ÖZLEM TOLUK

BİYOİSTATİSTİK ANA BİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOİSTATİSTİK ANA BİLİM
DALI

META ANALİZİNDE HETEROJENLİK ÖLÇÜTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZLEM TOLUK

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOİSTASTİSTİK ANA BİLİM DALI

META ANALİZİNDE HETEROJENLİK ÖLÇÜTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özlem TOLUK

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:
Prof. Dr. İlker ERCAN

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum "Meta Analizinde Heterojenlik Ölçütlerinin Karşılaştırılması" 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

Özlem TOLUK

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Özlem TOLUK

Anabilim Dalı: Biyoistatistik

Tez Konusu: Meta Analizinde Heterojenlik Ölçütlerinin Karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	❑	❑	
Dış Kapak Sayfası	❑	❑	
İç Kapak Sayfası	❑	❑	
Kabul Onay Sayfası	❑	❑	
Sayfa Düzeni	❑	❑	
İçindekiler Sayfası	❑	❑	
Yazı Karakteri	❑	❑	
Satır Aralıkları	❑	❑	
Başlıklar	❑	❑	
Sayfa Numaraları	❑	❑	
Eklerin Yerleştirilmesi	❑	❑	
Tabloların Yerleştirilmesi	❑	❑	
Kaynaklar	❑	❑	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. İlker ERCAN

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN……II
KABUL ONAY SAYFASI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU III
İÇİNDEKİLER IV
TÜRKÇE ÖZET VI
İNGİLİZCE ÖZET VII
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ……VIII
1.GİRİŞ……1
2.GENEL BİLGİLER……4
2.1 Meta Analizinde Kullanılan Bazı Kavramlar……..4
2.1.1 Ağırlık……..4
2.1.2 Etki Büyüklüğü……4
2.1.2.1 Odds Oranı……5
2.1.3 İkili Veriler için Özet İstatistiklerin Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler....7
2.1.3.1 Mantel Haenszel Yöntemi……7
2.1.3.2 Peto Yöntemi……8
2.1.3.3 Genel Varyansa Dayalı Yöntem……...9
2.1.3.4 DerSimonian-Laird Yöntemi……..10
2.1.4 Meta Analizinde Heterojenlik……11
2.1.4.1 Cochran'ın Q İstatistiği ile Heterojenlik Testi……11
2.1.4.2 Heterojenlik Ölçütleri……13
2.1.4.2.1 τ^2 Ölçütü……...14
2.1.4.2.2 H Ölçütü……...15
2.1.4.2.3 R Ölçütü……...15
2.1.4.2.4 I^2 Ölçütü……...16
2.1.4.2.5 R_b Ölçütü……..17
2.1.4.3 Model Seçimi……..17
2.1.5 Meta Analizinde Grafikler……18
2.1.5.1 Forest Grafiği……..18
2.1.5.2 Radial (Galbraith) Grafiği……...20
2.1.5.3 L'abbe Grafiği……21
2.1.5.4 Funnel Grafiği……22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1 Simülasyon Senaryoları……25
3.1.1. Homojen Çalışmaların Simülasyon Simülasyon Senaryosu……26
3.1.2. Heterojen Çalışmaların Simülasyon Simülasyon Senaryoları……...26
4.BULGULAR 29
4.1. Homojen Çalışmaların Simülasyon Sonuçları……..29
4.2. Heterojen Çalışmaların Simülasyon Sonuçları……64
5.TARTIŞMA VE SONUÇ..... 86
6.KAYNAKLAR 93
7.SİMGELER VE KISALTMALAR 97
8.TEŞEKKÜR 98
9.ÖZGEÇMİŞ..... 99

TÜRKÇE ÖZET

Meta analiz farklı araştırmacılar tarafından, farklı zaman, örneklem ve yerlerde yapılmış olan çalışmaların verilerinin birleştirilip analiz edilerek klinik karar sürecine destek olmayı sağlayan önemli bir yöntemdir.

Tez çalışmasında meta analizine alınan çalışmalar homojen ve heterojen olarak türetilmiştir. Hastalık-etken olasılıkları P=0,5; 0,6; 0,7; 0,8 ve 0,9 alınarak, 1.000.000 birimden oluşan varsayımsal anakütleler oluşturularak, 1.000 defa örnek çekilmiştir. Farklı P olasılıklarına sahip varsayımsal anakütlelerden farklı örneklem büyüklükleri (n) ve farklı çalışma sayılarına (k) göre alınan örneklemler ile meta analizi yapılmış, τ^2, I^2, R_b ve H heterojenlik ölçütlerinin performansları karşılaştırılmıştır. Tezin ikinci kısmında literatürde geçerli olan I^2 ölçütüne göre çalışmalarda az, orta ve yüksek heterojenlik oluşturulmuştur. Heterojen çalışmalar farklı örneklem büyüklükleri, farklı çalışma sayıları ve farklı hastalık-etken olasılıklarına göre oluşturulmuştur. Heterojen çalışmalara meta analiz yapılarak τ^2, I^2, R_b ve H heterojenlik ölçütlerinin performansları karşılaştırılmıştır. Ölçütlerin performanslarının yanında homojen ve heterojen çalışmalar için Cochran'ın Q istatistiğine yönelik performans değerlendirmesi yapılmıştır.

Yüksek örneklem büyüklüklerinde ve yüksek çalışma sayılarında en iyi performansı τ^2 göstermiş onu H ölçütü izlemiştir. I^2 ve R_b heterojenlik ölçütleri genel olarak küçük çalışma sayıları ve küçük örneklem büyüklüklerinde iyi performans göstermişlerdir.

Anahtar Kelimeler: Meta Analizi, I^2 heterojenlik ölçütü, R_b heterojenlik ölçütü, H heterojenlik ölçütü, Tau^2 heterojenlik ölçütü, simülasyon

İNGİLİZCE ÖZET

COMPARISON OF HETEROGENEITY MEASURES IN META ANALYSIS

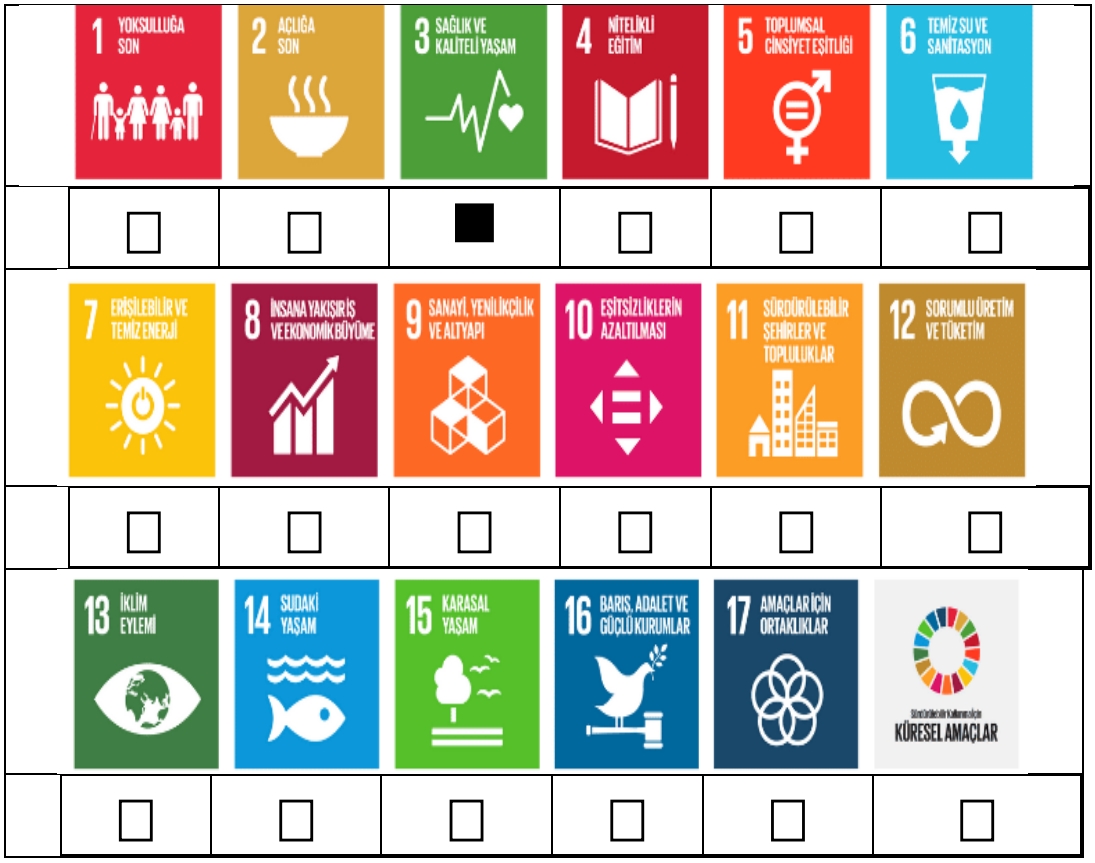
Meta-analysis is a crucial method that supports the clinical decision process by combining and analyzing data from studies conducted by different people, at different times, samples, and places.

