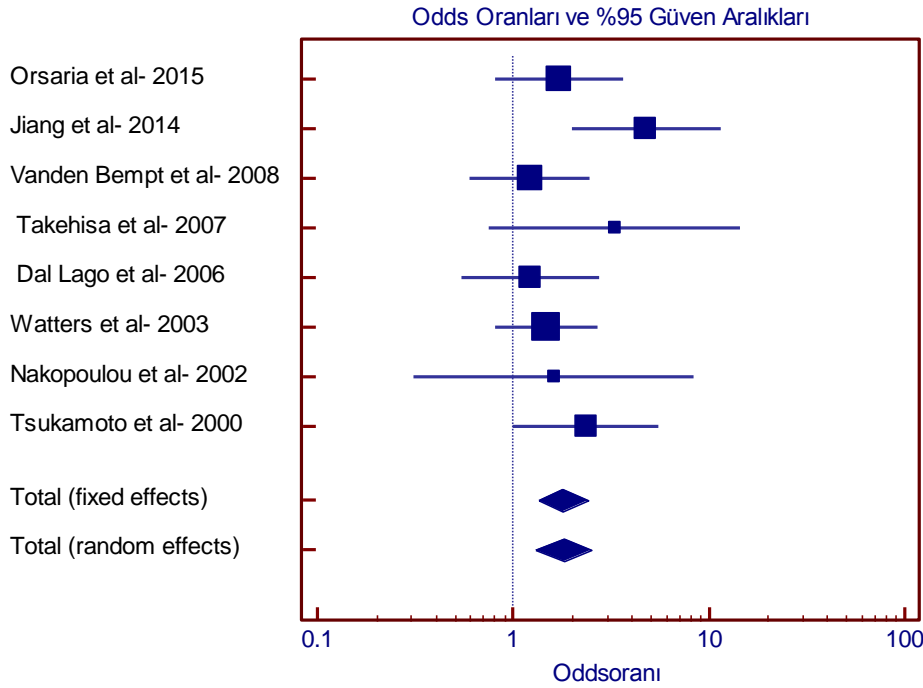
Tablo-4.11 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
12	8,08	8	1,48	0,138

Tablo-4.12 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin lenf nodun tutulumuna etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Orsaria et al- 2015	15/34	49/155	1,708	0,801-3,641			15,08
Jiang et al- 2014	27/37	26/72	4,777	2,000-11,407			11,40
Bempt et al- 2008	27/62	26/67	1,216	0,603-2,456			17,51
Takehisa et al- 2007	9/15	5/16	3,300	0,753-14,469			3,95
Dal Lago- 2006	23/37	42/73	1,213	0,539-2,727			13,15
Watters et al- 2003	51/89	40/84	1,476	0,810-2,690			24,01
Nakopoulou- 2002	9/16	4/9	1,607	0,310-8,322			3,19
Tsukamoto et al- 2000	27/42	20/46	2,340	0,991-5,525			11,70
Sabit Etkiler	188/332	212/522	1,789	1,338-2,392	3,927	<0,001	100

$Q=8,392$; $\nu = 7$; $p= 0,299$; $I^2 = \% 16,59$

**Şekil-4.6** Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin lenf nodun tutulumuna etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.2. Polizomi 17'nin Östrojen Reseptör Üzerine Etkisinin Araştırılması

4.2.1. Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin Östrojen Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi

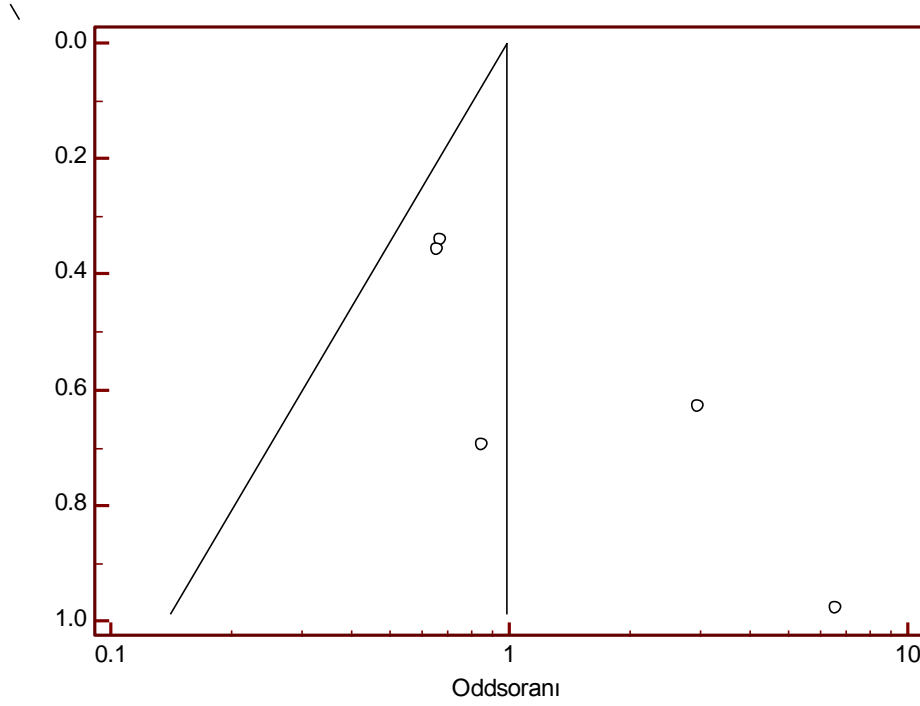
Polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup amplifikasyon olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 5 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.13'de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.7'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.14'de ve Begg's testi Tablo-4.15'de verilmiştir. Yapılan testler sonucunda yayın yanlılığı olduğu görülmüştür (Begg ve Mazumdar ($p=0,142$) ve Egger ($p=0,067$)). Yayın yanlılığı olması nedeniyle Trim Fill yöntemi uygulanmış ve yenilenen funnel grafiği Şekil-4.8'de verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,021$; $I^2 = \%57,36$). Polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.16'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.9'da sunulmuştur.

Tablo-4.13 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Östrojen Reseptör +	Östrojen Reseptör -
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	41	3
	Her-2 Neg	142	31
Liu et al- 2014	Polizomi 17	32	16
	Her-2 Neg	172	58
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	4	58
	Her-2 Neg	5	62
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	6	5
	Her-2 Neg	2	11
Dal Lago- 2006	Polizomi 17	36	18
	Her-2 Neg	91	30



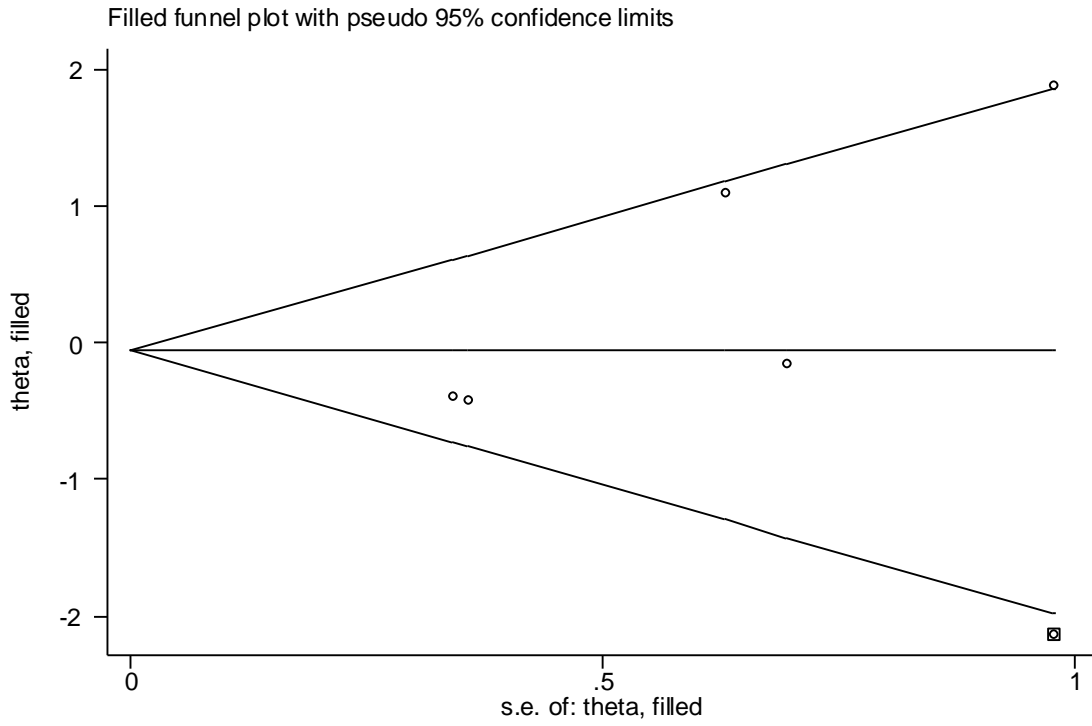
Şekil-4.7 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.14 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-1,5108	0,5369	-2,81	0,067	-3,2195	0,1978
Yanlılık	3,1768	1,1269	2,82	0,067	-0,4094	6,7632

Tablo-4.15 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
6	4,08	5	1,47	0,142



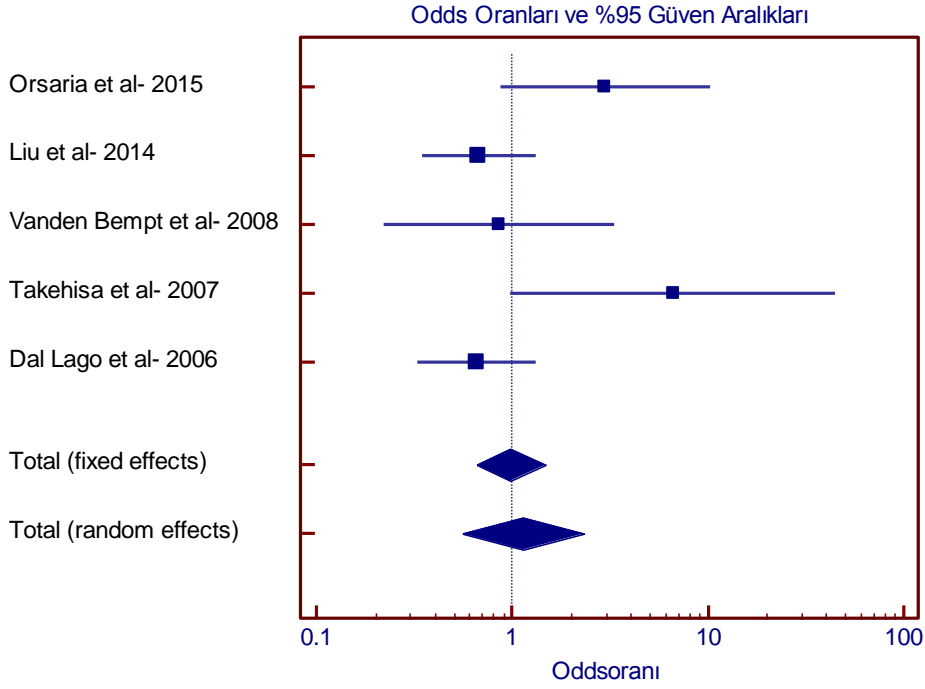
Şekil-4.8 Trim fill uygulaması ile elde edilen funnel grafik

Tablo-4.16 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Orsaria et al- 2015	41/44	142/173	2,984	0,868-10,259			17,75
Liu et al- 2014	32/48	172/230	0,674	0,345-1,318			28,42
Vanden Bempt et al- 2008	4/62	5/67	0,855	0,219-3,341			15,91
Takehisa et al- 2007	6/11	2/13	6,600	0,970-44,927			10,14
Dal Lago et al- 2006	36/54	91/121	0,659	0,327-1,328			27,77
Rastgele Etkiler	119/219	412/604	1,142	0,559-2,332	0,365	0,715	100
Rastgele Etkiler *	119/219	412/604	0,940	-0,816-0,695	-0,157	0,875	100

Rastgele Etkiler * =Trim fill uygulanmış sonuçlar

$$Q = 13,326; \nu = 5; p = 0,021; I^2 = \% 57,36$$



Şekil-4.9 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.2.2. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Östrojen Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi

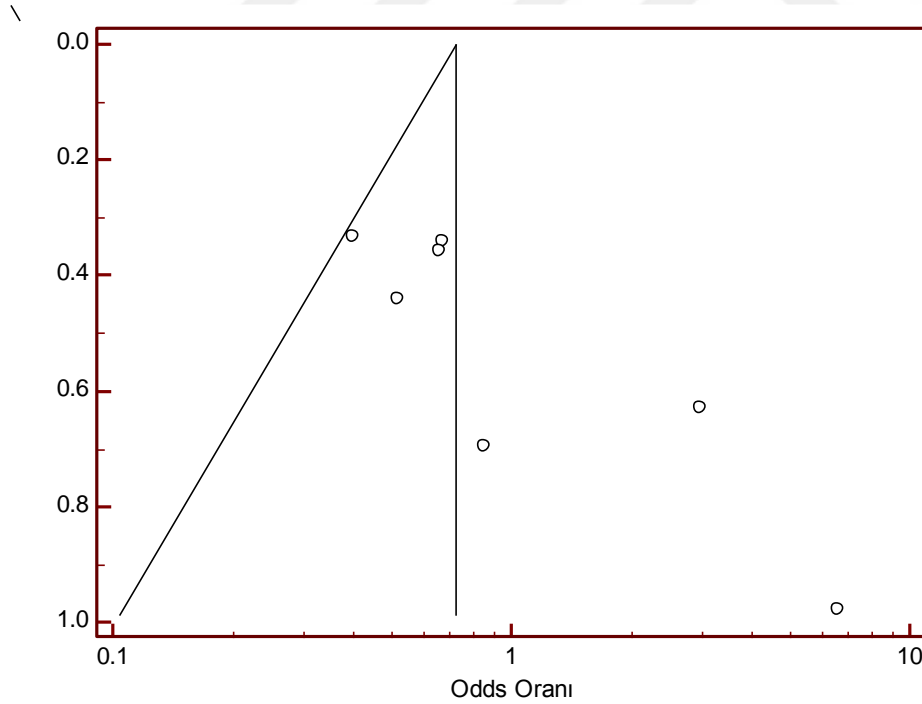
Polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 7 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.17 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.10'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.18'de ve Begg's testi Tablo-4.19'de verilmiştir. Yapılan testler sonucunda yayın yanlılığı olduğu görülmüştür (Begg ve Mazumdar ($p=0,099$) ve Egger ($p=0,024$)). Yayın yanlılığı olması nedeniyle Trim Fill yöntemi uygulanmış ve yenilenen funnel grafiği Şekil-4.11'de verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,03$; $I^2 = \%57,34$). Polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.20'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.12'da sunulmuştur.

Tablo-4.17 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Östrojen Reseptör +	Östrojen Reseptör -
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	41	3
	Her-2 Neg	142	31
Liu et al- 2014	Polizomi 17	32	16
	Her-2 Neg	172	58
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	4	58
	Her-2 Neg	5	62
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	6	5
	Her-2 Neg	2	11
Dal Lago et al- 2006	Polizomi 17	36	18
	Her-2 Neg	91	30
Watters et al- 2003	Polizomi 17	60	43
	Her-2 Neg	63	18
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	20	22
	Her-2 Neg	28	16



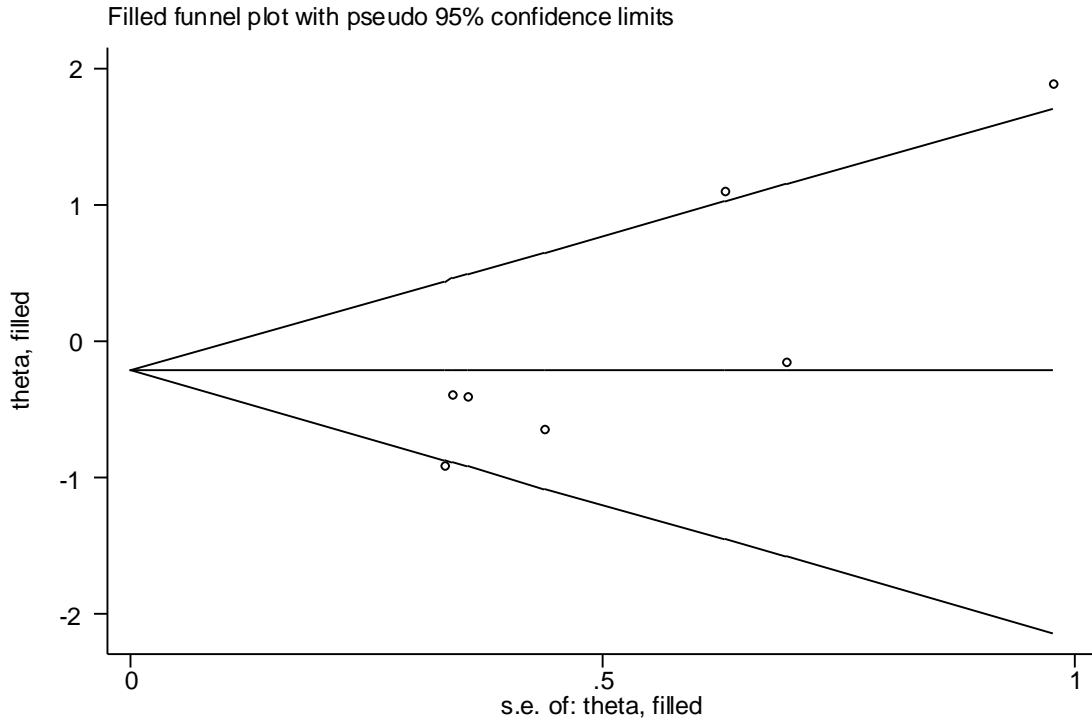
Şekil-4.10 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.18 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-1,8598	0,4867	-3,82	0,012	-3,1109	-0,6086
Yanlılık	3,5499	1,1063	3,21	0,024	0,7058	6,3939