The studies included in the meta-analysis in the dissertation study were derived as homogeneous and heterogeneous. Disease-event probabilities by taking P=0.5; 0.6; 0.7; 0.8 and 0.9, hypothetical populations consisting of 1,000,000 units were created and samples were drawn 1,000 times. A meta-analysis was conducted with samples taken from hypothetical populations with different P probabilities, with different sample sizes (n) and different number of studies (k), then performances of the heterogeneity measures τ^2, I^2, R_b, H were compared. Heterogeneous studies were generated according to different sample sizes, different number of studies and different disease-event probabilities. Meta-analysis was performed on heterogeneous studies and the performances of τ^2, I^2, R_b and H heterogeneity measures were compared. In addition to the performance of the measures, performance evaluation was performed for Cochran's Q statistic for homogeneous and heterogeneous studies.

The τ^2 performed high performance in high sample sizes and high number of studies and followed by the H measure. The I^2 and R_b measures generally performed well with small sample sizes and small number of studies.

Keywords: Meta Analysis, I^2 heterogeneity measure, R_b heterogeneity measure, H heterogeneity measure, Tau^2 heterogeneity measure, simulation

BUÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ



Doktora tezi olarak sunduğum **"Meta Analizinde Heterojenlik Ölçütlerinin Karşılaştırılması"** başlıklı tez **3.** Küresel Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile ilişkilidir.

4.48.1783 Statistical Tests

Anahtar kelimeler aşağıdaki bağlantı üzerinden https://incites.help.clarivate.com/Content/Resources/Docs/SDG2023.xlsx seçilmelidir.

1. GİRİŞ

Fransız matematikçi Blaise Pascal kumar amaçlı kullanılan şans oyunlarının matematiksel yollarını geliştirdiği sırada, 17. Yüzyılda değişen gözlemlerle nicel olarak ilgilenen bir bilim ortaya çıkmaya başlamıştır (O'Rourke, 2007). Şans oyunlarında bu matematiksel yaklaşımlar kişinin olası kumar sonucunu belirlemesine izin verirken, gökbilimciler tarafından yapılan gözlemleri karşılaştırmanın ve birleştirmenin en iyi yolunu belirlemeye de olanak sağladığı ortaya çıkmıştır. Belirli bir çalışmadaki gözlemler ile farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların birleştirilmesi 1700'lerde henüz yapılmamıştır. Bu fikirler 18. ve 19. yüzyılda Gauss ve Laplace gibi gökbilimciler ve matematikçiler tarafından ele alınıp İngiliz Kraliyet Astronomu George Biddell Airy tarafından yayınlanan bir ders kitabında sunulmuştur. İstatistik uzmanlarının klinik araştırma sonuçlarının birleştirilmesi için benzer soruları ele almaları ancak 20. yüzyılda gerçekleşmiştir. İngiliz istatistikçi Karl Pearson, Airy'nin ders kitabına aşina olduğundan, klinik çalışmalardan elde edilen gözlemleri birleştirmek için yöntemleri uygulayan ilk kişi olmuştur. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların özetlenmesi bugün meta-analiz olarak adlandırdığımız nihai yöntem haline gelmiştir (O'Rourke, 2007).

Çoğu zaman, önemli ve zor soruları anlamak, bir cevaba ulaşabilmek için birden fazla çalışma yapılmaktadır. Bazı durumlarda elde edilen sonuçların, çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesinden dolayı klinik karar verme zorlaşmaktadır. Klinik uygulamayı etkileyen kararlara varma ihtiyacı, "kanıta dayalı tıp" ın önemini arttırmaktadır (Haidich, 2010). Kanıta dayalı tıp, tıbbi bilginin elde edilmesi ve kullanılmasına yönelik sistematik, niceliksel ve tercihen deneysel yaklaşım olarak tanımlanabilmekte, klinik ve hasta deneyimini birleştirerek en iyi araştırma kanıtlarını bulmayı amaçlamaktadır (Haidich, 2010; Mikolajewicz, & Komarova, 2019). Sistematik incelemeler ve meta-analizler, klinik karar sürecine bilgi sağlamak için gereken bulguların sentezlenmesinde kullanılan temel araçlar olmalarının yanında, birden fazla çalışma sonuçlarını birleştirmesi ve genel bir sonuca varmasından dolayı meta-analizler merkezde yer almaktadır (Mikolajewicz & Komarova, 2019; Smith, 2021). Tıp literatüründe 1970'lerin sonlarına kadar pek yer almamış olsa da zaman içinde kullanımı artmıştır (Haidich, 2010).

Bir meta analizi doğrulamanın kritik adımlarından biri, çalışmalar arasındaki farklılıkları değerlendirmektir. Çünkü çok sayıda çalışma potansiyel olarak farklı özelliklere sahip olduğu ve farklı araştırma ekipleri tarafından farklı yöntemlerle yürütüldüğü için, sonuçlarının genellikle belirli ölçülerde heterojenlik göstermesi beklenmektedir (Higgins, 2008).

Sabit etki modelinde, analizdeki tüm çalışmaların altında yatan tek bir gerçek etki büyüklüğü olduğunu ve gözlemlenen etkilerdeki tüm farklılıkların örnekleme hatasından kaynaklandığı varsayılmaktadır. Sabit etki, bir model olarak adlandırılmakla birlikte, daha açıklayıcı ifadeyle ortak etki modeli de denilebilmektedir (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2010).

Rastgele etkiler meta-analiz modeli, her çalışmadaki tedavi etkisindeki gerçek farklılıklar ve örnekleme değişkenliği (şans) nedeniyle tedavi etkisine ilişkin gözlemlenen tahminlerin çalışmalar arasında değişebileceğini varsaymaktadır. Dolayısıyla, tüm çalışmaların örneklem büyüklüğü sonsuz dahi olsa, tedavi etkilerindeki gerçek farklılıklar nedeniyle gözlemlenen çalışma etkileri yine de farklılık gösterecektir. Tedavi etkilerindeki bu tür heterojenlik, çalışma popülasyonlarındaki (hastaların yaşı gibi), yapılan müdahalelerdeki (ilacın dozu gibi), takip süresinde ve diğer faktörlerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Riley, Higgins, & Deeks, 2011). Model seçimi son derece önemlidir. Model, hesaplamaları etkilemenin yanı sıra, analizin hedeflerini tanımlamaya ve istatistiklerin yorumlanmasına yardımcı olmaktadır (Borenstein ve ark., 2010).