Tablo-4.19 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
11	6,66	7	1,65	0,099



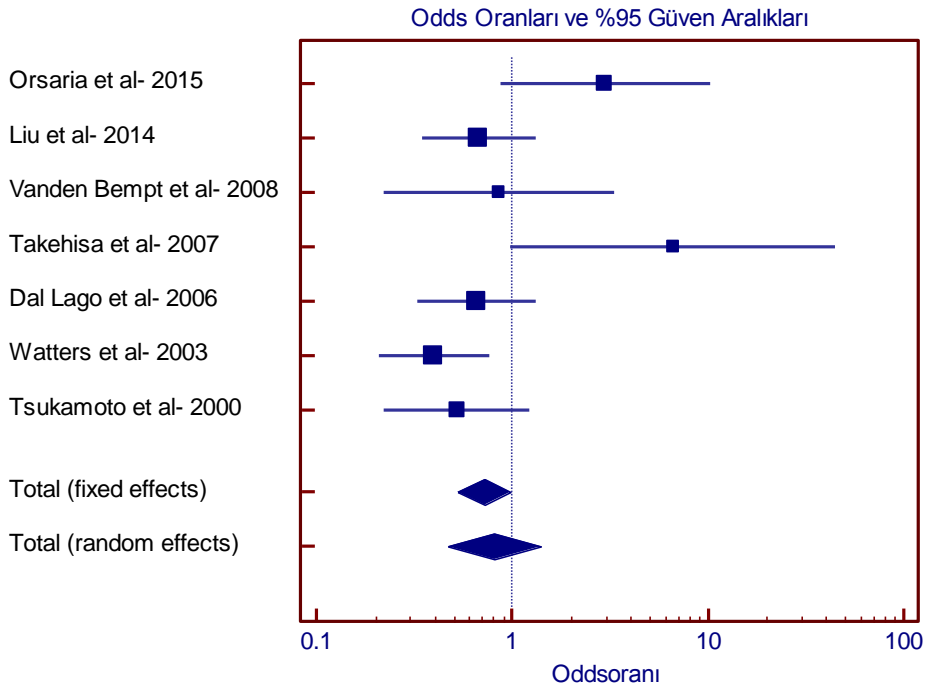
Şekil-4.11 Trim fill uygulaması ile elde edilen funnel grafik

Tablo-4.20 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Orsaria et al- 2015	41/44	142/173	2,984	0,868-10,259			11,14
Liu et al- 2014	32/48	172/230	0,674	0,345-1,318			19,07
Vanden Bempt et al- 2008	4/62	5/67	0,855	0,219-3,341			9,87
Takehisa et al- 2007	6/11	2/13	6,600	0,970-44,927			6,08
Dal Lago et al- 2006	36/54	91/121	0,659	0,327-1,328			18,56
Watter et al- 2003	60/103	63/81	0,399	0,207-0,767			19,34
Tsukamoto et al- 2000	20/42	28/44	0,519	0,219-1,231			15,95
Rastgele Etkiler	199/364	503/729	0,808	0,472-1,381	-0,780	0,435	100
Rastgele Etkiler*	199/364	503/729	0,806	-0,750-0,320	-0,788	0,430	100

Rastgele Etkiler * =Trim fill uygulanmış sonuçlar

$Q= 13.954; \nu = 6; p= 0,03; I^2 = \% 57.34$



Şekil-4.12 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.3. Polizomi 17'nin Progesteron Reseptör Üzerine Etkisinin Araştırılması

4.3.1 Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin Progesteron Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi

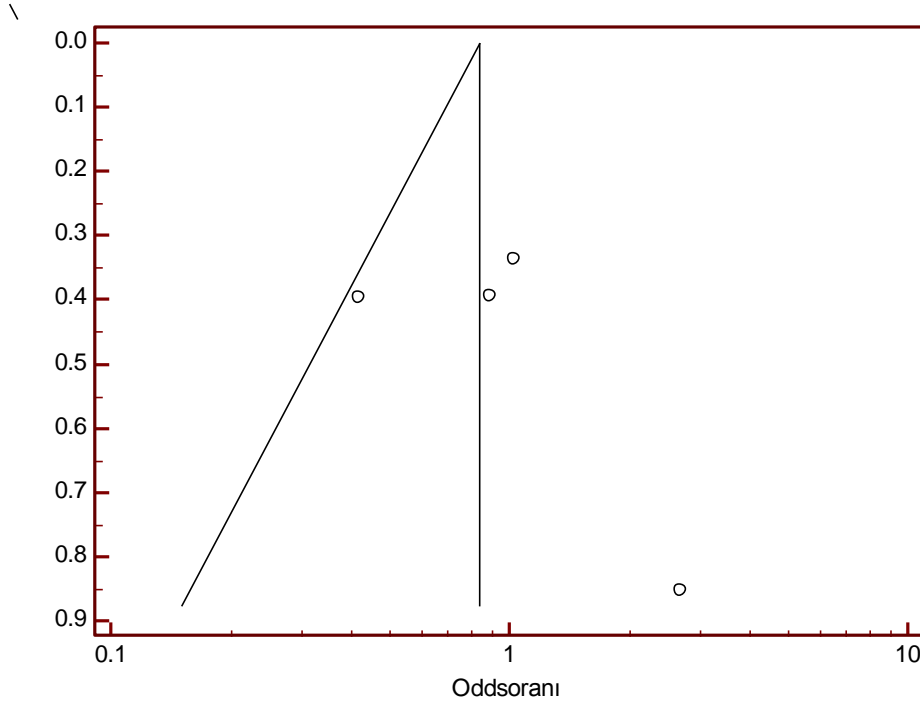
Polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 4 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.21 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.13'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.22'de ve Begg's testi Tablo-4.23'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,148$; $I^2 = \%43,76$). Polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.24'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.14'de sunulmuştur.

Tablo-4.21 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Progesteron Reseptör +	Progesteron Reseptör -
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	32	13
	Her-2 Neg	141	24
Liu et al- 2014	Polizomi 17	32	16
	Her-2 Neg	152	78
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	44	18
	Her-2 Neg	49	18
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	6	5
	Her-2 Neg	4	9



Şekil-4.13 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.22 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,9895	1,0547	-0,94	0,447	-5,5277	3,5486
Yanlılık	1,9727	2,5328	0,78	0,518	-8,9254	12,8709

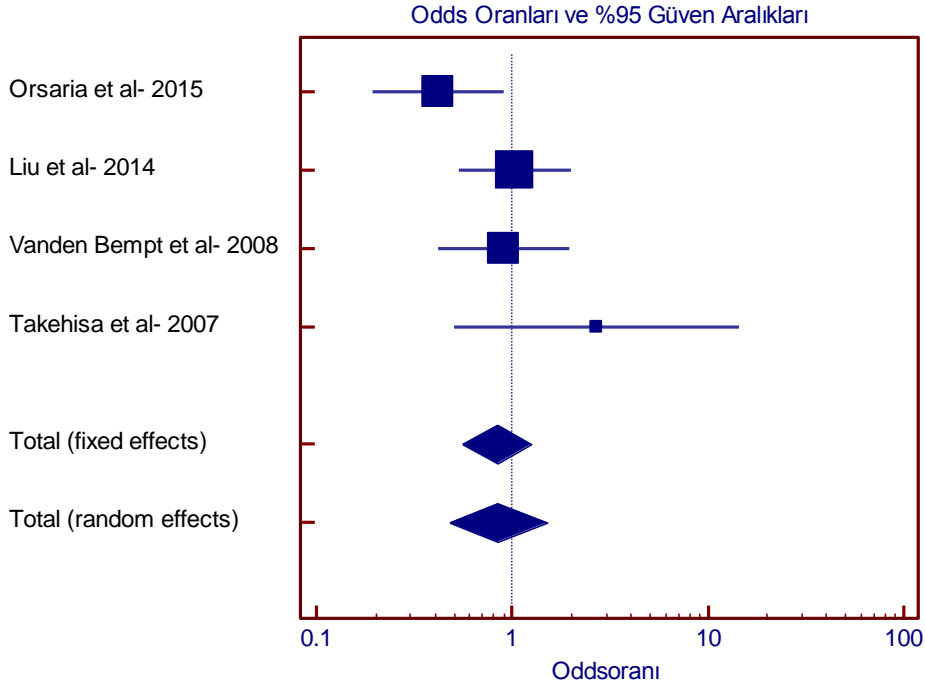
Tablo-4.23 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
0	2,94	4	0,00	1,000

Tablo-4.24 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Orsaria et al- 2015	32/45	141/165	0,419	0,193-0,911			27,62
Liu et al- 2014	32/48	152/230	1,026	0,531-1,984			38,31
Vanden Bempt et al- 2008	44/62	49/67	0,898	0,416-1,939			28,11
Takehisa et al- 2007	6/11	4/13	2,700	0,507-14,373			5,96
Sabit Etkiler	114/166	346/475	0,836	0,557-1,255	-0,864	0,387	100

$$Q=5,334; \nu = 3; p= 0,148; I^2 = \% 43,76$$



Şekil-4.14 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.3.2. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Progesteron Reseptör Üzerine Etkisinin İncelenmesi

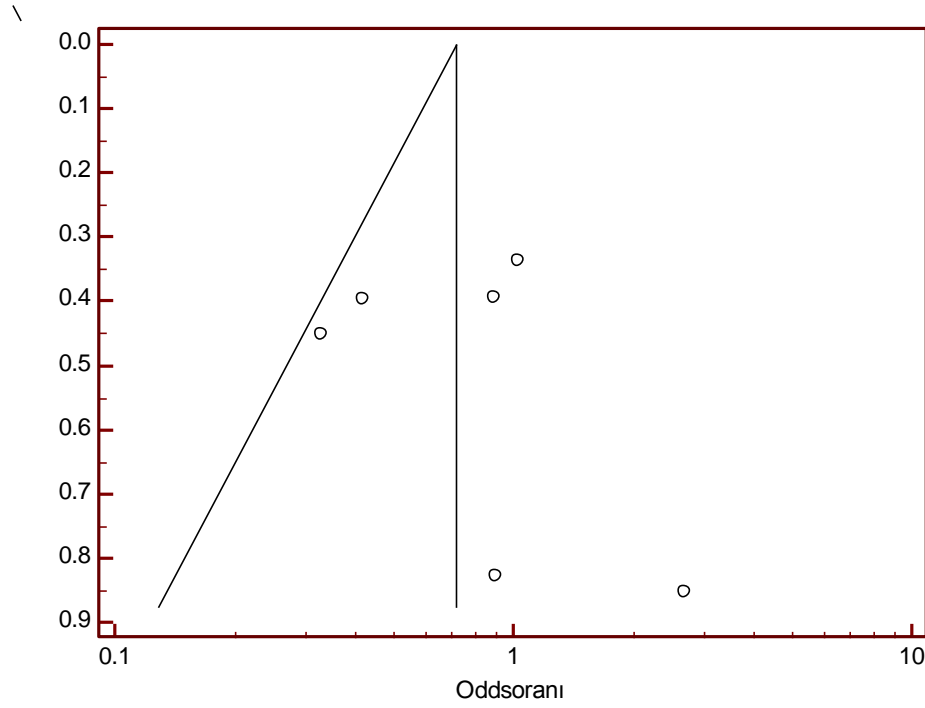
Polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 6 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.25 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.15'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.26'de ve Begg's testi Tablo-4.27'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,118$; $I^2 = \%43,02$). Polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.28'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.16'de sunulmuştur.

Tablo-4.25 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Progesteron Reseptör +	Progesteron Reseptör -
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	32	13
	Her-2 Neg	141	24
Liu et al- 2014	Polizomi 17	32	16
	Her-2 Neg	152	78
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	44	18
	Her-2 Neg	49	18
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	6	5
	Her-2 Neg	4	9
Nakopoulou- 2002	Polizomi 17	6	10
	Her-2 Neg	4	6
Tsukamoto- 2000	Polizomi 17	15	27
	Her-2 Neg	27	16



Şekil-4.15 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.26 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,7894	0,8526	-0,93	0,407	-3,1567	1,5778
Yanlılık	1,0269	1,8890	0,54	0,616	-4,2178	6,2716

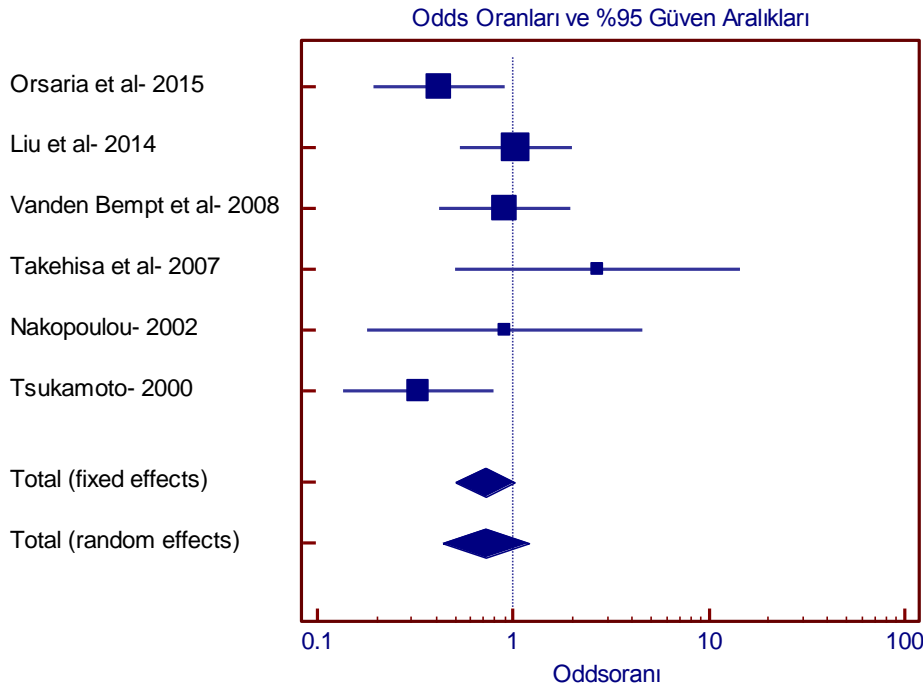
Tablo-4.27 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
-1	5,32	6	-0,19	0,851

Tablo-4.28 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Orsaria et al- 2015	32/45	141/165	0,419	0,193-0,911			21,64
Liu et al- 2014	32/48	152/230	1,026	0,531-1,984			30,01
Vanden Bempt et al- 2008	44/62	49/67	0,898	0,416-1,939			22,01
Takehisa et al- 2007	6/11	4/13	2,700	0,507-14,373			4,67
Nakopoulou et al- 2002	6/16	4/10	0,900	0,178-4,549			4,97
Tsukamoto et al- 2000	15/42	27/43	0,329	0,136-0,797			16,71
Sabit etkiler	135/224	377/528	0,716	0,502-1,021	-1,846	0,065	100

$$Q=8,774; \nu = 5; p= 0,118; I^2 = \% 43,02$$



Şekil-4.16 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.4 Polizomi 17'nin Grade Üzerine Etkisinin Araştırılması

4.4.1. Amplifikasyon Olanlarda Polizomi 17'nin Grade Üzerine Etkisinin İncelenmesi

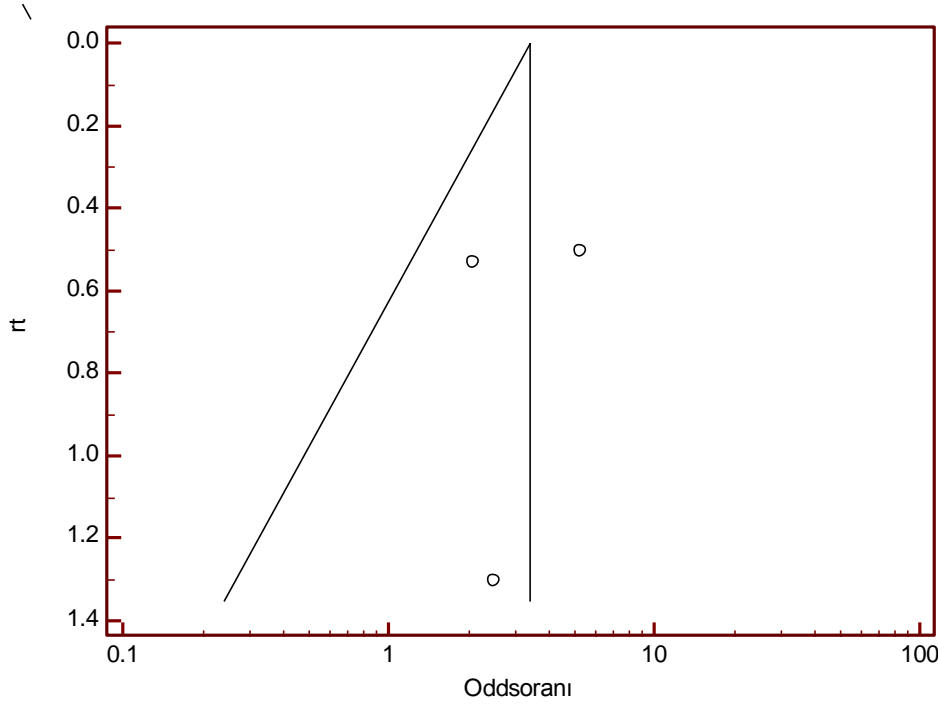
Polizomi 17'nin grade 3 olması grade 1 olmasına göre etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 3 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.29'da verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.17'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.30'de ve Begg's testi Tablo-4.31'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,440$; $I^2 = \%0$). Polizomi 17'nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.32'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.18'da sunulmuştur.