Meta-analiz çalışmasında gerçek heterojenlik olup olmadığını değerlendirmenin yaygın yöntemi, Cochran (1954) tarafından tanımlanan istatistiksel bir test olan Q testini kullanmaktır. Q istatistiğinin eksikliği, meta analiz az sayıda çalışma içerdiğinde çalışmalar arasındaki gerçek heterojenliği tespit etme gücünün zayıf olması bunun aksine çok sayıda çalışma içerdiğinde ihmal edilebilir değişkenliği tespit etme konusunda aşırı güce sahip olmasıdır (Huedo-Medina, Sa´nchez-Meca, Botella, & Marı´n-Martı´nez, 2006). Bu nedenle, az sayıda çalışmayla Q testi için anlamlı olmayan bir sonuç, çalışmalar arasında gerçek heterojenlik olduğunda, incelemeyi yapan kişinin hatalı bir şekilde sabit etkiler modeli veya heterojenlik olmadığı halde rasgele etkiler modeli kullanmasına sebep olabilir. Öte yandan, Q istatistiği araştırmacılara gerçek heterojenliğin boyutu hakkında bilgi vermez, yalnızca

istatistiksel önemi hakkında bilgi verir. Q testinin eksikliklerini gidermek için heterojenlik ölçütleri önerilmektedir (Huedo-Medina ve ark., 2006).

Heterojenlik ölçümleri, klinik deneylerin sistematik incelemeleri ve meta-analizleri için hayati öneme sahiptir. En sık kullanılan heterojenlik ölçüsü olan I^2, bir meta analizdeki değişkenliğin, örnekleme hatası yerine dahil edilen deneyler arasındaki farklılıklar tarafından açıklanan oranını tahmin etmektedir. Ancak, bazı çalışmalar I^2 ölçüsünün önemli eksikliklerini ortaya koymaktadır. Özellikle az sayıda örneklem içeren meta-analizlerde (örneğin, 10'dan az örneklem büyüklüğü) I^2 tahminleri güvenilir olmayabilmektedir. Ayrıca zaman gecikmesi yanlılığı nedeniyle I^2 düşük tahmin edilebilmektedir (Jackson, 2007; Thorlund ve ark., 2012). Heterojenliğin yanlış tahmin edilmesi, heterojenliğin sebeplerinin araştırılmasına mâni olmakta, aşırı tahmin edilmesi ise meta-analizinin yapılmasını engelleyerek heterojenlik sebeplerinin gereksiz yere incelenmesine yol açabilmektedir. Büyük I^2 tahminleri yazarları alt grup analizleri konusunda tüm olasılıkları denemeye itebilmektedir (Patsopoulos, Evangelou, & Ioannidis, 2008). Koşullara bağlı olarak çalışma sayısı az olduğunda I^2'nin yanlılığı yüksek olmaktadır (Hippel, 2015).

Tez çalışmasının amacı, meta analizine alınan çalışmaların literatüre göre belirlenmiş olan az, orta ve yüksek heterojenliğe sahip olduğu durumlarda, yaygın olarak kullanılan dört heterojenlik ölçütünün birbirlerine göre farklılıklarını inceleyerek, hangi heterojenlik ölçütünün belirlenen senaryolar içinde en yüksek etkinliğe sahip olduğuna karar vermektir. Literatürde heterojenlik ölçütlerinin karşılaştırılması ile ilgili çok sayıda makale olsa da yaygın olarak kullanılan dört ölçütün aynı anda incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Simülasyon senaryoları farklı çalışma sayıları, farklı örneklem büyüklükleri ve farklı hastalık-etken olasılıklarına göre yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Meta analiz farklı zamanlarda, farklı araştırmacılar tarafından, farklı örneklemlerde, farklı yerlerde yapılmış olan çalışmaların hariç etme ve dahil etme kriterlerine göre verilerinin birleştirilip analiz edilerek genel bir sonuca varmayı dolayısıyla klinik karar sürecine destek olmayı sağlayan önemli bir yöntemdir.

Meta-analiz, önceki çalışmaların birleştirilmesi ile örneklem büyüklüğünün artması dolayısıyla ilgilenilen etkiler için daha kesin tahmin sağlamaktadır. Meta-analiz matematiksel ve istatistiksel kurallara dayandığından kişisel görüşlerden daha az etkilenerek diğer yöntemlere göre daha objektif olmaktadır (Lee, 2019).

2.1. Meta Analizinde Kullanılan Bazı Kavramlar

2.1.1. Ağırlık

Meta analizine alınan çalışmalar genellikle farklı örneklem büyüklüklerine sahip olmaktadır. Çalışma ağırlıkları, her bir çalışmanın ortak meta-analiz sonucuna göreceli katkısını ölçmektedir (Burke, Ensor, Snell, Windt, & Riley, 2018). Örneklem büyüklüğü yüksek olan çalışmaların tahminleri, küçük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmaların tahminlerinden daha iyi olabilmektedir. Bundan dolayı, her çalışmaya örneklem büyüklüğüne bağlı olan eşitlik 2.0'de gösterilen ağırlık eklenmektedir.

$$w_i = 1/\sigma_i^2 \qquad i=1, 2,\ldots \qquad (2.0)$$

w_i: her bir çalışmanın ağırlığı

σ_i^2: her bir çalışmanın varyansı

2.1.2. Etki büyüklüğü

Glass 1976-1977 yıllarında farklı çalışmalardan elde edilen bulguları birleştirme yöntemi olarak etki büyüklüğü değerlerini kullanmayı önermiştir (Glass, 1976; Smith, & Glass, 1977). Etki büyüklüğü farklı çalışmalardan elde edilen özet istatistikleri standartlaştırabilmektedir.

Sabit etki modeli altında, meta-analizdeki tüm çalışmaların ortak (gerçek) bir etki

büyüklüğünü paylaştığı varsayılmaktadır. Başka bir ifadeyle, gerçek etki büyüklüğü tüm çalışmalarda aynı olmaktadır. Çalışmalar aynı gerçek etkiyi paylaştığından, gözlenen etki büyüklüğünün bir çalışmadan diğerine farklılık göstermesinin tek nedeni, her bir çalışmanın doğasında bulunan rastgele hatalardır. Eğer her çalışma sonsuz örneklem büyüklüğüne sahip olsaydı, örnekleme hatası sıfır olur ve her bir çalışma için gözlenen etki gerçek etki ile aynı olurdu. Pratikte her çalışmadaki örneklem büyüklüğü sonsuz olmadığından örnekleme hatası ve çalışmada gözlemlenen etki gerçek etki ile aynı olmamaktadır. Daha genel olarak, herhangi bir çalışma için gözlemlenen etki büyüklüğü (Y_i), eşitlik 2.1'de belirtildiği gibi popülasyon ortalaması (μ) ile o çalışmadaki örnekleme hatasının (ε_i) toplamı ile verilmektedir (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009).

$$Y_i = \mu + \varepsilon_i \tag{2.1}$$

Rasgele etki modeli altında ise eşitlik 2.1'e gerçek varyasyon etki büyüklüğü (ζ_i) eklenerek eşitlik 2.2'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$Y_i = \mu + \varepsilon_i + \zeta_i \tag{2.2}$$

Bu nedenle, herhangi bir çalışmada gözlemlenen Y_i etkisinin μ'den ne kadar uzakta olabileceğini tahmin etmek için hem ζ_i'nin varyansını hem de ε_i'in varyansını dikkate almak gerekmektedir (Borenstein ve ark., 2009).