Tablo-4.29 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Grade 3	Grade 1
Watters et al- 2003	Polizomi 17	50	6
	Her-2 Neg	38	24
Nakopoulou et al - 2002	Polizomi 17	5	6
	Her-2 Neg	1	3
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	20	9
	Her-2 Neg	17	16



Şekil-4.17 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.30 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	1,5023	1,3029	1,15	0,455	-15,0533	18,0581
Yanlılık	-0,5247	2,1351	-0,25	0,847	-27,543	26,6048

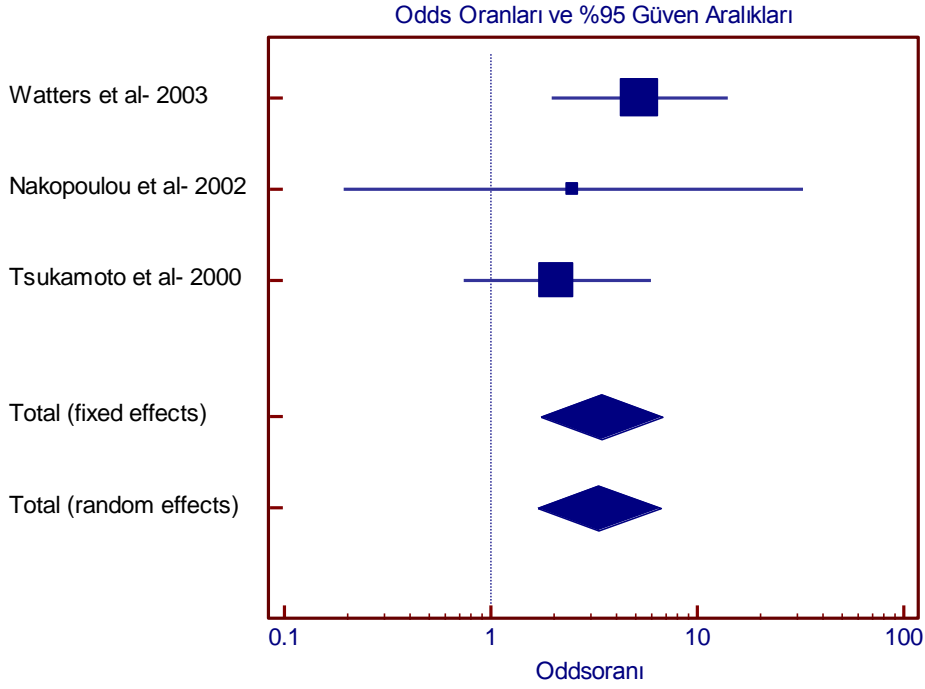
Tablo-4.31 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
-1	1,91	3	-0,52	0,602

Tablo-4.32 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Watters et al- 2003	50/56	38/62	5.263	1,957-14,151			48,75
Nakopoulou et al- 2002	5/11	1/4	2.500	0,194-32,195			7,30
Tsukamoto et al- 2000	20/29	17/33	2.092	0,738-5,927			43,95
Sabit Etkiler	75/96	56/99	3.402	1,726-6,707	3,536	<0,001	100

$$Q=1,641; \nu = 2; p=0,440; I^2 = \% 0,00$$



Şekil-4.18 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

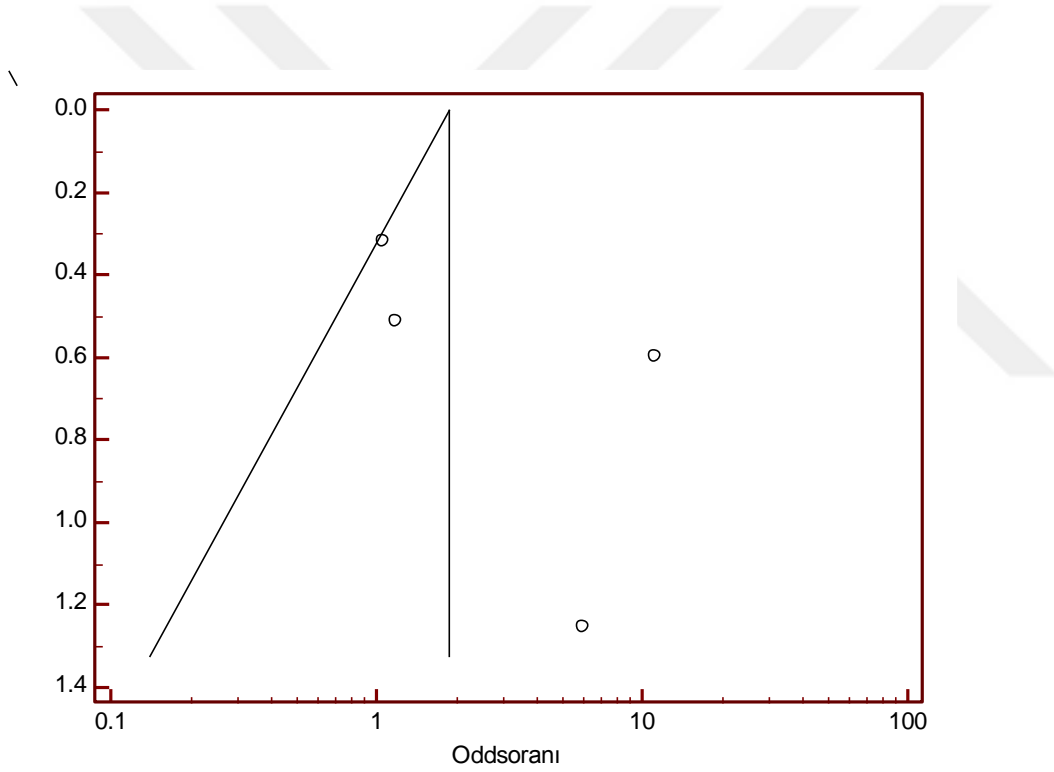
Polizomi 17'nin grade 3 olması grade 2 olmasına göre etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 4 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.33'de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.19'da verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.34'de ve Begg's testi Tablo-4.35'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,003$; $I^2 = \%78,35$). Polizomi 17'nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.36'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.20'da sunulmuştur

Tablo-4.33 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Grade 3	Grade 2
Watters et al- 2003	Polizomi 17	50	41
	Her-2 Neg	38	33
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	5	5
	Her-2 Neg	1	6
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	20	13
	Her-2 Neg	17	13
Visscher et al- 2000	Polizomi 17	43	23
	Her-2 Neg	4	24



Şekil-4.19 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.34 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,7844	1,1796	-0,66	0,574	-5,8598	4,2910
Yanlılık	2,9756	2,4415	1,22	0,347	-7,5293	13,4806

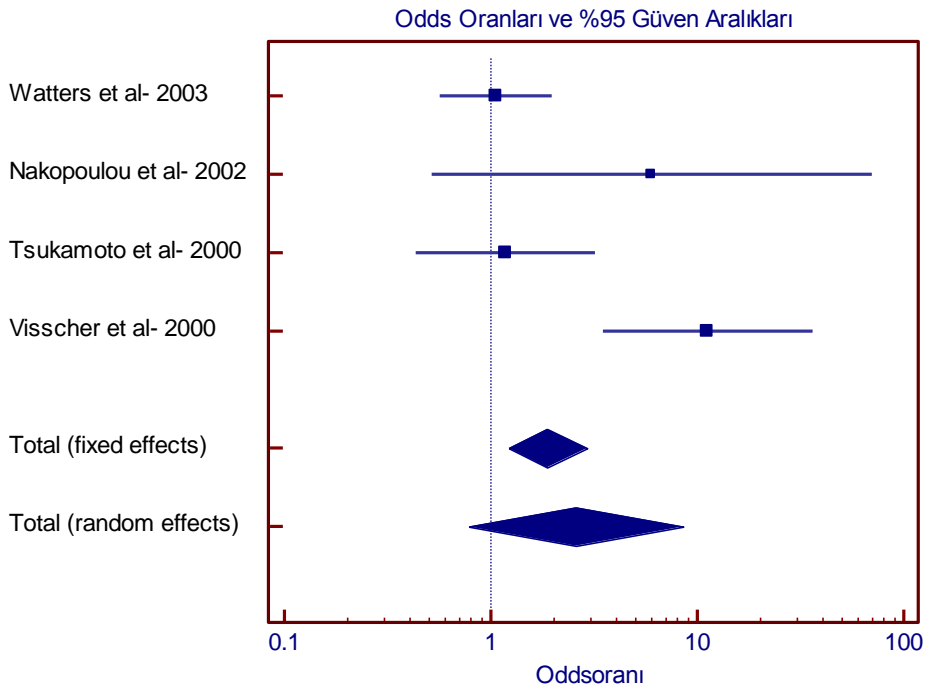
Tablo-4.35 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
4	2,94	4	1,36	0,174

Tablo-4.36 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%REM)
Watters et al- 2003	50/91	38/71	1,059	0,568-1,974			31,80
Nakopoulou et al- 2002	5/10	1/7	6,000	0,516-69,757			14,16
Tsukamoto et al- 2000	20/33	17/30	1,176	0,431-3,212			27,96
Visscher et al- 2000	43/66	4/28	11,217	3,470-36,265			26,09
Rastgele Etkiler	118/200	60/136	2,581	0,778-8,559	1,550	0,121	100

$Q=13,857; \nu = 3; p=0,003; I^2 = \% 78,35$



Şekil-4.20 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

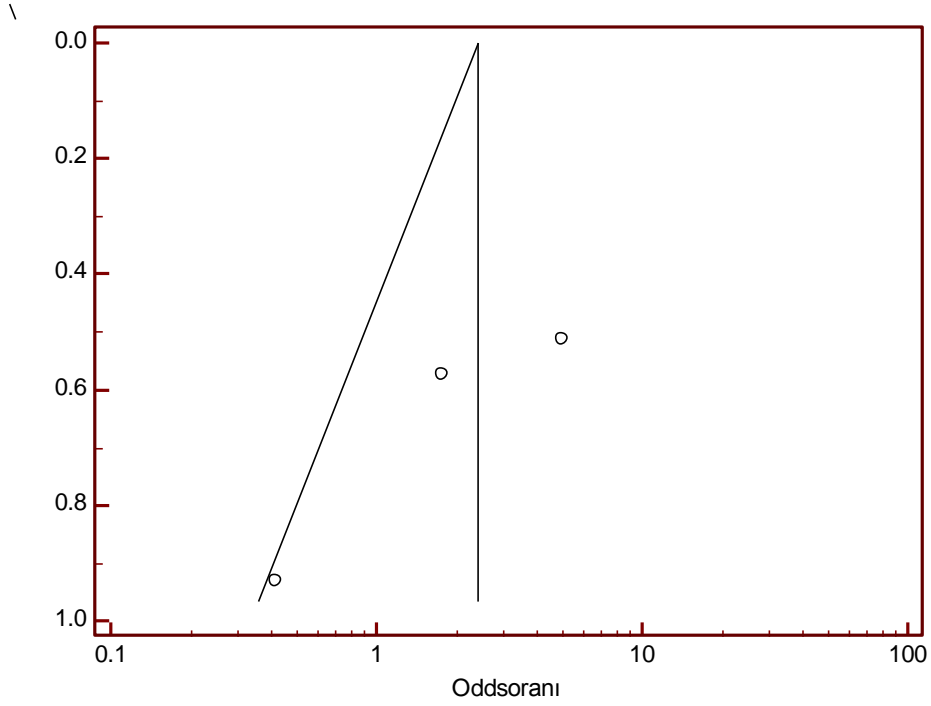
Polizomi 17'nin grade 2 olması grade 1 olmasına göre etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 3 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.37'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.21'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.38'de ve Begg's testi Tablo 4.39'de verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p= 0,05$; $I^2 = \%65,66$). Polizomi 17'nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.40'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.22'de sunulmuştur.

Tablo-4.37 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Grade 2	Grade 1
Watters et al- 2003	Polizomi 17	41	6
	Her-2 Neg	33	24
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	5	6
	Her-2 Neg	6	3
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	13	9
	Her-2 Neg	13	16



Şekil-4.21 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.38 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	4,202909	1,420612	2,96	0,208	-13,84768	22,2535
Yanlılık	-5,620996	2,321238	-2,42	0,249	-35,11513	23,87313

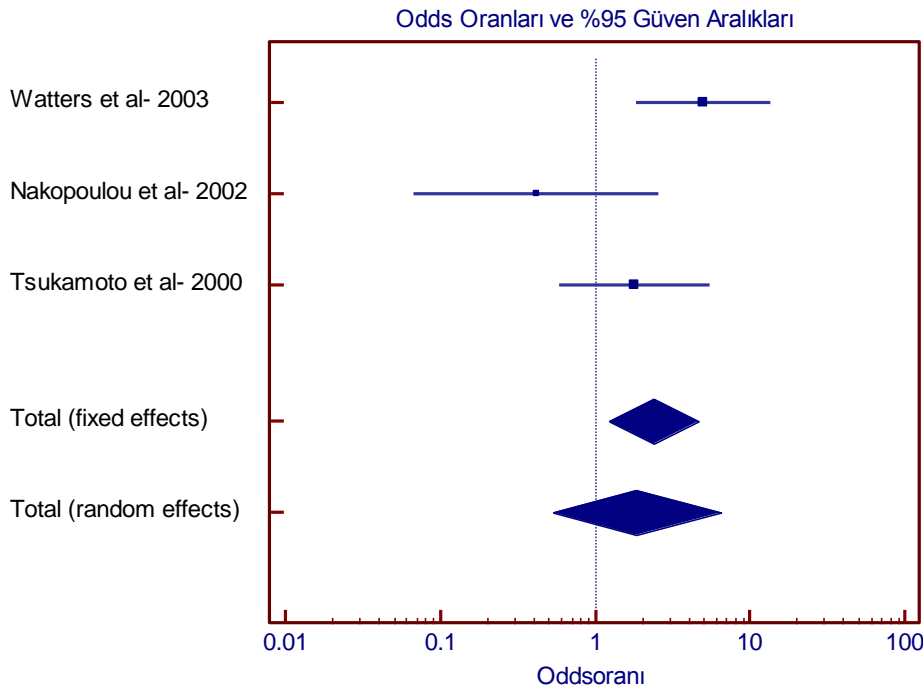
Tablo-4.39 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
-3	1,91	3	-1,57	0,117

Tablo-4.40 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Watters et al- 2003	41/47	33/57	4,970	1,819-13,580			38,81
Nakopoulou et al- 2002	5/11	6/9	0,417	0,0672-2,584			24,62
Tsukamoto et al- 2000	13/22	13/29	1,778	0,579-5,457			36,56
Rastgele Etkiler	59/80	52/95	1,854	0,531-6,468	0,968	0,333	100

$Q=5,824; \nu = 2; p=0,05; I^2 = \% 65,66$



Şekil-4.22 Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.4.2. Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin Grade Üzerine Etkisinin İncelenmesi

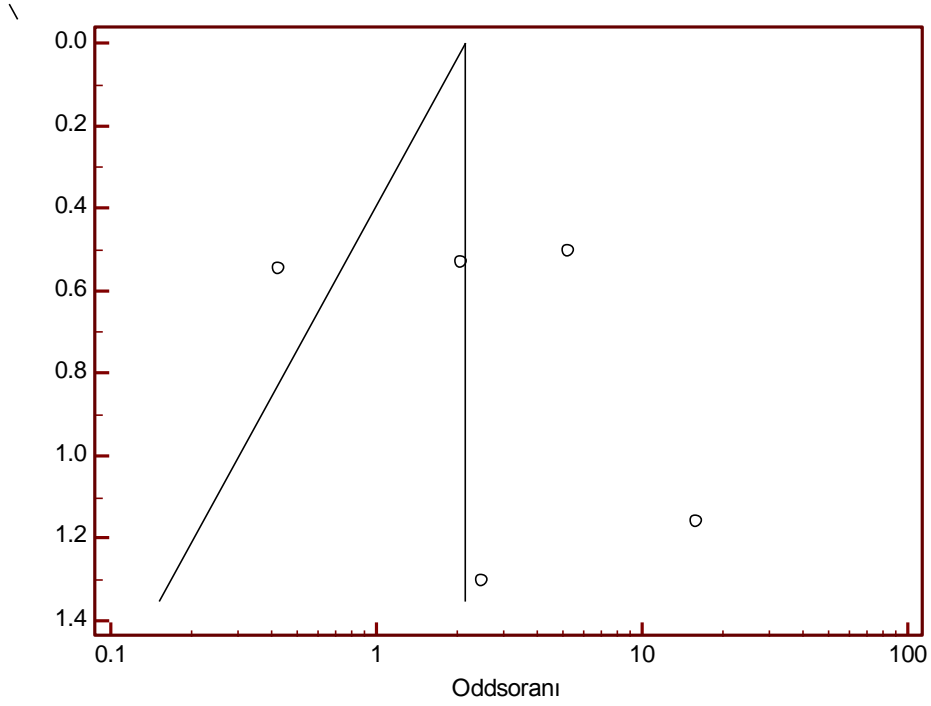
Polizomi 17'nin grade 3 olması grade 1 olmasına göre etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 5 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.41'de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.23'da verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.42'de ve Begg's testi Tablo-4.43'da verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,005$; $I^2 = \%73,07$). Polizomi 17'nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.44'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.24'da sunulmuştur.

Tablo-4.41 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Grade 3	Grade 1
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	6	14
	Her-2 Neg	33	33
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	7	7
	Her-2 Neg	1	16
Watters et al- 2003	Polizomi 17	50	6
	Her-2 Neg	38	24
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	5	6
	Her-2 Neg	1	3
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	20	9
	Her-2 Neg	17	16



Şekil-4.23 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.42 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,1502	1,7826	-0,08	0,938	-5,8233	5,5229
Yanlılık	1,4639	2,7783	0,53	0,635	-7,3779	10,3058

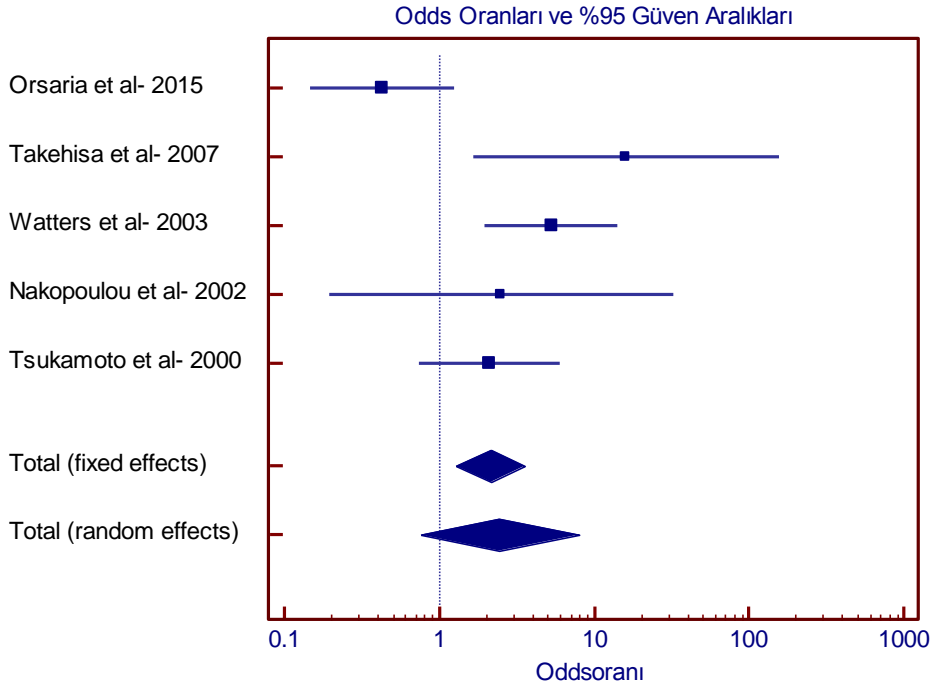
Tablo-4.43 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
-2	4,08	5	-0,49	0,624

Tablo-4.44 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (% REM)
Orsaria et al- 2015	6/20	33/66	0,429	0,147-1,251			24,07
Takehisa et al- 2007	7/14	1/17	16,000	1,643-155,772			14,26
Watters et al- 2003	50/56	38/62	5,263	1,957-14,151			24,79
Nakopoulou et al- 2002	5/11	1/4	2,500	0,194-32,195			12,55
Tsukamoto et al- 2000	20/29	17/33	2,092	0,738-5,927			24,33
Rastgele Etkiler	88/130	90/182	2,454	0,748-8,048	1,481	0,139	100

$$Q=14,855; \nu = 4; p=0,005; I^2 = \% 73,07$$



Şekil-4.24 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

Polizomi 17'nin grade 3 olması grade 2 olmasına göre etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan araştırma sonucunda bulunan 6 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.45'de verilmiştir.

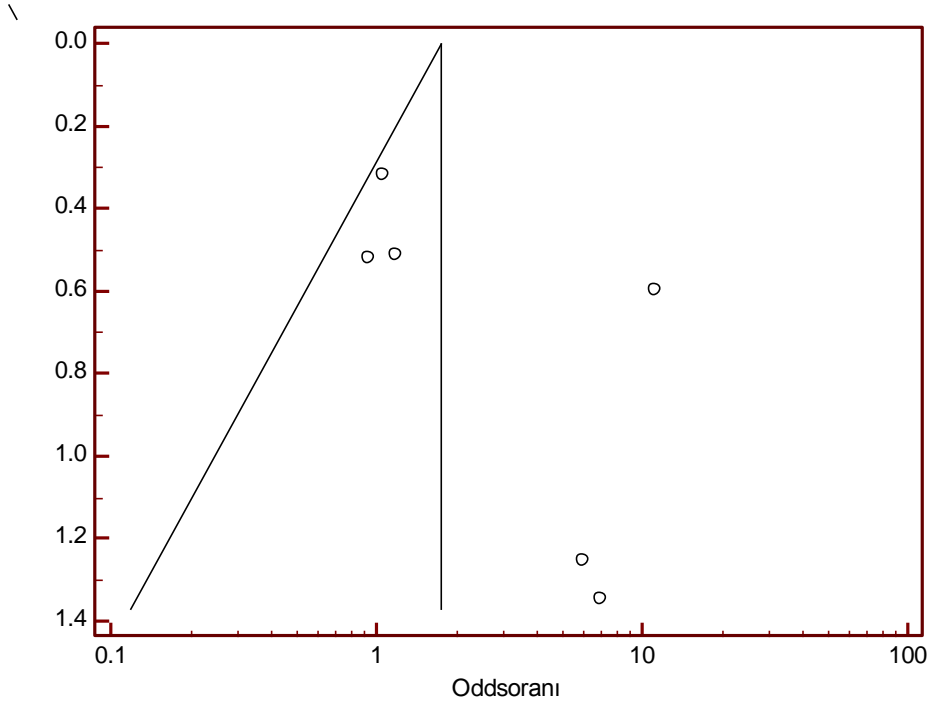
Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.25'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.46'de ve Begg's testi Tablo-4.47'da verilmiştir. Yapılan testler sonucunda yayın yanlılığı

olduğu görülmüştür (Begg ve Mazumdar (p=0,091) ve Egger (p=0,203)). Yayın yanlılığı olması nedeniyle Trim Fill yöntemi uygulanmış ve yenilenen funnel grafiği Şekil-4.26'da verilmiştir.

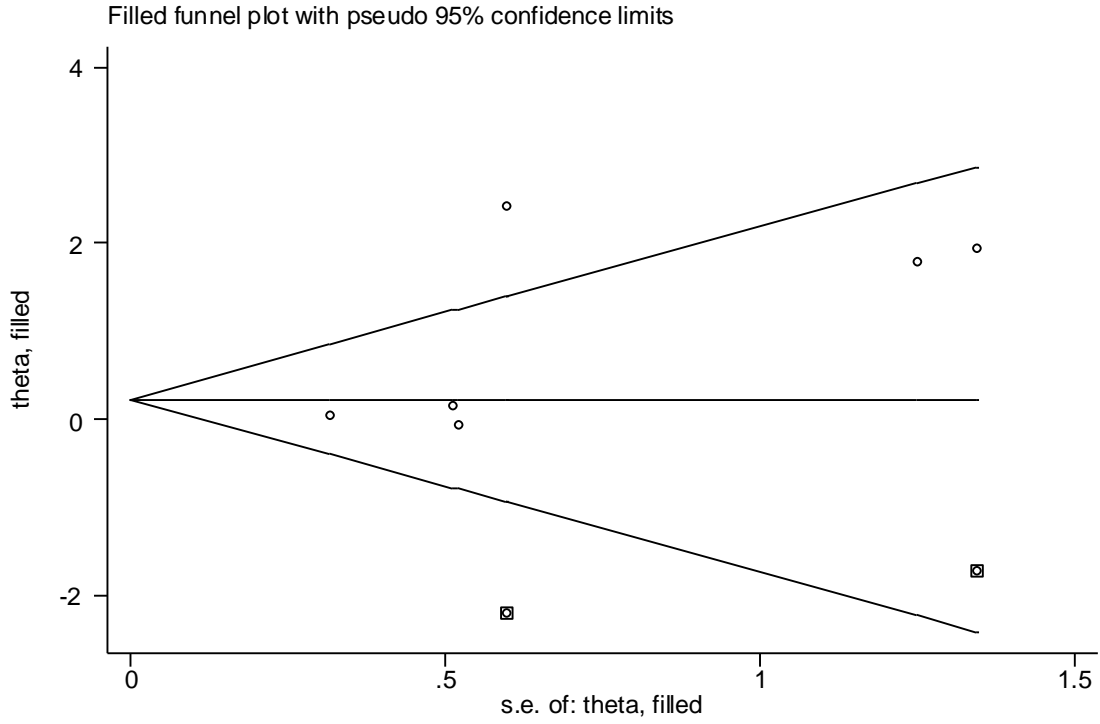
Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür (p<0.0001; $I^2 = \%69,14$). Polizomi 17'nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.48'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.27'da sunulmuştur.

Tablo-4.45 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Grade 3	Grade 2
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	6	16
	Her-2 Neg	33	82
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	7	3
	Her-2 Neg	1	3
Watters et al- 2003	Polizomi 17	50	41
	Her-2 Neg	38	33
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	5	5
	Her-2 Neg	1	6
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	20	13
	Her-2 Neg	17	13
Visscher et al- 2000	Polizomi 17	43	23
	Her-2 Neg	4	24



Şekil-4.25 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik



Şekil-4.26 Trim fill uygulaması ile elde edilen funnel grafik

Tablo-4.46 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,6403	0,8037	-0,80	0,470	-2,8720	1,5913
Yanlılık	2,3047	1,5169	1,52	0,203	-1,9068	6,5164

Tablo-4.47 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

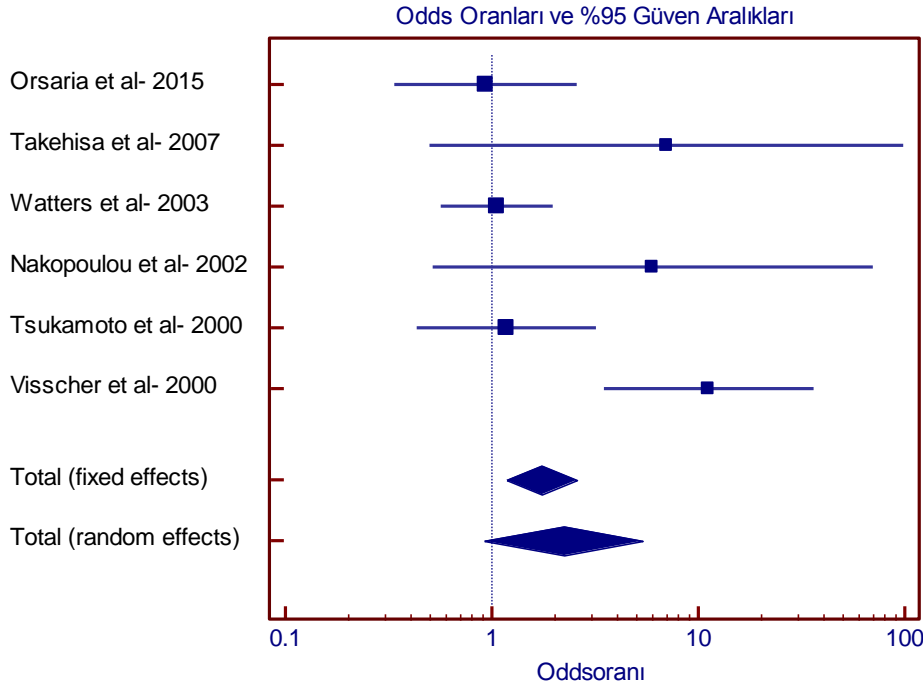
Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
9	5,32	6	1,69	0,091

Tablo-4.48 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Orsaria et al- 2015	6/22	33/115	0,932	0,335-2,588			17,23
Takehisa et al- 2007	7/10	1/4	7,000	0,501-97,756			2,59
Watters et al- 2003	50/91	38/71	1,059	0,568-1,974			46,33
Nakopoulou et al- 2002	5/10	1/7	6,000	0,516-69,757			2,99
Tsukamoto et al- 2000	20/33	17/30	1,176	0,431-3,212			17,82
Visscher et al- 2000	43/66	4/28	11,217	3,470-36,265			13,06
Rastgele Etkiler	131/232	94/255	2,214	0,913-5,369	1,759	0,079	100
Rastgele Etkiler*	131/232	94/255	1,258	-0,779-1,238	0,447	0,655	100

Rastgele Etkiler*= Trim fill uygulanmış sonuçlar

$Q=35,256; \nu = 7; p=0<0001; I^2 = \% 69,14$



Şekil-4.27 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

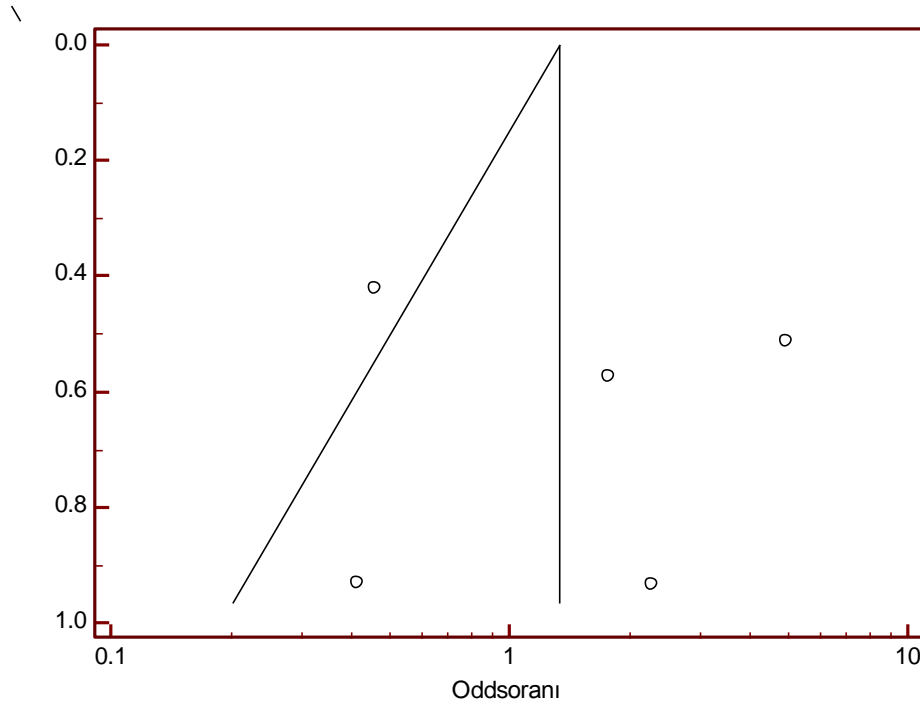
Polizomi 17'nin grade 2 olması grade 1 olmasına göre etkisini incelemek amacı ile polizomi 17 olup amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan araştırma sonucunda bulunan 5 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.49'de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.28'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.50'de ve Begg's testi Tablo-4.51'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,004$; $I^2 = \%73,61$). Polizomi 17'nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.52'da verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.29'de sunulmuştur.

Tablo-4.49 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		Grade 2	Grade 1
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	16	14
	Her-2 Neg	82	33
Takehisa et al- 2007	Polizomi 17	3	7
	Her-2 Neg	3	16
Watters et al- 2003	Polizomi 17	41	6
	Her-2 Neg	33	24
Nakopoulou et al- 2002	Polizomi 17	5	6
	Her-2 Neg	6	3
Tsukamoto et al- 2000	Polizomi 17	13	9
	Her-2 Neg	13	16



Şekil-4.28 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.50 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,2115	1,9492	-0,11	0,920	-6,4148	5,9918
Yanlılık	0,7933	3,3563	0,24	0,828	-9,8880	11,4748

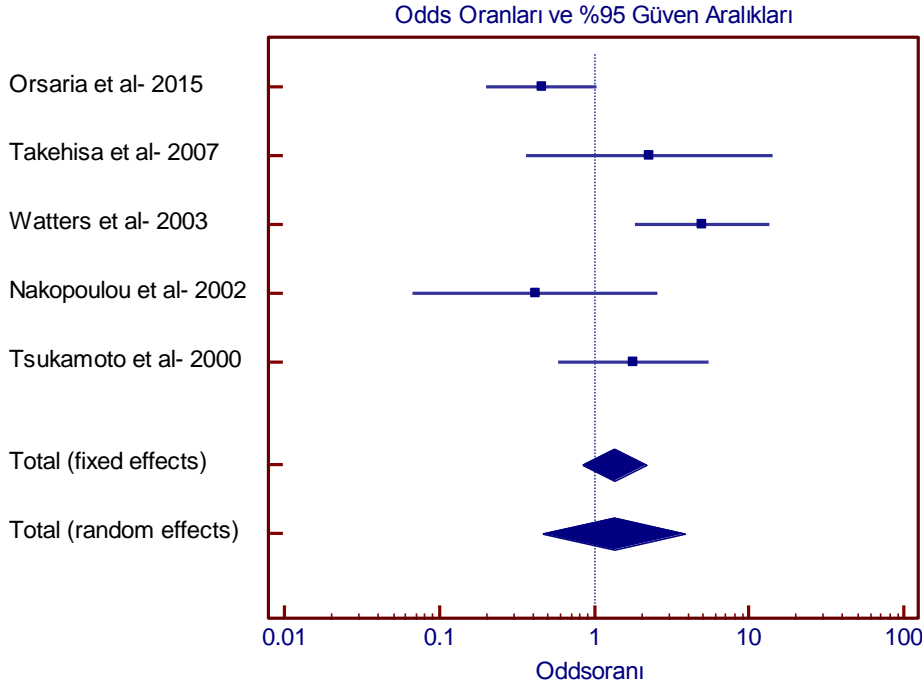
Tablo-4.51 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
0	4,08	5	0,00	1,000

Tablo-4.52 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Orsaria et al- 2015	16/30	82/115	0,460	0,202-1,048			24,45
Takehisa et al- 2007	3/10	3/19	2,286	0,367-14,253			15,49
Watters et al- 2003	41/47	33/57	4,970	1,819-13,580			22,81
Nakopoulou et al- 2002	5/11	6/9	0,417	0,0672-2,584			15,53
Tsukamoto et al- 2000	13/22	13/29	1,778	0,579-5,457			21,72
Rastgele Etkiler	78/120	137/229	1,340	0,463-3,879	0,540	0,589	100

$$Q=15,155, \nu = 4, p=0,004, I^2 = \%73,61$$



Şekil-4.29 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.5 Polizomi 17'nin İmmünohistokimya Üzerine Etkisinin Araştırılması

4.5.1. Amplifikasyon Olmayanlarda Polizomi 17'nin İmmünohistokimya Üzerine Etkisinin İncelenmesi

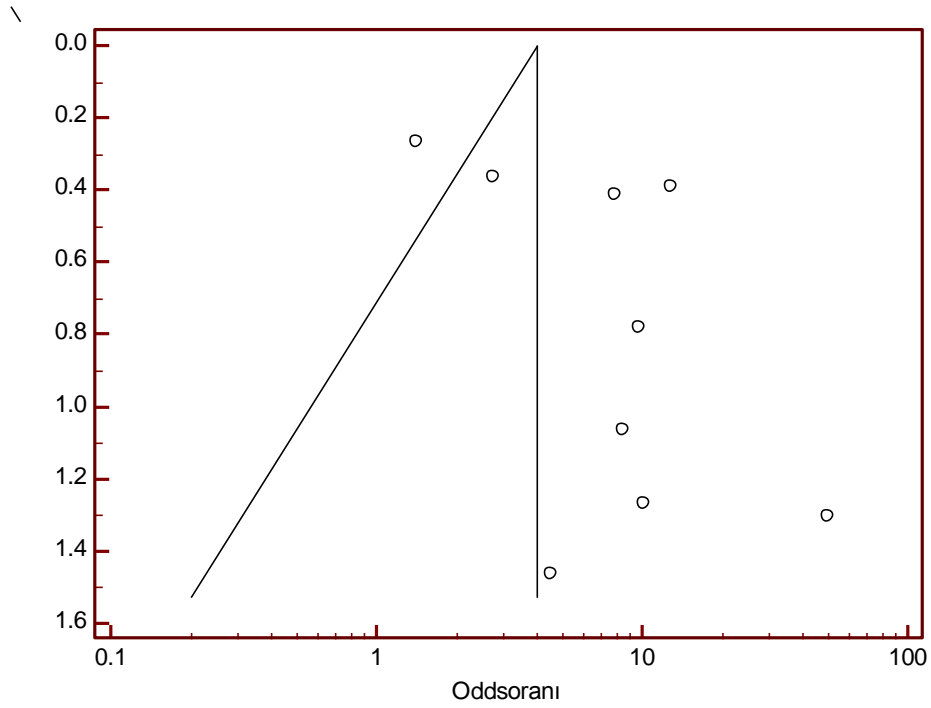
Polizomi 17'nin 3+, 2+ veya 1+ olması durumlarını değerlendirmek amacıyla yapılan literatür taramasında 11 çalışmaya ulaşılmış olmasına rağmen bazı çalışmalar da 2+ veya 3+ ait gözelerde hiç olgu görülmemesinden dolayı değerlendirmemizde 2+ ve üstü olması durumunun 1+ olması durumuna göre etkisi değerlendirilmiştir. Bu nedenle yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 9 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.53 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.30'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.54'de ve Begg's testi Tablo-4.55'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$; $I^2 = \%76,49$). Polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.56'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.31'de sunulmuştur.