2.1.2.1. Odds oranı

Odds oranı (OR), bir olayın olma olasılığının, olmama olasılığına oranına denmektedir. İkili verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin hesaplanmasında kullanılan kontenjans tablosu Tablo 2.1.'de gösterilmektedir.

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

		Hastalık		Toplam
		H^+ (Hasta)	H^- (Kontrol)	
Etken	E^+ (Etken var)	a (GP)	b (YN)	n_H (a+b=e)
	E^- (Etken yok)	c (YP)	d (GN)	n_K (c+d=f)
Toplam		(a+c=g)	(b+d=h)	n_{Toplam}

GP: gerçek pozitif, YN: yanlış negatif, YP: yanlış pozitif, GN: gerçek negatif

Odds oranı epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Chen, Cohen, & Chen, 2010). Tablo 2.1. kullanılarak eşitlik (2.3) ile hesaplanmaktadır;

$$OR = \frac{\frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{b}{(a+b)}}}{\frac{\frac{c}{(c+d)}}{\frac{d}{(c+d)}}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{axd}{bxc} \tag{2.3}$$

OR değeri 0 ile sonsuz aralığındadır (Chen ve ark., 2010). OR değeri 1'den küçük ise, etken hastalık riskini azaltmakta, 1 değerine eşit ise belirtilen riskle bir birlikteliğin olmadığını (yani olay veya hastalık yüksek ve düşük risk gruplarında eşit derecede olasıdır) belirtmekte, 1'den büyük ise etken hastalık riskini arttırmaktadır (Chen ve ark., 2010; Süt, & Şenocak, 2007).

Odds oranı etken görülme olasılığı ile hesaplandığında, hasta grubunda etken görülme olasılığı $\mathrm{P}(H^{+}|E^{+})$, hasta grubunda etken görülmeme olasılığı $P(H^{+}|E^{-})$'dır. Etken görülme olasılığı etken görülmeme olasılığına oranlarak hasta grubuna ilişkin odds hesaplanır.

$$O_H = \frac{P\left(H^{+}\middle|E^{+}\right)}{P\left(H^{+}\middle|E^{-}\right)} = \frac{a}{c} \tag{2.4}$$

Kontrol grubunda etken görülme olasılığı $\mathrm{P}(H^{-}|E^{+})$, kontrol grubunda etken görülmeme olasılığı $\mathrm{P}(H^{-}|E^{-})$'dır. Kontrol grubunun odds'u:

$$O_K = \frac{P\left(H^{-}\middle|E^{+}\right)}{P(H^{-}|E^{-})} = \frac{b}{d} \tag{2.5}$$

ile hesaplanır.

Olasılıklar ile hesaplanan odds oranı;

$$OR = \frac{P\left(H^{+}\middle|E^{+}\right)}{P\left(H^{+}\middle|E^{-}\right)} \Bigg/ \frac{P\left(H^{-}\middle|E^{+}\right)}{P(H^{-}|E^{-})} = \frac{O_H}{O_K} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{axd}{bxc} \tag{2.6}$$

Etkene maruz kalan gruptaki durum riski olasılığı;

$$P_1 = \frac{a}{(a+b)} \tag{2.7}$$

Etkene maruz kalmayan gruptaki durum riski olasılığı;

$$P_0 = \frac{c}{(c+d)} \tag{2.8}$$

ile de $OR = P_1(1 - P_0)/P_0(1 - P_1)$ odds oranı hesaplanabilmektedir (Chen ve ark., 2010).

2.1.3. İkili veriler için özet istatistiklerin birleştirilmesinde kullanılan yöntemler

2.1.3.1. Mantel Haenszel yöntemi

Mantel ve Haenszel, tabakalı vaka-kontrol çalışmalarında ortak odds oranı için bir tahmin edici önerdiler. Bu yöntem, randomize kontrollü denemeler için yapılacak meta-analizi çalışmalarında da kullanılmaktadır (Schwarzer, Carpenter, & Rücker, 2015). Genel parametre Mantel-Haenszel (MH) metodolojisine bağlı log(odds oranı) ya da odds oranıdır. Çıkarım ya homojenlik varsayımı altında ya da denemeler arasındaki heterojenliği hesaba katan rastgele etkiler modelinde yapılmaktadır. Mantel-Haenszel prosedürü ve onun rastgele etkiler uzantısı, odds oranının veya logaritmasının tahminine odaklanmaktadır (Houwelingen, & Zwinderman, 1993). Greenland ve Robins Mantel-Haenszel yöntemini tedavi etkisinin ölçüsü olarak relatif risk (RR) ve risk farkına (RD) genişlettiler (Schwarzer ve ark., 2015).

Örneklem büyüklüğü az olduğunda ters varyans yöntemindeki etki büyüklüklerinin standart hatalarının tahminleri yeterince güçlü olmadığından bu gibi durumlarda Mantel-Haenszel yöntemi kullanılmakta, diğer durumlarda iki yöntem de benzer sonuçlar vermektedir. Mantel-Haenszel yöntemi kullanılan etki büyüklüğüne bağlı olarak daha iyi istatistiksel özelliklere sahip farklı bir ağırlık şeması ile hesaplanmaktadır. Mantel-Haenszel yöntemi, çoğu durumda birleştirilmiş odds oranını tahmin etmek için "tercih edilen yöntem" olarak önerilmektedir (Egger, Smith, & Altman, 2001). Tablo 2.1. dikkate alınarak eşitlik (2.11) ile hesaplanmaktadır;

$$w_i = \frac{1}{Var_i} \tag{2.9}$$

$$Var_i = \frac{n_i}{b_i x c_i} \tag{2.10}$$

$$OR_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^{k} OR_i x w_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \tag{2.11}$$

OR_i: her bir çalışmanın odds oranını, k: çalışma sayısı ve w_i: her bir çalışmanın ağırlığını göstermektedir. Birleştirilmiş odds oranının %95 güven aralığı (GA);

$$VarOR_{MH} = [\sum_{i=1}^{k} \frac{1}{\frac{1}{a_i}+\frac{1}{b_i}+\frac{1}{c_i}+\frac{1}{d_i}}]^{-1} \tag{2.12}$$

olduğundan,

$$\%95\ GA = e^{lnOR_{MH} \mp 1,96\sqrt{VarOR_{MH}}} \tag{2.13}$$

elde edilmektedir.

2.1.3.2. Peto yöntemi

Peto yöntemi genellikle sabit etki varsayımı altında kullanılan bir yöntemdir. Özet istatistik oran alındığında verileri birleştirmek için kullanılan Mantel Haenszel yöntemine benzeyen; fakat hesaplaması daha kolay olan bir yöntemdir (Petitti, 2000). Odds oranı ve %95 güven aralığı Tablo 2.1 kullanılarak aşağıdaki adımlar ile hesaplanmaktadır:

I. Her çalışmanın hasta grubundaki olayların beklenen değeri eşitlik (2.14) ile hesaplanmaktadır.

$$E_i = \frac{(e_i x g_i)}{n_i} \tag{2.14}$$

II. Her çalışmanın hasta grubundaki olayların gözlenen sayısı (O) ile beklenen değeri (E) arasındaki fark $Fark_i = O_i - E_i$ ile hesaplanmaktadır.