Tablo-4.53 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		IHC 3+/2+	IHC 1+
Yang Liu et al- 2014	Polizomi 17	40	8
	Her-2 Neg	89	141
Cuadros et al- 2010	Polizomi 17	6	6
	Her-2 Neg	4	39
Corzo et al- 2007	Polizomi 17	1	9
	Her-2 Neg	1	41
Torrissia et al- 2007	Polizomi 17	34	34
	Her-2 Neg	139	196
Yakut et al- 2006	Polizomi 17	10	2
	Her-2 Neg	1	10
Downs-Kelly et al- 2005	Polizomi 17	95	17
	Her-2 Neg	17	39
Varshney et al- 2004	Polizomi 17	12	29
	Her-2 Neg	74	494
Kunitomo et al- 2002	Polizomi 17	2	11
	Her-2 Neg	1	56
Bose et al- 2001	Polizomi 17	17	1
	Her-2 Neg	44	22



Şekil-4.30 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.54 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	0,4640	0,5792	0,80	0,449	-0,9056	1,8336
Yanlılık	2,1139	1,1934	1,77	0,120	-0,7081	4,9360

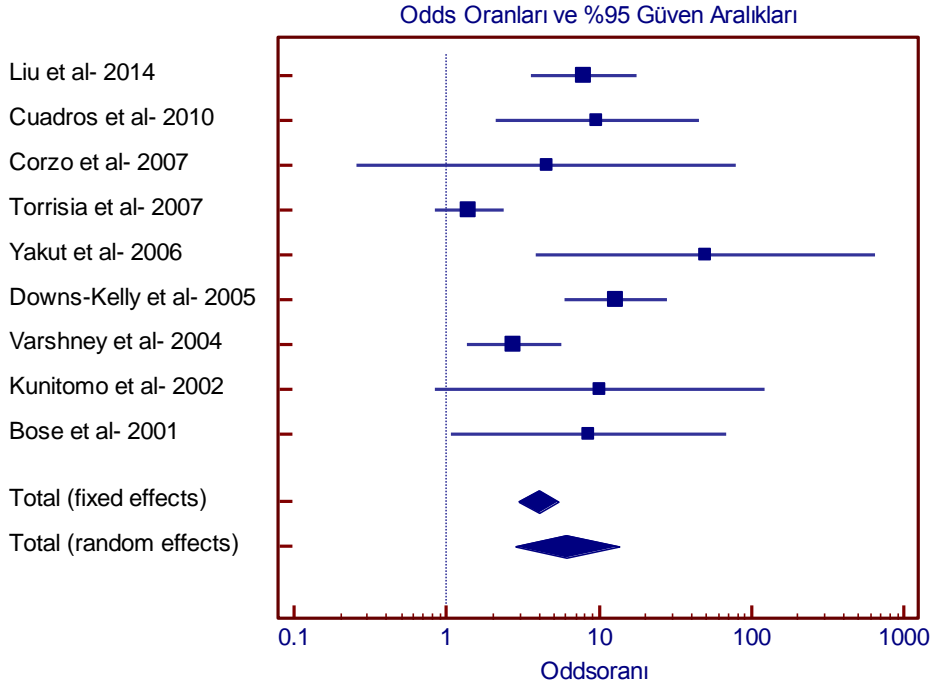
Tablo-4.55 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
4	9,59	9	0,42	0,677

Tablo-4.56 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (% REM)
Liu et al- 2014	40/48	89/230	7,921	3,545-17,703			15,25
Cuadros et al- 2010	6/12	4/43	9,750	2,112-45,006			10,75
Corzo et al- 2007	1/10	1/42	4,556	0,260-79,883			5,32
Torrisia et al- 2007	34/68	139/335	1,140	0,836-2,378			16,80
Yakut et al- 2006	10/12	1/11	50,000	3,83-643,904			6,21
Downs-Kelly et al- 2005	95/112	17/56	12,820	5,944-27,652			15,46
Varshney- 2004	12/41	74/568	2,762	1,350-5,651			15,77
Kunitomo et al- 2002	2/13	1/57	10,182	0,848-122,316			6,44
Bose et al- 2001	17/18	44/66	8,500	1,061-68,089			7,98
Rastgele Etkiler	217/334	370/1408	6,154	2,805-13,499	4,534	<0,001	100

$Q = 34,0337$; $\nu = 8$; $p < 0,0001$; $I^2 = \%76,49$



Şekil-4.31 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

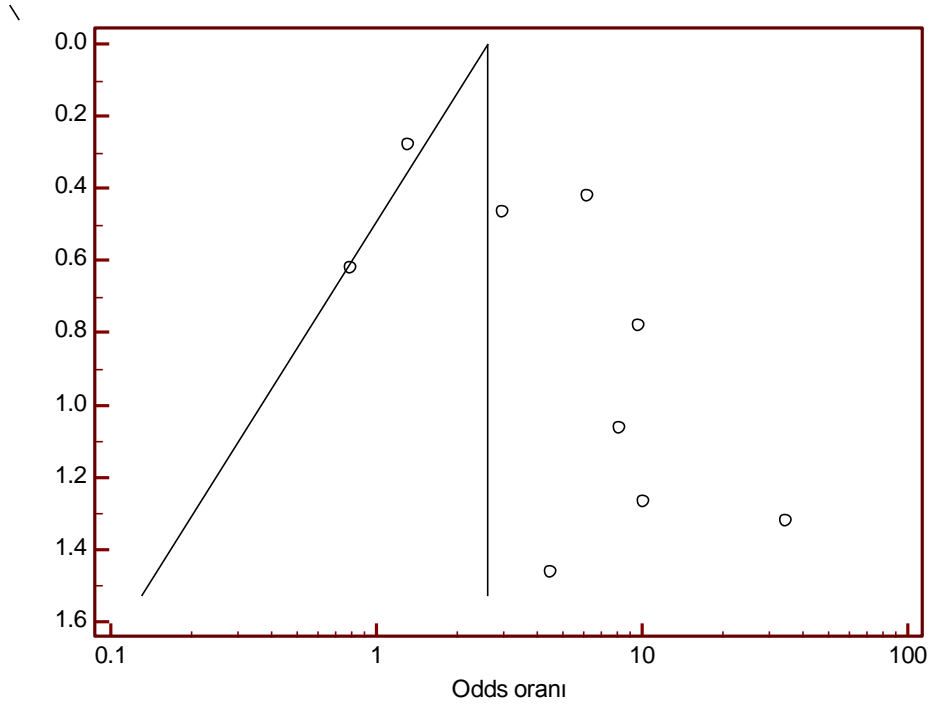
Polizomi 17'nin 2+ olması durumunun 1+ olması durumuna göre etkisini değerlendirmek amacıyla ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 9 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.57 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.32'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.58'de ve Begg's testi Tablo-4.59'de verilmiştir. Yapılan testler sonucunda yayın yanlılığı olduğu görülmüştür (Begg ve Mazumdar ($p=0,532$) ve Egger ($p=0,081$)). Yayın yanlılığı olması nedeniyle Trim Fill yöntemi uygulanmış ve yenilenen funnel grafiği Şekil 4-33'de verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,002$; $I^2 = \%65,75$). Polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.60'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.34'de sunulmuştur.

Tablo-4.57 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		IHC 2+	IHC 1+
Liu et al- 2014	Polizomi 17	14	8
	Her-2 Neg	83	141
Cuadros et al- 2010	Polizomi 17	6	6
	Her-2 Neg	4	39
Corzo et al- 2007	Polizomi 17	1	9
	Her-2 Neg	1	41
Torrissia et al- 2007	Polizomi 17	29	34
	Her-2 Neg	127	196
Yakut et al- 2006	Polizomi 17	7	2
	Her-2 Neg	1	10
Downs-Kelly et al- 2005	Polizomi 17	41	17
	Her-2 Neg	15	39
Varshney- 2004	Polizomi 17	3	29
	Her-2 Neg	64	494
Kunitomo et al- 2002	Polizomi 17	2	11
	Her-2 Neg	1	56
Bose et al- 2001	Polizomi 17	16	1
	Her-2 Neg	43	22



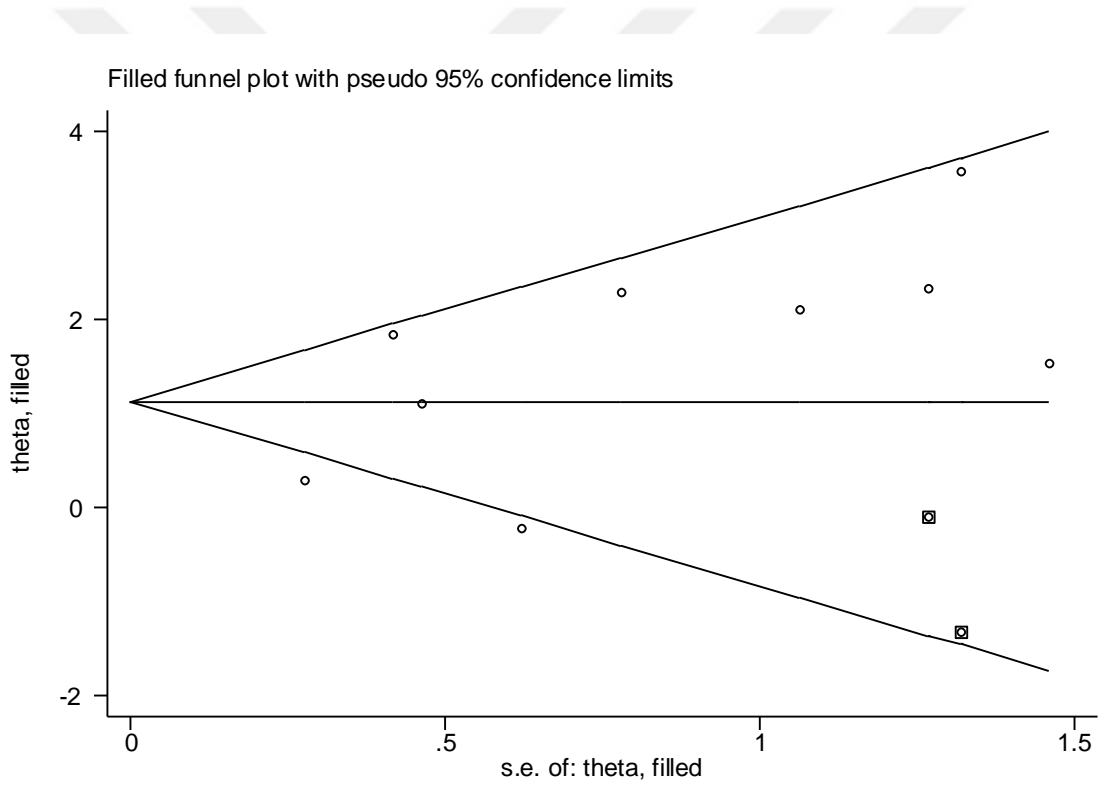
Şekil-4.32 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.58 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	0,0223	0,5218	0,04	0,967	-1,2116	1,2562
Yanlılık	1,9439	0,9547	2,04	0,081	-0,3137	4,2016

Tablo-4.59 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
6	9,59	9	0,63	0,532



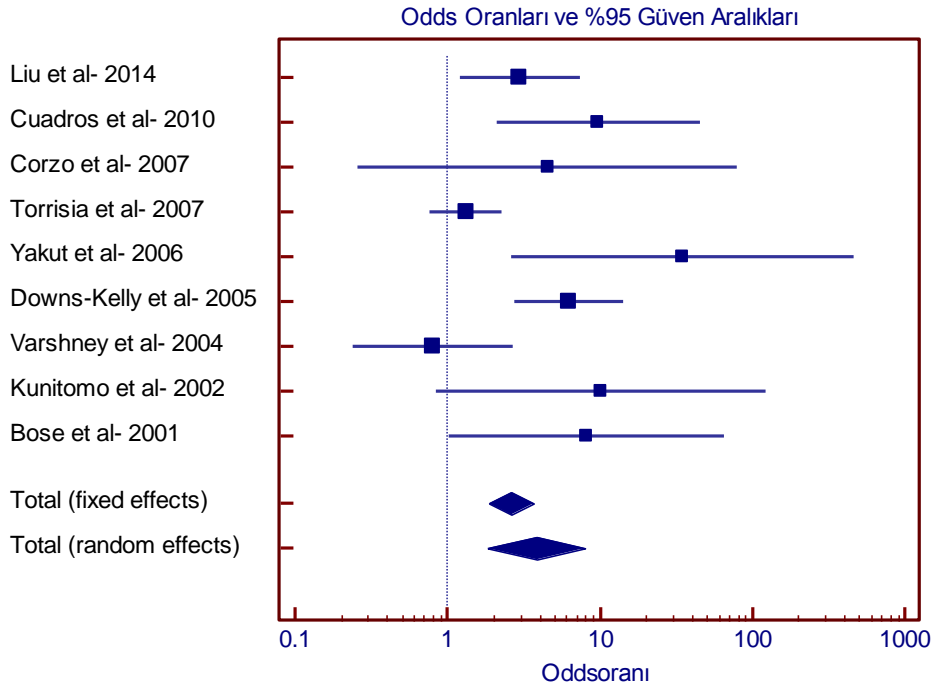
Şekil-4.33 Trim fill uygulaması ile elde edilen funnel grafik

Tablo-4.60 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Liu et al- 2014	14/22	83/224	2,973	1,197-7,386			15,76
Cuadros et al- 2010	6/12	4/43	9,750	2,112-45,006			10,97
Corzo et al- 2007	1/10	1/42	4,556	0,260-79,883			5,04
Torrisia et al- 2007	29/63	127/323	1,316	0,764-2,267			18,62
Yakut et al- 2006	7/9	1/11	35,000	2,632-465,395			5,85
Downs-Kelly et al- 2005	41/58	15/54	6,271	2,759-14,254			16,49
Varshney- 2004	3/32	64/558	0,798	0,236-2,696			13,26
Kunitomo et al- 2002	2/13	1/57	10,182	0,848-122,316			6,20
Bose et al- 2001	16/17	43/65	8,186	1,018-65,829			7,82
Rastgele Etkiler	119/236	339/1377	3,812	1,820-7,984	3,548	<0,001	100
Rastgele Etkiler*	119/236	339/1377	3,064	0,416- 1,825	3,116	0,002	100

Rastgele Etkiler*= Trim fill uygulanmış sonuçlar

$$Q = 26,879; \nu = 10; p = 0,002; I^2 = \%65,75$$



Şekil-4.34 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

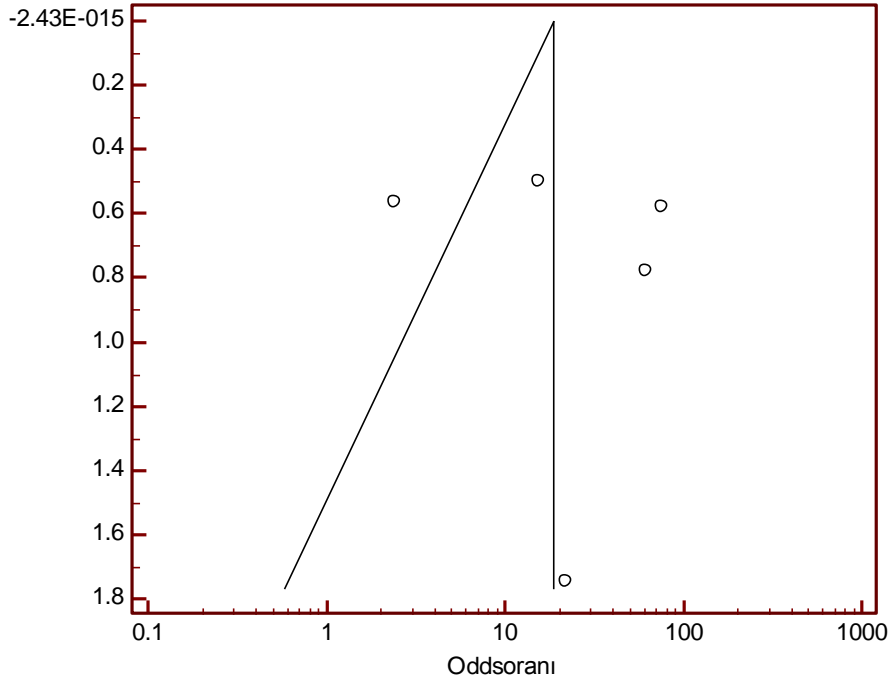
Polizomi 17'nin 3+ olması durumunun 1+ olması durumuna göre etkisini değerlendirmek amacıyla polizomi 17 olup, amplifikasyon olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 5 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.61 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.35’de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.62’de ve Begg’s testi Tablo-4.63’de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,0002$; $I^2 = \%81,53$). Polizomi 17’nin immünohistokimya üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.64’de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.36’de sunulmuştur.

Tablo-4.61 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17’nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		IHC 3+	IHC 1+
Liu et al- 2014	Polizomi 17	26	8
	Her-2 Neg	6	141
Torrissia et al- 2007	Polizomi 17	5	34
	Her-2 Neg	12	196
Downs-Kelly et al- 2005	Polizomi 17	54	17
	Her-2 Neg	2	39
Varshney et al- 2004	Polizomi 17	9	29
	Her-2 Neg	10	494
Bose et al- 2001	Polizomi 17	1	1
	Her-2 Neg	1	22



Şekil-4.35 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.62 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	2,0917	2,3214	0,90	0,434	-5,2961	9,4796
Yanlılık	1,2366	3,6168	0,34	0,755	-10,2737	12,7469

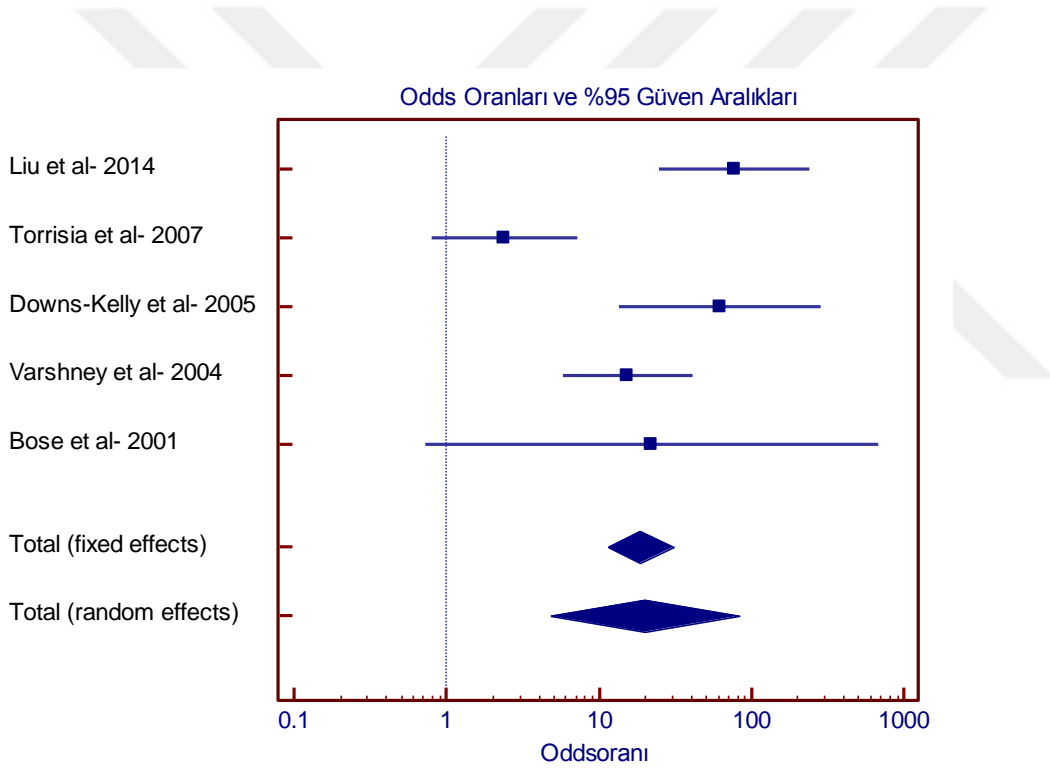
Tablo-4.63 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
2	4,08	8	0,49	0,624

Tablo-4.64 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (% REM)
Liu et al- 2014	26/34	6/147	76,375	24,471-238,374			22,71
Torrisia et al- 2007	5/39	12/208	2,402	0,796-7,252			22,90
Downs-Kelly et al- 2005	54/71	2/41	61,941	13,520-283,770			20,35
Varshney et al- 2004	9/38	10/504	15,331	5,781-40,658			23,63
Bose et al- 2001	1/2	1/23	22,000	0,719-672,824			10,42
Rastgele Etkiler	95/184	31/923	19,922	4,839-82,019	4,144	<0,001	100

$$Q = 21,662; \nu = 4; p = 0,0002; I^2 = \%81,53$$



Şekil-4.36 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

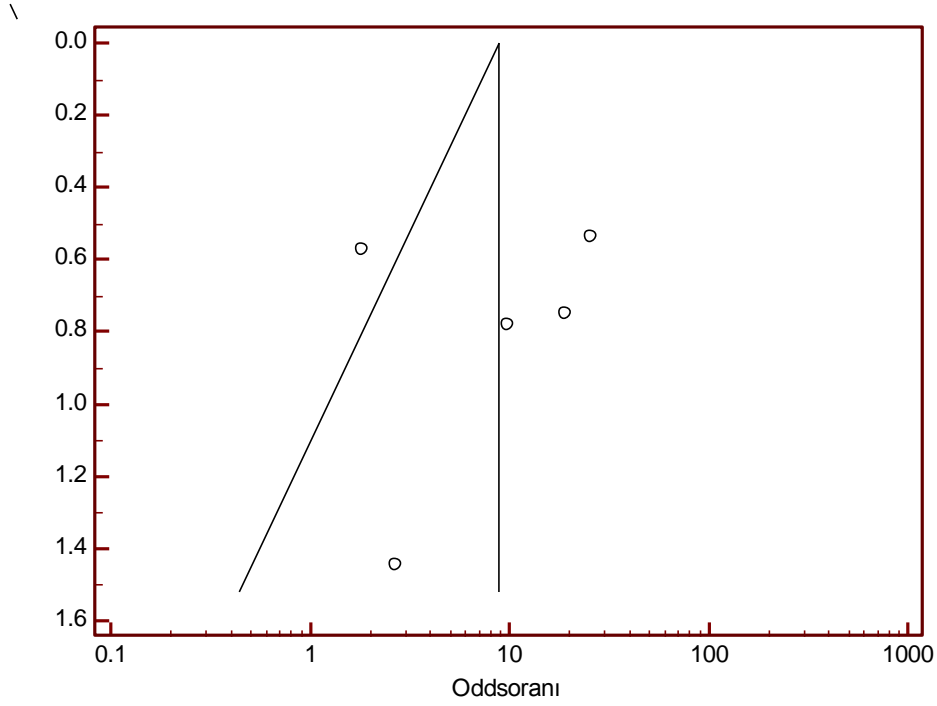
Polizomi 17'nin 3+ olması durumunun 2+ olması durumuna göre etkisini değerlendirmek amacıyla polizomi 17 olup, amplifikasyon olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 5 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.65 de verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.37'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.66'de ve Begg's testi Tablo-4.67'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olduğu görülmüştür ($p=0,009$; $I^2 = \%70,06$). Polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.68'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.38'de sunulmuştur.

Tablo-4.65 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		IHC 3+	IHC 2+
Liu et al- 2014	Polizomi 17	26	14
	Her-2 Neg	6	83
Torrissia et al- 2007	Polizomi 17	5	29
	Her-2 Neg	12	127
Downs-Kelly et al- 2005	Polizomi 17	54	41
	Her-2 Neg	2	15
Varshney et al- 2004	Polizomi 17	9	3
	Her-2 Neg	10	64
Bose et al- 2001	Polizomi 17	1	16
	Her-2 Neg	1	43



Şekil-4.37 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.66 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	2,6895	2,2604	1,19	0,320	-4,5042	9,8834
Yanlılık	-0,7915	3,2665	-0,24	0,824	-11,1870	9,6039

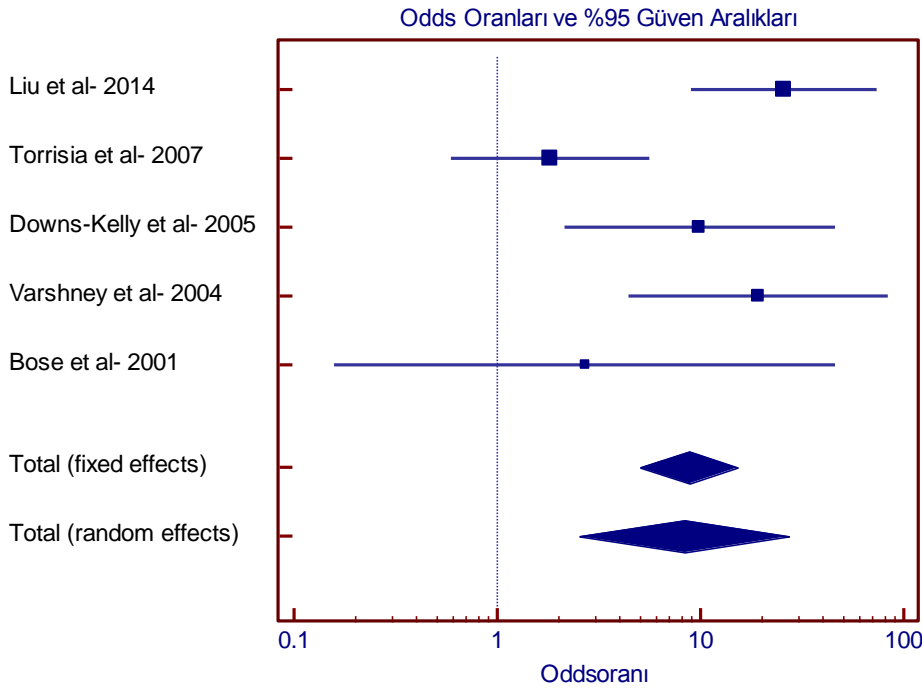
Tablo-4.67 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
-4	4,08	5	-0,98	0,327

Tablo-4.68 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)REM
Liu et al- 2014	26/40	6/89	25,690	8,964-73,631			24,41
Torrisia et al- 2007	5/34	12/139	1,825	0,596-5,584			23,81
Downs-Kelly et al- 2005	54/95	2/17	9,878	2,138-45,631			20,08
Varshney- 2004	9/12	10/74	19,200	4,429-83,240			20,64
Bose et al- 2001	1/17	1/44	2,688	0,158-45,571			11,06
Rastgele Etkiler	95/198	31/363	8,287	2,543-27,003	3,509	<0,001	100

$Q=13,359$; $\nu = 4$; $p=0,009$; $I^2 = \%70,06$



Şekil-4.38 Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

4.6 Polizomi 17'nin Nottingham Prognostic Index (NPI) Üzerine Etkisinin Araştırılması

4.6.1 Amplifikasyon Olan ve Olmayanlarda Polizomi 17'nin NPI Üzerine Etkisinin İncelenmesi

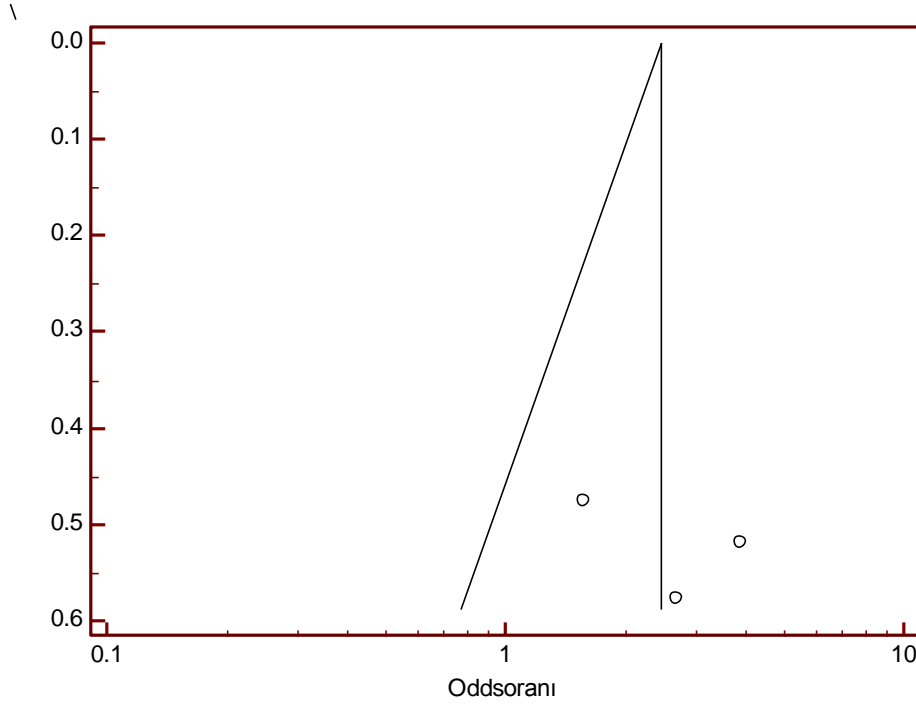
Polizomi 17'nin NPI>5.4 durumunun NPI<3.4 olması durumuna göre etkisini değerlendirmek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 3 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.69'da verilmiştir.

Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.39'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-4.70'de ve Begg's testi Tablo-4.71'de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,428$; $I^2 = \%0$). Polizomi 17'nin NPI üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.72'de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.40'da sunulmuştur.

Tablo-4.69 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		NPI>5.4	NPI<3.4
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	7	10
	Her-2 Neg	14	54
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	20	15
	Her-2 Neg	17	20
Watters et al- 2003	Polizomi 17	28	10
	Her-2 Neg	13	18



Şekil-4.39 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.70 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-1,9353	4,0411	-0,48	0,716	-53,2835	49,4128
Yanlılık	5,4846	7,7972	0,70	0,610	-93,5885	104,5579

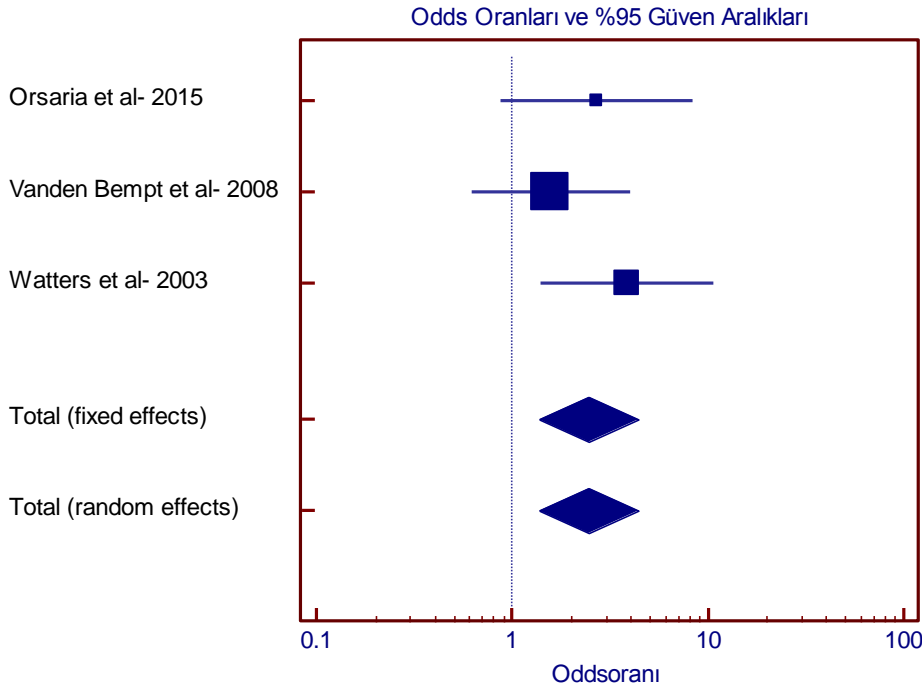
Tablo-4.71 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
1	1,91	3	0,52	0,602

Tablo-4.72 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Orsaria et al- 2015	7/17	14/68	2,700	0,872-8,364			26,90
Vanden Bempt et al- 2008	20/35	17/37	1,569	0,618-3,979			39,71
Watters et al- 2003	28/38	13/31	3,877	1,405-10,698			33,39
Sabit Etkiler	55/90	44/136	2,447	1,366-4,383	3,009	0,003	100

$$Q=1,695; \nu = 2; p=0,428; I^2 = \% 0,00$$



Şekil-4.40 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

Polizomi 17'nin $NPI > 5.4$ olması durumunun $3.4 < NPI < 5.4$ olması durumuna göre etkisini değerlendirmek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 3 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.73'de verilmiştir.