III. Her çalışmanın gözlenen ile beklenen değeri farkının varyansı eşitlik (2.15) ile tahmin edilmektedir.

$$Var_i = \frac{(E_i x f_i x h_i)}{n_i(n_i - 1)} \tag{2.15}$$

IV. Her çalışmanın gözlenen ve beklenen değerinin farklarının toplamı eşitlik (2.16) ile

$$Toplam = \sum_{i=1}^{k}(O_i - E_i)\text{' dir.} \tag{2.16}$$

V. Varyans toplamları eşitlik (2.17) ile hesaplanmaktadır.

$$Var_{Top} = \sum_{i=1}^{k} Var_i \tag{2.17}$$

VI. Birleştirilmiş odds oranının doğal logaritması toplam fark değerinin toplam varyansa bölünmesi ile eşitlik (2.18) ile,

$$lnOR_{Peto} = \frac{\sum_{i=1}^{k}(O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^{k} Var_i} \tag{2.18}$$

VII. $lnOR_{Peto}$'nin üstel değeri alınarak eşitlik (2.19) ile birleştirilmiş odds oranı tahmin edilmektedir.

$$OR_{Peto} = e^{lnOR_{Peto}} \tag{2.19}$$

VIII. Birleştirilmiş odds oranının % 95 güven aralığı eşitlik (2.20) ile tahmin edilmektedir (Petitti, 2000).

$$\%95\ GA = e^{lnOR_{Peto} \mp 1{,}96\sqrt{\sum_{i=1}^{k} Var_i}} \quad (2.20)$$

2.1.3.3. Genel varyansa dayalı yöntem

Mantel Haenszel ve Peto yöntemlerinin odds oranı için, genel varyansa dayalı yöntemin (GV) ise risk farkı ve relatif risk için kullanılması daha uygun olmaktadır (Petitti, 2000). Hesaplamalar Tablo 2.1. dikkate alınarak yapılmaktadır.

- Risk farkı ve %95 güven aralığı (GA) aşağıdaki şekilde tahmin edilmektedir:

I. Her bir çalışmanın risk farkının (RD) hesaplanması $RD_i = P_{H_i} - P_{K_i}$'dir.

II. Her bir çalışmanın ağırlığı ile hesaplanan risk farkı eşitlik (2.22)'de gösterilmiştir:

$$Var_i = \frac{(g_i x h_i)}{(e_i x f_i x n_{i)}} \quad (2.21)$$

$$RD_{GV} = \frac{\sum_{i=1}^{k}(W_i x RD_i)}{\sum_{i=1}^{k} W_i} \quad (2.22)$$

III. Risk farkının %95 güven aralığı,

$$Var_{GV} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i} \quad (2.23)$$

olmak üzere,

$$\%95\ GA = RD_{GV} \mp 1{,}96\sqrt{Var_{GV}} \quad (2.24)$$

eşitlik (2.24) ile hesaplanmaktadır.

- Relatif risk (RR) için güven aralığı tahmini aşağıdaki adımlar ile yapılmaktadır:

I. Hasta ve kontrol grubundaki olayların oranının logaritmik dönüşümünden sonra genel varyansa dayalı yöntem uygulanmaktadır. Her bir çalışmanın logaritmik relatif riskleri aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır.

$$lnRR_i = \ln\left(\frac{P_{H_i}}{P_{K_i}}\right) \quad (2.25)$$

II. Logaritmik relatif risk ve varyans aşağıdaki eşitlikler ile tahmin edilir.

$$Var(lnRR_i) = \frac{(1-P_{H_i})}{(n_{H_i} x P_{H_i})} + \frac{(1-P_{K_i})}{(n_{K_i} x P_{K_i})} \quad (2.26)$$

$$lnRR_{GV} = \frac{\sum_{i=1}^{k}(w_i x lnRR_i)}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \quad (2.27)$$

$$w_i = \frac{1}{Var(lnRR_i)} \quad (2.28)$$

şeklindedir.

III. Logaritmik relatif riskin %95 güven aralığı

$$Var_{GV} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \tag{2.29}$$

$$\%95\ GA = e^{lnRR_{GV} \mp 1{,}96\sqrt{Var_{GV}}} \tag{2.30}$$

olmaktadır (Petitti, 2000).

2.1.3.4. DerSimonian-Laird yöntemi

DerSimonian ve Laird tarafından önerilen prosedür, meta-analiz için rastgele etkiler modelini düzenlemenin en basit ve yaygın kullanılan yöntemidir (Jackson, Bowden, & Baker, 2010). Birleştirilmiş odds oranı eşitlik (2.31) ile hesaplanmaktadır;

$$lnOR_{D\&R} = \frac{\sum_{i=1}^{k}(W_i^* x lnOR_i)}{\sum_{i=1}^{k} W_i^*} \tag{2.31}$$

Eşitlikte $OR_{D\&R}$: DerSimonian-Laird birleştirilmiş odds oranı, OR_i: i. çalışmanın odds oranı, W_i^*:çalışma içi ve çalışmalar arası varyansı içeren, i. çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörüdür.

$$W_i = \frac{1}{Var_i} \tag{2.32}$$

Var_i: i. çalışmanın varyansı Mantel-Haenszel yöntemi ile tahmin edilmektedir.

$$W_i^* = \frac{1}{[D + \frac{1}{W_i}]} \tag{2.33}$$

Rasgele etkiler modeli hem çalışma içi varyansı hem de çalışmalar arası varyansı (D) içermektedir. Çalışmalar arası varyans eşitlik (2.34) ile tahmin edilmektedir;

$$D = max\left\{0, \frac{[Q-(S-1)]x\sum_{i=1}^{k} w_i}{[(\sum_{i=1}^{k} w_i)^2 - \sum_{i=1}^{k} w_i^2]}\right\} \tag{2.34}$$

S: toplam çalışma ve Q: çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan ve (k-1) serbestlik dereceli χ^2 dağılımına sahip Q istatistiğidir. Eşitlik (2.35) ile hesaplanmaktadır:

$$Q = \sum_{i=1}^{k} w_i\ (lnOR_i - lnOR_{D\&R})^2 \tag{2.35}$$

D değeri sıfırdan büyük ise çalışmalar heterojendir. D değeri sıfır ya da sıfırdan küçük bir değer alırsa birleştirilmiş odds oranı sabit etki modelinin sonucu ile aynı olmaktadır. Eşitlik (2.37) ile %95 güven aralığı hesaplanmaktadır (Petitti, 2000).

$$Var_{GV}^* = \sum_{i=1}^{k} w_i^* \tag{2.36}$$

$$\%95\ G.A. = e^{lnOR_{D\&R} \mp 1.96\sqrt{Var_{GV}^*}} \tag{2.37}$$

2.1.4. Meta analizinde heterojenlik

Meta-analizinde heterojenliğin iki sebebi bulunmaktadır:

- Örnekleme hatası (çalışma içi değişkenlik)
- Çalışmalar arasındaki değişkenlik

Meta-analizdeki istatistiksel heterojenlik, çalışmalar arası varyasyonla ilgili olmaktadır. Bu varyasyon, çalışmalar arasındaki klinik veya metodolojik farklılıklardan veya sadece rasgelelikten kaynaklanmaktadır. Klinik heterojenlik, farklı hasta popülasyonlarından, müdahalelerden, takip süreleri veya dahil edilen çalışmaların seçimi ve sonuçların ölçüm farklılıklarından kaynaklanabilmektedir. Farklı çalışma tasarımları ve kalite sorunları (çift körlemenin varlığı veya yokluğu) metodolojik heterojenliğe neden olabilmektedir (Baker, Michael, Cappelleri, Kluger, & Coleman, 2009). Homojenlik analizi ise, etki büyüklüklerinin bir çalışmadan diğerine nasıl değiştiğini gösteren istatistiksel bir yöntemdir.

Heterojenlik nedeniyle artan varyans değeri, heterojenlik testi ve heterojenlik ölçümleri ile doğrudan ilişkilidir.

2.1.4.1. Cochran'ın Q istatistiği ile heterojenlik testi

Çalışmalar arasında gerçek heterojenliği değerlendirebilmek için 1954 yılında Cochran (k-1) serbestlik dereceli χ^2 dağılıma uyan Ki-kare heterojenlik testi olarak da adlandırılan Q istatistiğini önermiştir.

$H_0: \tau_1^2 = \tau_2^2 = \tau_3^2 = \cdots \tau_k^2 = 0$ i=1, 2, 3,….k

$H_1: en\ az\ bir\ \tau_i^2 \neq 0$

H_0 hipotezi, "en az bir varyans farklılık göstermektedir" şeklinde olan hipotezlere karşı sınanır.

Q test istatistiği eşitlik (2.38) ile ifade edilmektedir;

$$Q = \sum_{i=1}^{k} w_i (Y_i - M)^2 \tag{2.38}$$

M: gözlenen etki büyüklüklerinin ağırlıklı ortalaması

Y_i: i. çalışmanın gözlenen etki büyüklüğü

$$M = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \tag{2.39}$$

eşitlik (2.38)'de yerine koyulduğunda;

$$Q = \sum_{i=1}^{k} w_i (Y_i - \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i})^2 \tag{2.40}$$

ardından,

$$Q = \sum_{i=1}^{k} w_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^{k} w_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \tag{2.41}$$

elde edilir.

Q test istatistiği χ_{k-1}^2 dağılımına sahip tablo değeri ile karşılaştırılır (Rücker, Schwarzer, Carpenter, & Schumacher, 2008). Q test istatistiğinin beklenen değeri eşitlik (2.42)'deki gibidir;

$$E[Q] = \tau^2 \left(\sum_{i=1}^{k} w_i - \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i^2}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \right) + (k-1) \tag{2.42}$$

Q ile $\hat{\tau}^2$ (çalışmalar arası varyansın tahmin değeri) aşağıdaki eşitlik ile hesaplanmaktadır;

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q-(k-1)}{(\sum_{i=1}^{k} w_i - \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i^2}{\sum_{i=1}^{k} w_i})} \tag{2.43}$$

Q < (k-1) olduğunda $\hat{\tau}^2$ negatif bir değer alacaktır. Böyle bir durumda $\hat{\tau}^2$ değeri max $(0, \hat{\tau}^2)$ olarak kullanılacağından sıfır ile değiştirilmektedir (Higgins, & Thompson, 2002). Bunun sonucu olarak, belirli bir çalışma grubu için rastgele etkiler modelinin etki büyüklüğünün ağırlığı $(1/v_R)$, sabit etkiler modelinin etki büyüklüğünün ağırlığını $(1/v_F)$ aşmayacaktır (Mittlböck, & Heinzl, 2006).

Sabit etkiler varsayımı altında çalışmaların ağırlıklarının ortalaması tahmini;

$$\widehat{M}_F = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}\text{'dir.} \tag{2.44}$$

Sabit etkiler varsayımı altında $\widehat{M}_F$ 'nin varyansı;

$$v_F = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} w_i}\text{' dir.} \tag{2.45}$$

Rasgele etkiler varsayımı altında çalışmaların ağırlıklarının ortalaması tahmini;

$$\widehat{M}_R^* = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i^*} \tag{2.46}$$

$$w_i^* = (w_i^{-1} + \hat{\tau}^2)^{-1} \tag{2.47}$$

Rasgele etkiler varsayımı altında $\widehat{M}_R$ 'nin varyansı (Higgins, & Thompson, 2002);

$$v_R = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} w_i^*}\text{' dir.} \tag{2.48}$$

$$v_F = \frac{\sigma^2}{k} \tag{2.49}$$

$$v_R \cong \frac{(\sigma^2+\tau^2)}{k} \tag{2.50}$$

eşitlikleri ile hesaplanmaktadır. İki farklı tahminle çalışma içi varyansın (σ^2) tahmini elde edilmektedir. Tahminlerin ilki, eşitlik (2.51)'de verilmiştir (Bouzas, Takkouche, Cadarso-Suarez, & Spiegelman, 2001);

$$\hat{\sigma}_1^2 = kv_F = \frac{k}{(\sum_i^k w_i)} \tag{2.51}$$

İkinci tahmin de eşitlik (2.52)'deki gibidir;

$$\hat{\sigma}_2^2 = \frac{(k-1)\sum_{i=1}^k w_i}{(\sum_{i=1}^k w_i)^2 - \sum_{i=1}^k w_i^2} \tag{2.52}$$

Çalışma içi varyans tahmini ($\hat{\sigma}^2$) ile Q istatistiğinin beklenen değeri aşağıdaki eşitlik ile hesaplanmaktadır;

$$E[Q] = (k-1)\left(\left(\frac{\hat{\tau}^2}{\hat{\sigma}_2^2}\right) + 1\right) \tag{2.53}$$

$\hat{\sigma}_2^2$ heterojenlik testinin gücü ve Q istatistiğinin beklenen değeri ile ilişkilidir. Bundan dolayı ($\hat{\sigma}_2^2$) heterojenlik etkisini daha iyi göstermektedir. Çalışma içi varyansın heterojenlik testinin gücü üzerine etkisini incelemek için ikinci tahmin olan ($\hat{\sigma}_2^2$), birinci tahmine göre ($\hat{\sigma}_1^2$) daha çok kullanılmaktadır. $w_1 = w_2 = \cdots w_k$ ise $\hat{\sigma}_2^2 = \hat{\sigma}_1^2$ olmaktadır (Mittlböck, & Heinzl, 2006).

Cochran'ın Q testinin gücü meta analizine alınan çalışma sayısı ile ilişkili olduğundan çalışma sayısı (k<20) olduğunda testin gücü düşük, fazla olduğunda yüksek olmaktadır (Baujat, Mah, Pignon, & Hill, 2002). Bu durumun dezavantajı da bulunmaktadır. Çalışma sayısı artıkça Q değeri de arttığından, meta analizde çok sayıda çalışma yer aldığında, anlamsız olabilecek küçük miktardaki heterojenlik istatistiksel olarak anlamlı hale gelebilmektedir. Bu sorunu ortadan kaldırmak için heterojenlik ölçütlerinin değerlerinin de hesaplanması gerekmektedir (Mittlböck, & Heinzl, 2006).

2.1.4.2. Heterojenlik ölçütleri

Meta analizinde heterojenlik olduğunda, heterojenlik miktarını belirleyebilmek için literatürde en sık kullanılan H^2, R^2, τ^2, I^2 ve R_b ölçütleri bulunmaktadır. H^2 ve

R^2 ölçütlerinin karekökleri olan H ve R ölçütleri kullanılmaktadır (Mittlböck, & Heinzl, 2006).

2.1.4.2.1. τ^2 ölçütü

τ^2 ölçütü çalışmalar arası varyansı ifade etmekte ve tahmini için DerSimonian Laird yönteminden yararlanılmaktadır. Ölçütü orijinal metriğine geri döndürme ve aynı zamanda onu sapmaların karelerinin toplamı yerine ortalama haline getirme etkisine sahip olan bir niceliğe (C) bölünmektedir (Borenstein ve ark., 2009).

$$\tau^2 = \frac{Q-(k-1)}{C} \tag{2.54}$$

$$C = \sum_i^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \tag{2.55}$$

eşitlik (2.54) yerine yerleştirilerek çalışmalar arası varyans tahmini eşitlik (2.56)'te elde edilmektedir;

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} \frac{Q-(k-1)}{\sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i}}, & Q > (k-1) \\ 0, & Q \leq (k-1) \end{cases} \tag{2.56}$$

τ^2 ölçütü normal dağılıma uymamaktadır. τ^2 ölçütünün güven aralığını elde edebilmek için %95 güven aralığının alt ve üst sınır değerleri eşitlik (2.57) ve (2.58)'de gösterilmektedir.

$$A = exp\ (0{,}5\ ln\left(\frac{Q}{k}\right) - 1{,}96B) \tag{2.57}$$

$$U = exp\ (0{,}5\ ln\left(\frac{Q}{k}\right) + 1{,}96B) \tag{2.58}$$

B: standart hata değeridir. Çalışma sayısına bağlı olarak Cochran'ın Q istatistiğinden faydalanılarak hesaplanmaktadır.

Q > k olduğunda eşitlik (2.59)'deki gibi;

$$B = \frac{1}{2}\left(\frac{\ln(Q)-\ln\,(k-1)}{\sqrt{2Q}-\sqrt{(2k-3)}}\right) \tag{2.59}$$

Q ≤ k olduğunda eşitlik (2.60)'deki gibi;

$$B = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)(1-\frac{1}{3(k-2)^2})}} \tag{2.60}$$

hesaplanmaktadır (Borenstein ve ark., 2009).

Eşitlik (2.61) ve eşitlik (2.62)'de %95 güven aralığına ait alt ve üst sınır değerleri gösterilmektedir.

$$A_{\tau^2} = \frac{(k-1)(A^2-1)}{C} \tag{2.61}$$

$$U_{\tau^2} = \frac{(k-1)(U^2-1)}{C} \tag{2.62}$$

Alt ya da üst sınır değerlerinden herhangi biri "0" değerinden küçükse gerçek değeri yerine "0" değeri atanır. Eğer alt sınır değeri 0'dan büyük ise τ^2 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir (Borenstein ve ark., 2009).

2.1.4.2.2. H ölçütü

Higgins ve Thomson tarafından 2002'de önerilen H ölçütü aşağıdaki eşitlikte Q istatistiği yardımıyla verilmiştir (Higgins, & Thompson, 2002);

$$H^2 = \begin{cases} \frac{Q}{k-1}, & Q > (k-1) \\ 1, & Q \leq (k-1) \end{cases} \tag{2.63}$$

H^2, 1 ile ∞ arasında değer almaktadır. H=1 olması homojenliğin mükemmel olduğunu göstermektedir.

H değeri, çalışma sayısına bağlı olarak artış göstermektedir. H ölçütünün beklenen değeri ve %95 güven aralığı aşağıdaki eşitliklerde gösterilmektedir (Mittlböck, & Heinzl, 2006; Rücker ve ark., 2008).

$$E[H^2] = \frac{E[Q]}{(k-1)} = \left(\left(\frac{\tau^2}{\hat{\tau}^2}\right) + 1\right) = \left(\frac{\tau^2+\hat{\tau}^2}{\hat{\tau}^2}\right) \tag{2.64}$$

$$\exp\left[\ln(H) \mp 1{,}96SE(\ln(H))\right] \tag{2.65}$$

SE: standard hata. Eşitlikteki SE(ln(H)), Q istatistiğinin çalışma sayısından büyük veya küçük olmasına göre hesaplanması değişmektedir.

Q > k ise,

$$SE(\ln(H)) = \frac{1}{2}\left(\frac{\ln(Q)-\ln(k-1)}{\sqrt{2Q}-\sqrt{(2k-3)}}\right) \tag{2.66}$$

Q ≤ k ise,

$$SE(\ln(H)) = \sqrt{\frac{1}{2(k-2)}\left(1-\frac{1}{3(k-2)^2}\right)} \tag{2.67}$$

olarak hesaplanmaktadır (Higgins, & Thompson, 2002).

2.1.4.2.3. R ölçütü

Rasgele etkiler modeline ait güven aralıklarının etkisini belirtmek için genellikle R ölçütü kullanılmaktadır. H ölçütü gibi meta analizine alınacak çalışma sayısına benzemekte ve hesaplanırken eşitlik (2.68)'de görüldüğü gibi τ^2 ölçütünden faydalanılmaktadır (Higgins, & Thompson, 2002).

Her çalışmadan tahminlerin örnekleme varyanslarının bilindiği ve eşit olduğu, yani tüm i için $1/\sum_{i=1}^{k} w_i = \sigma^2$ eşit olduğu özel durum göz önünde bulundurularak R^2 hesaplanmaktadır (Higgins, & Thompson, 2002).

$$R^2 = \frac{\tau^2+\sigma^2}{\sigma^2} \tag{2.68}$$

$$R^2 = \frac{v_R}{v_F} \tag{2.69}$$

R=1 ise homojenlik mükemmeldir.

$$R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{k} w_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i^*}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{k} w_i}{\sum_{i=1}^{k} (w_i^{-1}+\hat{\tau}^2)^{-1}}} \tag{2.70}$$

H ile R ölçümlerinin güven aralıkları benzerlik göstermektedir. Tüm tahminler eşit kesinliğe sahip olduğunda H ve R çakışmaktadır (Higgins, & Thompson, 2002).

2.1.4.2.4. I^2 ölçütü

Cochran Q ve H^2 ölçütlerinden yararlanarak Higgins ve Thomson 2002 yılında I^2 ölçütünü önermişlerdir. Aşağıdaki eşitliklerde görüldüğü gibi farklı hesaplamalarla elde edilebilmektedir (Rücker ve ark., 2008).

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q-(k-1)}{Q}, & Q > (k-1) \\ 0, & Q \leq (k-1) \end{cases} \tag{2.71}$$

$$I^2 = \begin{cases} \frac{H^2-1}{H^2}.100 & Q > (k-1) \\ 0, & Q \leq (k-1) \end{cases} \tag{2.72}$$

$$I^2 = \begin{cases} \frac{c\tau^2-1}{Q}.100 & Q > (k-1) \\ 0, & Q \leq (k-1) \end{cases} \tag{2.73}$$

I^2 ölçütünün beklenen değeri eşitlik (2.74)'teki gibi hesaplanmaktadır.

$$E(I^2) = \frac{\tau^2}{\tau^2+\sigma^2} \tag{2.74}$$

$\tau^2 = 0$ olduğunda Q yaklaşık olarak df=k-1 serbestlik dereceli χ^2 dağılıma

uymaktadır. 1/Q'nun beklenen değeri df>2 veya k>3 olacak şekilde 1/(df-2) olasılıkla ters ki-kare dağılımı göstermektedir. Bu sebeple, I^2 istatistiğinin beklenen değeri $\tau^2 = 0$ ve k>3 olduğunda;

$$E(I^2) = \frac{-2}{k-3}.100 \tag{2.75}$$

eşitliği ile hesaplanmaktadır.

I^2 ölçütünün %95 güven aralığının alt ve üst sınırları aşağıdaki eşitliklerde gösterilmektedir (Mittlböck, & Heinzl, 2006).

$$A = \exp\left(0{,}5 \ln\left(\frac{Q}{k-1}\right) - 1{,}96B\right) \tag{2.76}$$

$$U = \exp\left(0{,}5 \ln\left(\frac{Q}{k-1}\right) + 1{,}96B\right) \tag{2.77}$$

%95 güven aralığına ait alt ve üst sınır değerleri aşağıdaki gibidir;

$$A_{I^2} = \frac{(A^2-1)}{A^2}.100 \tag{2.78}$$

$$U_{I^2} = \frac{(U^2-1)}{U^2}.100 \tag{2.79}$$

Alt veya üst sınır değerlerinden herhangi birisi 0'dan küçük ise bu değere 0 atanır. Alt sınır değeri 0'dan büyükse I^2 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir (Borenstein ve ark., 2009).

Heterojenlik 0 ile %100 arasında değişmekte, %100'e yakın değerler aldığında heterojenliğin çok, sıfıra yakın değerler aldığında ise heterojenliğin çok az olduğu şeklinde değerlendirilmektedir.

2.1.4.2.5. R_b ölçütü

R_b ölçümü birleştirilmiş rasgele etkiler tahmininin varyansı ile ilişkili olarak τ^2 katkısını nicelleştirmektedir. R_b tutarlı ve asimptotik olarak normal dağılıma sahip bir tahmin edici olmaktadır. Heterojenliğe bağlı olarak birleştirilmiş tahminin varyansının oranı olarak yorumlanması kolaydır. R_b ölçütü, çalışmalar arasındaki varyasyondan kaynaklanan toplam varyans oranının beklenen değerini tahmin eder (Crippa, Khudyakov, Wang, Orsinia, & Spiegelman, 2016).

$$R_b = \frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\frac{\tau^2}{\tau^2+\hat{\tau}^2} \tag{2.80}$$

$R_b = 1$ olduğunda maksimum heterojenliği göstermektedir (Crippa, 2016).

2.1.4.3. Model seçimi

Meta analizinde sabit etki (fixed effect) ya da rasgele etki (random effects) modellerinden birisi seçilerek analizler yapılmaktadır. Meta analizi çalışmalarında Tip-I hata oranı $\alpha=0,10$ alınmaktadır. Heterojenlik testi sonucunda $p>0,10$ ise çalışmalar arasında homojenlik olduğunu, $p<0,10$ ise çalışmalar arasında heterojenlik olduğunu göstermekte; fakat bu konu üzerine farklı görüşler bulunmaktadır. Çalışmaların homojen olmaları durumunda sabit etki modeli, heterojen olmaları durumunda rasgele etki modeli kullanılmaktadır (Borenstein ve ark., 2009).

2.1.5. Meta analizinde grafikler

Meta-analiz, iki veya daha fazla çalışmanın sonuçlarını aynı veya karşılaştırılabilir araştırma sorularıyla niceliksel olarak birleştirmek ve sentezlemek için kullanılan istatistiksel yaklaşımdır. Meta-analitik veriler ve sonuçlar karmaşık veri yapılarını temsil etmektedir. Bunların yorumlanması, tüm etki büyüklükleri, ilgili güven aralıkları, meta-analitik çalışma ağırlıkları, tekil çalışmaların özet etki üzerindeki etkisi veya etki büyüklüklerinin çalışma özellikleriyle ilişkileri gibi çok sayıda istatistiksel bilginin değerlendirilmesine ve entegrasyonuna dayanmaktadır. Birleştirilmiş nedenlerden dolayı meta-analiz, veri görselleştirme yöntemlerinin uygulanması için birincil aday alan olarak düşünülmektedir (Kossmeier, Tran, & Voracek, 2020). Görselleştirme, karmaşık meta-analitik verilerin iç yüzünü anlamayı kolaylaştırabilir ve bunlardan daha sağlam sonuçlar çıkarmaya olanak sağlayabilir.

2.1.5.1. Forest grafiği

Forest grafiği meta analiz çalışmasından elde edilen bulguların yorumlanabilmesi için yararlı bilgiler sağlamaktadır. Grafikteki her çizgi ayrı bir çalışmayı temsil etmektedir. Kutunun orta noktası etkinin nokta tahminini (etki büyüklüğü; risk oranı, odds oranı veya ortalama fark) ve kutunun boyutu (alanı) çalışmanın ağırlığını sembolize etmektedir (Dettori, Norvell, & Chapman, 2021). Heterojenlik, her bir çalışmanın sonucunu temsil eden düz çizgilerin ne kadar dağınık olduğuna bakılarak

anlaşılabilmektedir. Düz çizgilerin geniş bir aralıkta bulunması, heterojenliğin yüksek olduğunu gösterebilirken, daha dar bir aralık homojenliği gösterebilmektedir. Meta analiz sonucunu yorumlarken değerlendirilmesi gereken üç temel unsur bulunmaktadır (Tran, 2016).

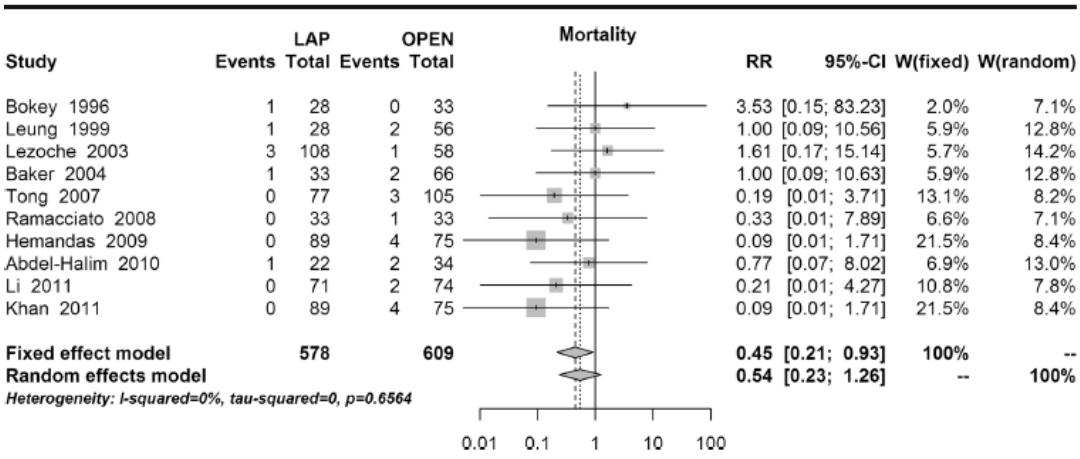
1) Heterojenlik: Dahil edilen çalışmalarda kullanılan sonuçlar, metodoloji veya çalışma popülasyonları arasındaki farklılıklar.

2) Birleştirilmiş sonuç: Bireysel çalışmaların birleştirilmesinden (pooling) elde edilen genel birleşik sonuç.

3) Yayın yanlılığı: Bir meta-analizin amacı, dahil etme kriterlerini karşılayan ilgili tüm çalışmaları bulmak ve değerlendirmek olsa da, bu misyon her zaman mümkün olmamaktadır. Bazı çalışmalar İngilizce yazılmadıkları veya anlamlı olmayan sonuçlar gösterdikleri için (bu nedenle yayınlanma şansları daha düşük olduğu için) gözden kaçabilmektedir. Şekil 2.1.'de sunulan Forest grafiği ilk iki unsuru (heterojenlik ve birleştirilmiş sonuç) gösterebilmektedir. Ancak potansiyel yayın yanlılığını gösteremez.

Arezzo ve ark. (2015) rektum kanserine sahip olgular için laparoskopik ve açık rezeksiyon yapılan çalışmalar ile meta analiz yapmışlardır (Şekil 2.1.). En soldaki sütun, dahil edilen çalışmaların kimliklerini (ID'leri) göstermektedir. Çalışmalar, genellikle zaman sırasına göre düzenlenmiş olarak, ilk yazarın adı ve yayın yılı ile temsil edilmektedir. Daha sonra sağ tarafta, her çalışmada laparoskopik ve açık rezeksiyon yapılan olgu sayıları ve 30 günlük mortalite verileri görülmektedir. Örneğin, Leung (1999) çalışmasında, laparoskopi grubundaki 28 hastadan 1'i, açık ameliyat yapılan gruptaki 56 hastadan 2'si 30 günlük mortaliteye (event) sahiptir (Arezzo ve ark., 2015) (Şekil 2.1.).

Forest grafiği çalışma sonuçlarını görsel olarak sunmaktadır. Kutular tekli çalışmalardan elde edilen etki tahminlerini gösterirken baklava şekli birleştirilmiş sonucu göstermektedir. Kutuların üzerindeki yatay çizgiler güven aralığının uzunluğunu belirtmektedir. Satırlar ne kadar uzun olursa, güven aralığı o kadar geniş, çalışma sonuçlarının güvenilirliği de o