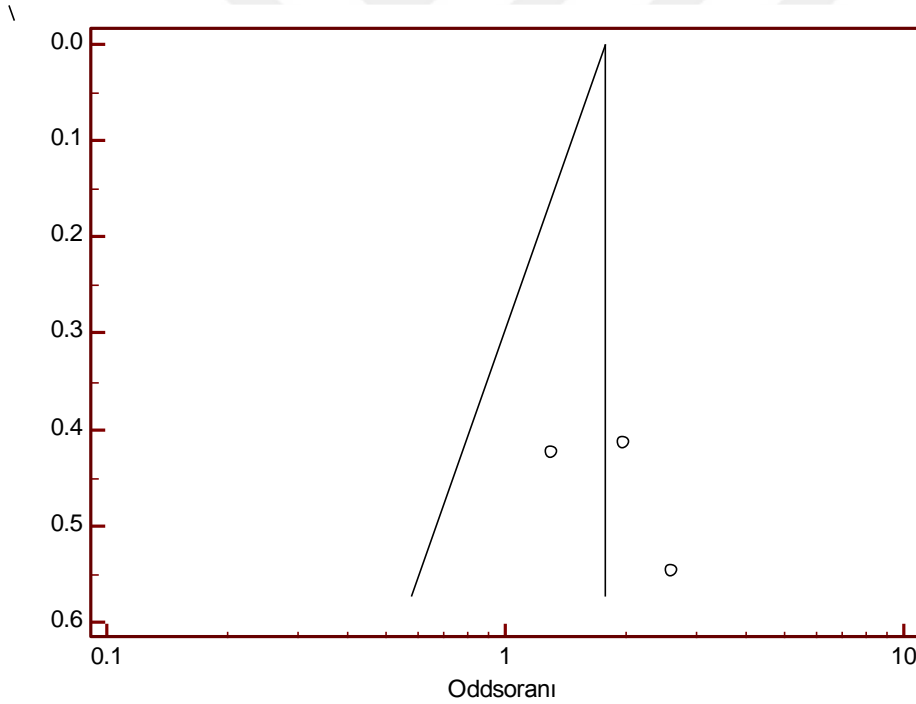
Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.41'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-

4.74’de ve Begg’s testi Tablo-4.75’de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,582$; $I^2 = \%0$). Polizomi 17’nin grade üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.76’de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.42’da sunulmuştur.

Tablo-4.73 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17’nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		NPI>5.4	3.4< NPI< 5.4
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	7	14
	Her-2 Neg	14	73
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	20	27
	Her-2 Neg	17	30
Watters et al- 2003	Polizomi 17	28	36
	Her-2 Neg	13	33



Şekil-4.41 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17’nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.74 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-0,9389	1,6405	-0,57	0,669	-21,7840	19,9061
Yanlılık	3,4123	3,6411	0,94	0,521	-42,8525	49,6772

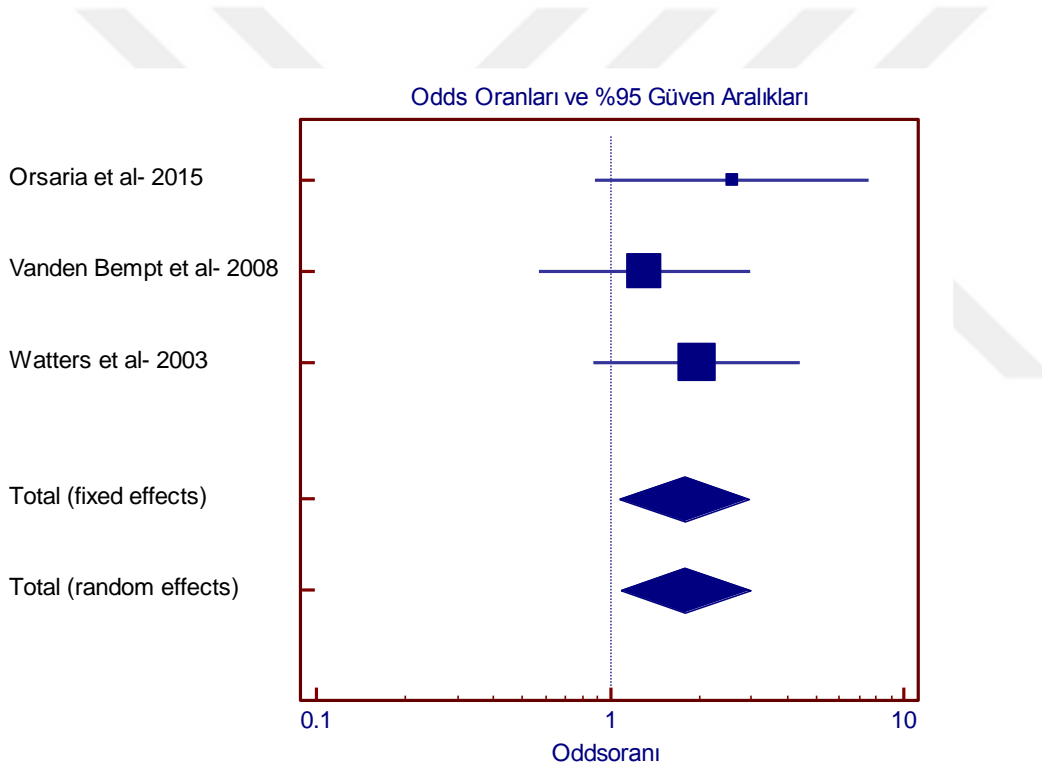
Tablo-4.75 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
1	1,91	3	0,52	0,602

Tablo-4.76 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%)SEM
Orsaria et al- 2015	7/21	14/87	2.607	0,892-7,620			22,60
Vanden Bempt et al- 2008	20/47	17/47	1.307	0,570-2,997			37,76
Watters et al- 2003	28/64	13/46	1.974	0,878-4,437			39,64
Sabit Etkiler	55/132	44/180	1.782	1,069-2,970	2,216	0,027	100

$$Q=1,081; \nu = 2; p=0,582; I^2 = \% 0,00$$



Şekil-4.42 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

Polizomi 17'nin $3.4 < NPI < 5.4$ durumunun $NPI < 3.4$ olması durumuna göre etkisini değerlendirmek amacı ile polizomi 17 olup, amplifikasyon olan ve olmayanlara yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bulunan 3 çalışmaya ait kontenjans tabloları Tablo-4.77'de verilmiştir.

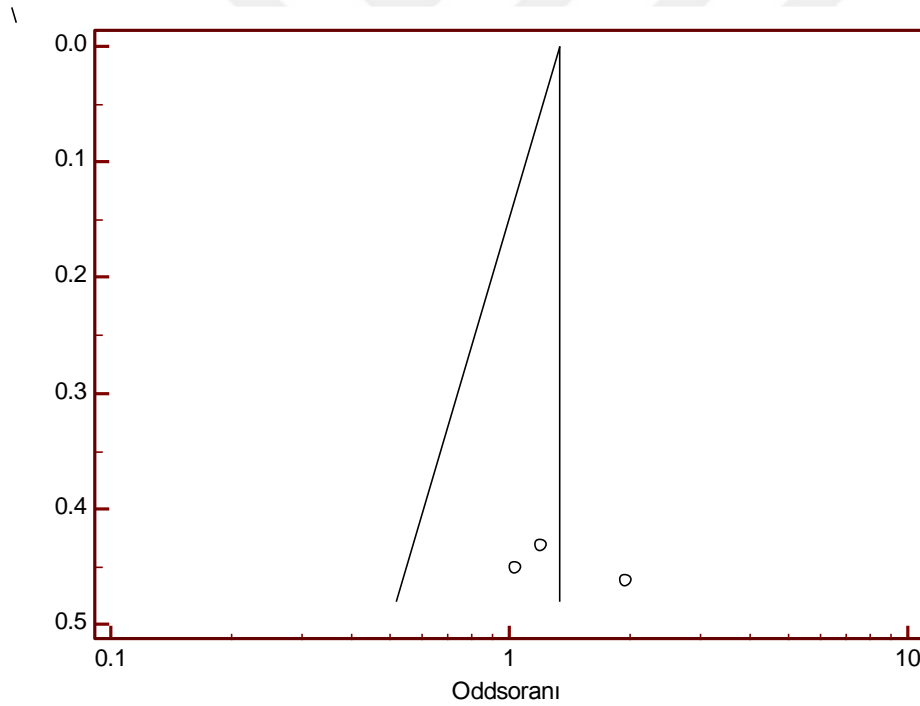
Yayın yanlılığını görsel olarak değerlendirmek için oluşturulan funnel grafiği Şekil-4.43'de verilmiştir. Yayın yanlılığı hakkında karar verebilmek için yapılan Egger testi Tablo-

4.78’de ve Begg’s testi Tablo-4.79’de verilmiştir. Analiz sonucunda yayın yanlılığı olmadığına karar verilmiştir.

Cochran Q testi sonucunda heterojenlik olmadığı görülmüştür ($p=0,584$; $I^2 = \%0$). Polizomi 17’nin NPI üzerine etkisini araştırmak için uygulanan meta analiz sonuçları Tablo-4.80’de verilmiştir. Meta analiz sonucu oluşturulan forest grafiği Şekil-4.44’da sunulmuştur.

Tablo-4.77 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17’nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde ilgili çalışmalara ait frekanslar

Çalışma		3.4 < NPI < 5.4	NPI < 3.4
Orsaria et al- 2015	Polizomi 17	14	10
	Her-2 Neg	73	54
Vanden Bempt et al- 2008	Polizomi 17	27	15
	Her-2 Neg	30	20
Watters et al- 2003	Polizomi 17	36	10
	Her-2 Neg	33	18



Şekil-4.43 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17’nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde funnel grafik

Tablo-4.78 Yayın yanlılığının incelenmesi: Egger Test sonuçları

	Katsayı	Standart Hata	t	P> t	%95 Güven Aralıkları	
Eğim	-5,6760	7,6681	-0,74	0,594	-103,1088	91,7567
Yanlılık	13,3138	17,1109	0,78	0,579	-204,1009	230,7285

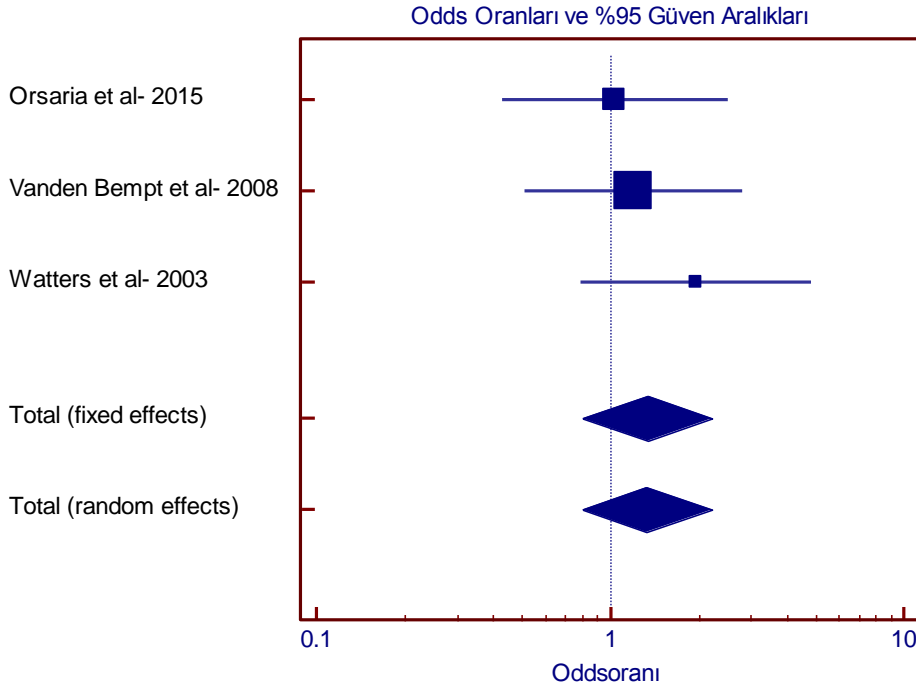
Tablo-4.79 Yayın yanlılığının incelenmesi: Begg's Test sonuçları

Düzeltilmiş Kendal Skor	Skorun Standart Sapması	Çalışma Sayısı	z	p
1	1,91	3	0,52	0,602

Tablo-4.80 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde meta analize yönelik ilgili istatistikler

Çalışma	Polizomi 17	Her 2 Neg	Odds oranı	%95 G.A.	z	p	Ağırlıklar (%SEM)
Orsaria et al- 2015	14/24	73/127	1,036	0,428-2,508			32,87
Vanden Bempt et al-2008	27/42	30/50	1,200	0,514-2,801			35,79
Watters et al- 2003	36/46	33/51	1,964	0,794-4,858			31,34
Sabit Etkiler	77/112	136/228	1,337	0,807-2,217	1,128	0,259	100

$$Q=1,074; \nu = 2; p=0,584; I^2 = \% 0,00$$



Şekil-4.44 Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin NPI üzerine etkisinin incelenmesinde forest grafik

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Araştırmacılar, çalışmalarını planlarken ve yaparlarken birçok kısıtlayıcılar ile karşı karşıyadır. Kısıtlayıcılar nedeniyle de küçük örneklem büyüklükleri ile çalışmak zorunda kalarak, çalışmalarını gerekli ve yeterli güce taşıyamamaktadır. Bunun nedeni, temelde zaman ve maliyet ile ilgili unsurların olması yanı sıra, hastalığın veya ilgili özelliğin nadir görülmesi de sayılabilir. Meta analizi uygulaması, bu ve benzer sorunlarda tercih edilen ve sonucunda anakütle parametresine yönelik daha genel ve özet bir değere ulaşılmasını sağlayan bir yaklaşımdır.

Tez çalışmasında da literatürde polizomi 17 ile ilgili az sayıda çalışma ve alt grupları bakımından da az sayıda olgularla yapılan çalışmalar olmasından dolayı polizomi 17'nin meme kanserindeki prognoza etkisi meta analizi ile incelenmiştir. Tez çalışmasında, polizomi 17 nin lenf nodu tutulumuna, östrojen reseptör, progesteron reseptör, grade, immünohistokimya ve NPI değişkenleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İlgili meta analizi uygulamaları amplifikasyon olan, olmayan ve olan ile olmayan olgular birlikte alınarak üç ayrı kategoride yapılmıştır.

Amplifikasyon olan olgularda, polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında Nakopoulou ve ark (2002), Tsukamoto ve ark (2000) ve Watters ve ark (2003) tarafından yapılan 3 çalışma tespit edildi. Bu çalışmaların her birinde polizomi 17'nin lenf nodu tutulumu üzerine anlamlı risk faktörü olmadığı belirtilirken, meta analizi sonucunda amplifikasyon olanlarda, polizomi 17'nin lenf nodu tutulumu pozitif olan olguların lenf nodu tutulumu negatif olan olgulara göre 1.7 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda ise polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 5 tane çalışma tespit edildi. Dal Lago ve ark (2006), Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015), Takehisa ve ark (2007) tarafından yapılan çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü

olmadığını ifade ederlerken, Jiang ve ark (2014) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17' nin, lenf nodu tutulumu pozitif olan olguların lenf nodu tutulumu negatif olan olgulara göre 1,8 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin lenf nodu tutulumuna etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 8 tane çalışma tespit edildi. Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015), Takehisa ve ark (2007), Dal Lago ve ark (2006), Nakopoulou (2002), Tsukamoto(2000), Watters ve ark (2003) tarafından yapılan çalışmalarda polizomi 17'nin amplifikasyon olan ve olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Jiang ve ark (2014) ise anlamlı risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17' nin, lenf nodu tutulumu pozitif olan olguların lenf nodu tutulumu negatif olan olgulara göre 1,7 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015), Liu ve ark (2014), Takehisa ve ark (2007), Dal Lago ve ark (2006) tarafından yapılan 5 tane çalışma tespit edildi. Bu çalışmaların her birinde polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine anlamlı risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör pozitif olan olguların, östrojen reseptör negatif olan olgulara göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015), Liu ve ark (2014), Takehisa ve ark (2007), Dal Lago ve ark (2006), Tsukamoto (2000), Watters ve ark (2003) tarafından yapılan 7 tane çalışma tespit edildi. Bu çalışmaların her birinde polizomi 17'nin östrojen reseptör üzerine anlamlı risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin östrojen reseptör pozitif olan olguların, östrojen reseptör negatif olan olgulara göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 4 tane çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Vanden Bempt ve ark (2008), Liu ve ark (2014), Takehisa ve ark (2007) tarafından yapılan

çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Orsaria ve ark (2015) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör pozitif olan olguların, progesteron reseptör negatif olan olgulara göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör üzerine etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 6 tane çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Vanden Bempt ve ark (2008), Liu ve ark (2014), Takehisa ve ark (2007), Nakopoulou (2002) tarafından yapılan çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olan ve olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Orsaria ve ark (2015), Tsukamoto ve ark (2000) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin progesteron reseptör pozitif olan olguların, progesteron reseptör negatif olan olgulara göre 0.7 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin araştırılmasında, polizomi 17'nin grade 3 olması grade 1 olmasına göre etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 3 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Nakopoulou (2002) ve Tsukamoto (2000) tarafından yapılan çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Watters ve ark (2003) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin, grade 3 olmasında grade 1 olmasına göre 3,4 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin araştırılmasında, polizomi 17'nin grade 3 olması grade 2 olmasına göre etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 4 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Nakopoulou (2002), Tsukamoto (2000) ve Watters ve ark (2003) tarafından yapılan çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Visscher (2000) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade edilmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin, grade 3 olmasında grade 2 olmasına göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin araştırılmasında, polizomi 17'nin grade 2 olması grade 1 olmasına göre etkisinin araştırılmasına yönelik literatür

taramasında 3 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Nakopoulou (2002) ve Tsukamoto (2000) tarafından yapılan çalışmalarda polizomi 17'nin amplifikasyon olanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Watters ve ark (2003) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olanlarda polizomi 17'nin grade 2 olmasında grade 1 olmasına göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin araştırılmasında, polizomi 17'nin grade 3 olması grade 1 olmasına göre etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 5 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Orsaria ve ark (2015), Nakopoulou ve ark (2002) ve Tsukamoto ve ark (2000) tarafından yapılan çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olan ve olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Takehisa ve ark (2000) ve Watters ve ark (2003) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade 3 olmasında grade 1 olmasına göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin araştırılmasında, polizomi 17'nin grade 3 olması grade 2 olmasına göre etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 6 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Orsaria ve ark (2015), Takehisa ve ark (2007), Nakopoulou ve ark (2002), Tsukamoto ve ark (2000) ve Watters ve ark (2003) tarafından yapılan çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olan ve olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığı ifade ederlerken, Visscher (2000) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade 3 olmasında grade 2 olmasına göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade üzerine etkisinin araştırılmasında, polizomi 17'nin grade 2 olması grade 1 olmasına göre etkisinin araştırılmasına yönelik literatür taramasında 5 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Orsaria ve ark (2015), Takehisa ve ark (2007), Nakopoulou ve ark (2002), Tsukamoto ve ark (2000) yaptıkları çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olan ve olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Watters ve ark (2003) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin grade 2 olmasında grade 1 olmasına göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin araştırılmasında immünohistokimya 2+ ve üzeri olması durumunun immünohistokimya 1+ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında 9 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Corzo ve ark (2007), Kunitomo ve ark (2002), Torrisia ve ark (2007) yaptıkları çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Liu ve ark (2014), Bose ve ark (2001), Downs-Kelly ve ark (2005), Yakut ve ark (2006), Varshney (2004), Cuadros ve ark (2010) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17' nin, immünohistokimya 2+ ve üzeri olması durumu immünohistokimya 1+ olması durumuna göre 6.1 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin araştırılmasında immünohistokimya 2+ durumunun immünohistokimya 1+ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında 9 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Corzo ve ark (2007), Kunitomo ve ark (2002), Torrisia ve ark (2007), Varshney ve ark (2004) yaptıkları çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Liu ve ark (2014), Bose ve ark (2001), Downs-Kelly ve ark (2005), Yakut ve ark (2006), Cuadros ve ark (2010) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17' nin, immünohistokimya 2+ durumu immünohistokimya 1+ olması durumuna göre 3.06 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin araştırılmasında immünohistokimya 3+ durumunun immünohistokimya 1+ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında 5 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Torrisia ve ark (2007), Bose ve ark (2001) yaptıkları çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Liu ve ark (2014), Downs-Kelly ve ark (2005), Varshney ve ark (2004) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17' nin, immünohistokimya 3+ durumu immünohistokimya 1+ olması durumuna göre 19.9 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin immünohistokimya üzerine etkisinin araştırılmasında immünohistokimya 3+ durumunun immünohistokimya 2+ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında 5 çalışma tespit edildi. Bu

çalışmalardan Torrisia ve ark (2007), Bose ve ark (2001) yaptıkları çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Liu ve ark (2014), Downs-Kelly ve ark (2005), Varshney ve ark (2004) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17'nin, immünohistokimya 3+ durumunun immünohistokimya 2+ olması durumuna göre 8.2 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin Nottingham Prognostic Index (NPI) üzerine etkisinin araştırılmasında $NPI > 5.4$ durumunun $NPI < 3.4$ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında 3 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015) yaptıkları çalışmalarda, polizomi 17'nin amplifikasyon olan ve olmayanlarda anlamlı bir risk faktörü olmadığını ifade ederlerken, Watters ve ark (2003) ise anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin, $NPI > 5.4$ durumunun $NPI < 3.4$ olması durumuna göre 2.4 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin Nottingham Prognostic Index (NPI) üzerine etkisinin araştırılmasında $NPI > 5.4$ durumunun $3.4 < NPI < 5.4$ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015), Watters ve ark (2003) yaptıkları 3 çalışma tespit edildi. Bu çalışmaların her birinde polizomi 17'nin NPI üzerine anlamlı risk faktörü olmadığı belirtilirken, meta analizi sonucunda amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin $NPI > 5.4$ durumunun $3.4 < NPI < 5.4$ olması durumuna göre 1.7 kat anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin Nottingham Prognostic Index (NPI) üzerine etkisinin araştırılmasında $3.4 < NPI < 5.4$ durumunun $NPI < 3.4$ olması durumuna göre etkisinin değerlendirilmesine yönelik literatür taramasında Vanden Bempt ve ark (2008), Orsaria ve ark (2015), Watters ve ark (2003) yaptıkları 3 çalışma tespit edildi. Bu çalışmaların her birinde polizomi 17'nin NPI üzerine anlamlı risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Meta analizi sonucunda ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin $3.4 < NPI < 5.4$ durumunun $NPI < 3.4$ olması durumuna göre anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tez çalışması sonucunda meta analiz sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, lenf nodu tutulumunda polizomi 17'nin amplifikasyondan bağımsız olarak bir risk faktörü olduğu, görülmüştür. Progesteron reseptör bakımından amplifikasyon olan ve olmayanlarda polizomi 17'nin risk faktörü olduğu görülmüştür. Grade bakımından ise amplifikasyon olanlarda grade in artmasında polizomi 17'nin risk faktörü olduğu görülmüştür. IHC düzeyleri bakımından ise amplifikasyon olmayanlarda polizomi 17 immünohistokimyanın artışı yönünde bir risk faktörü olduğu görülmüştür. NPI indeksi bakımından ise amplifikasyon olan ve olmayanlarda genelde NPI indeksinin artışı bakımından risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışma güçleri yetersiz olması açısından bireysel olarak yapılan çalışmalarda anlamsızlıklar bulunurken bu çalışmanın topluca meta analizi ile değerlendirilmesi sonucunda çalışma gücündeki artış nedeni ile anlamlılıklar bulunabilmektedir.

6. KAYNAKLAR

Akçıl Temel M (2000) Tanı testlerinin meta analizi: özet işlem karakteristiği eğrisi (SROC) ve bir uygulama (Doktora Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.

Bartolucci AA, Hillegass WB (2010) Overview, Strengths, and Limitations of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Springer-Verlag Berlin Heidelberg DOI: 10.1007/978-3-642-05025-1_2.

Begg CB, Mazumdar M (1994) Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *International Biometric Society* 50: 1088-1101.

Bose S, Mohammed M, Shintaku P et al (2001) Her-2/neu Gene Amplification in Low to Moderately Expressing Breast Cancers: Possible Role of Chromosome 17/Her-2/neu Polysomy. *The Breast Journal* 7: 337-344.

Bonovas S, Fiorino G, Alloca M et al (2016) Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* 95: 1-9.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR (2009) Introduction to Meta Analysis. 1st ed., United Kingdom, John Wiley & Sons, Ltd.

Borenstein M, Hedges L, Rothstein H (2007) Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects.

Bowman NA (2012) Effect Sizes and Statistical Methods for Meta-Analysis in Higher Education. *Research in Higher Education* 53: 375-382.

Camilli G, Torre J, Chiu CY (2010) A Noncentral t Regression Model for Meta-Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 35: 125-153.

Card NA (2012) Applied Meta-Analysis for Social Science Research. The Guilford Press, New York, pp:231.

Cochran WG (1954) The Combination of Estimates from Different Experiments. *International Biometric Society* 10: 101-129.

Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral science. 2nd Edition. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.

Corzo C, Bellosillo B, Corominas J et al (2007) Does Polysomy of Chromosome 17 Have a Role in ERBB2 and Topoisomerase II α Expression?. *Tumor Biology* 28: 221-228.

Cuadros M, Talavera P, Lopez FJ et al (2010) Real-Time RT-PCR Analysis for Evaluating the Her2/neu Status in Breast Cancer. *Pathobiology* 77: 38-45.

Çarkungöz E, Ediz B (2009) Meta Analizi Uludağ Univ., J. Fac. Vet. Med. 1: 33-37.

Dal Lago L, Durbecq V, Desmedt C et al (2006) Correction for chromosome-17 is critical for the determination of true Her-2/neu gene amplification status in breast cancer. *American Association for Cancer* 5: 2572-2579.

Dawson DV, Pihlstrom BL, Blanchette DR (2016) Understanding And Evaluating Meta-Analysis. *The Journal of American Dental Association* 147: 264-270.

DerSimonian R and Laird N (1986) Meta-Analysis in Clinical Trials. *Controlled Clin Trials*, 7: 177-88.

DerSimonian ve Kacker (2006) Random-Effect Model for Meta Analysis of Clinical Trials: An Update. *Contemporary Clinical Trials* 28: 105-114.

Downs-Kelly E, Yoder BJ, Stoler M et al (2005) The Influence of Polysomy 17 on HER2 Gene and Protein Expression in Adenocarcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* 29: 1221-1227.

Dunst CJ, Hamby DW, Trivette CM (2004) Guidelines for calculating effects sizes for practice-based research syntheses. *Evidence-Based Approaches to Early Childhood Development* 3.

Duval S, Tweedie R (2000) Trim and Fill: A Simple Funnel Plot- Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics* 56: 455-463.

Duval S, Tweedie R (2012) A Nonparametric “Trim and Fill” Method of Accounting for Publication Bias in Meta Analysis. *Journal of the American Statistical Association* 95: 89-98.

Egger M, Smith GD, Schneider M et al (1997) Bias in meta analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal* 315: 629-634.

Egger M, Smith GD, Altman DG (2001) *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd Edition, BMJ Publishing Group, London, pp: 23.

Ferwana KM, Metwally AE (2015) How To Do Systematic Reviews And Meta-Analysis. *Middle East Journal of Family Medicine* 13: 30-40.

Glasziou P, Irwing L, Bain C, Colditz G (2001) *Systematic Reviews in Health Care a Pratical Guide*. 1th Edition, Cambridge University Press, United Kingdom, pp: 36.

Goodman JE, Boyce CP, Sax SN et al (2015) Rethinking Meta-Analysis: Applications for Air Pollution Data and Beyond. *Risk Analysis* DOI: 10.1111/risa.12405.

Guzzo RA, Jackson SE, Katzell RA (1987) Meta-analysis analysis. *Research in Organizational Behavior* 9: 407-442.

Göçmen GB (2004) Meta-Analysis. *Eurasian Journal of Educational Research* 15: 16-22.

Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M et al (2014) HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Modern Pathology* 27: 4-18.

Haidich AB (2010) Meta-analysis in medical research. *Hippokratia Medical Journal* 14: 29- 37.

Hedges LV, Olkin I (1985) *Statistical Methos for Meta Analysis*. Academic Press, London, pp: 78-79.

Henmi M, Copas JB (2010) Confidence Interval for Random Effects Meta Analysis and Robustness to Publication Bias. *Statistics in Medicine* DOI: 10.1002/sim.4029.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al (2003) Measuring Inconsistency In Meta Analysis. *British Medical Journal* 327: 557-560.

Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez et al (2006) Assesing Heterogeneity in Meta Analysis: Q Statistic or I² Index ?. *Psychological Methods* 11: 193-206.

Hunter J, Schmidt FL, Jackson GB (1982) *Meta-Analysis: Cumulating research findings across studies*, Sage Publication, California, page 102.

Hunter J, Schmidt FL (2004) Methods of meta analysis correcting error and bias in research finding. 2nd Edition, Sage Publication, London, s:287.

Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 61: 69-90.

Jiang H, Bai X, Meng F et al (2014) Evaluation of chromosome 17 polysomy in breast cancer by FISH analysis of whole nuclei, and its clinicopathological significance. Oncology Letters 7: 1954-1958.

Koudelakova V, Trojanec R, Vrbkova J et al (2016) Frequency of Chromosome 17 Polysomy in Relation to CEP17 Copy Number in a Large Breast Cancer Cohort. Wiley Online Library 55: 409-417.

Kunitomo K, Takehana T, Inoue S et al (2002) Detection of *cerb* B-2 (HER-2/*neu*) amplification in breast carcinoma by fluorescence *in situ* hybridization on tissue sections and imprinted cells. Pathology International 52: 451-457.

Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N et al (2006) The case of the misleading funnel plot. British Medical Journal 333: 597-600.

Lalkhen AG, McCluskey A (2008) Statistic V: Introduction to clinical trials and systematic reviews. The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia 8: 143-146.

Lewis S, Clarke M (2001) Forest plots: trying to see the wood and the trees. British Medical Journal 322: 1479-1480.

Liu Y, Ma L, Liu D et al (2014) Impact of polysomy 17 on HER2 testing of invasive breast cancer patients. Int J Clin Exp Pathol 7: 163-173.

Lyons LC (2003) Meta-Analysis: Methods of Accumulating Result Across Research Domains. George Washington University Medical Center.

Mak A, Cheung MWL, Fu EHY et al (2010) Meta- analysis in medicine: an introduction. International Journal of Rheumatic Diseases 13: 101-104.

McGaw B, Glass GV (1980) Choice of the Metric for Effect Size in Meta-Analysis. American Educational Research Journal 17: 325-337.

Nakopoulou L, Giannopoulou I, Trafalis D et al (2002) Evaluation of Numeric Alterations of Chromosomes 1 and 17 by In Situ Hybridization in Invasive Breast Carcinoma With Clinicopathologic Parameters. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology 10: 20-28

Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G (2014) How to interpret meta analysis models: fixed effect and random effect meta-analysis. Evid Based Mental Health 17: 64.

Normand SLT (1999) Tutorial in Biostatistics Meta- Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. Statistics in Medicine 18: 321-359.

Orsaria M, Khelifa S, Buza N et al (2013) Chromosome 17 polysomy: correlation with histological parameters and HER2NEU gene amplification. Journal of Clinical Oncology 66: 1070-1075.

Özmen V (2001) Breast Cancer In The World and Turkey. Journal of Breast Health.

Parkin DM (2001) Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncology 2: 533-43.

Petitti DB (2000). Meta- Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis Method for Quantitative Synthesis in Medicine. 2nd Edition, Oxford University Press, New York.

Robins J, Breslow N, Greenland S (1986) Estimators of the Mantel Haenszel Variance Consistent in Both Sparse Data and Large Strata Limiting Models. International Biometric Society 42: 311-323.

- Rosenthal R (1995) Writing Meta-Analytic Reviews. *Psychological Bulletin* 118: 183-192.
- Schwarzer R (1989) *Meta-Analysis Programs* by Ralf Schwarzer.
- Sedgwick P (2012) Meta analysis: test of heterogeneity. *British Medical Journal* DOI: 10.1136/bmj.e3971.
- Shorten A, Shorten B (2013) What is meta analysis?. *Evidence Based Nursing* 16: 3-4.
- Song F, Sheldon TA, Sutton AJ et al (2001) *Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis*. Sage Publications 24: 126- 151.
- Song F, Khan KS, Dinnes J et al (2002) Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analysis of diagnostic accuracy. *International Journal of Epidemiology* 31: 88-95.
- Spector TD, Thompson SG (1991) The potential and limitations of meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 45: 89-92.
- Takehisa M, Sasa M, Bando Y et al (2007) Chromosomal Aneusomy (Chr 1, 11, 17) Detected by Fluorescence *In Situ* Hybridization May be a Prognostic Factor in Breast Cancer. *Anticancer Research* 27: 1073-1078.
- Takkouche B, Cadarso-Suarez CC, Spiegelman D (1999) Evaluation of Old and New Tests of Heterogeneity in Epidemiologic Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* 150: 206- 214.
- Tang JL, Liu JLY (2000) Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 53: 477-484.
- Torrisia R, Rotmensz N, Bagnardi V et al (2007) HER2 status in early breast cancer: Relevance of cell staining patterns, gene amplification and polysomy 17. *Elsevier* 43: 2339-2344.
- Tsukamoto F, Miyoshi Y, Egawa C et al (2000) Clinicopathologic Analysis of Breast Carcinoma with Chromosomal Aneusomy Detected by Fluorescence *In Situ* Hybridization. *Cancer Cytopathology* 93: 165-170.
- Vanden Bempt I, Van Loo P, Drijkoningen M et al (2008) Polysomy 17 in Breast Cancer: Clinicopathologic Significance and Impact on HER-2 Testing. *Journal of Clinical Oncology* 26: 4869-4874.
- Varshney D, Zhou YY, Geller SA et al (2004) Determination of HER-2 Status and Chromosome 17 Polysomy in Breast Carcinomas Comparing HercepTest and PathVysion FISH Assay. *Am J Clin Pathol* 121: 70-77.
- Visscher D, Jimenez RE, Grayson M et al (2000) Histopathologic Analysis of Chromosome Aneuploidy in Ductal Carcinoma *In Situ*. *Human Pathology* 31: 201-207.
- Watters AD, Going JJ, Cooke TG et al (2003) Chromosome 17 aneusomy is associated with poor prognostic factors in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment* 77: 109-114.
- Whitehead A (2002) *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. Wiley Publication, England, s: 91.
- Wolf FM (1986) *Meta-Analyses: Quantitative Methods For Research Synthesis*, Vol. III 07-059, Sage Publications, Beverly Hills, New Delhi, London.
- Yakut T, Demiray M, Gülten T et al (2006) Comparative Analysis of HER-2/neu Amplification, Overexpression and Polysomy 17 in Patients with Metastatic Breast Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology* 16: 1-8.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J et al (1985) Beta Blockade During and After Myocardial Infarction: An Overview of the Randomized Trials. *Medline* 27: 335-371.

7. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tezimi gerçekleştirmem sırasında benden desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. İlker ERCAN'a güveni ve sabrı için çok teşekkür ederim. Genetik alanındaki ve literatür taramasındaki danışmanlığından dolayı Yrd. Doç. Dr. Şebnem ÖZEMRİ SAĞ hocama teşekkür ederim.

Ayrıca her koşulda gerek maddi gerek manevi yanımda olan anneme, babama, ablama ve nişanlıma büyük şükranlarımı sunarım.

8. ÖZGEÇMİŞ

17 Mayıs 1992 tarihinde İzmir’ de doğdum. Yükseköğrenimini 2009 – 2013 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesinde tamamladım. 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladım.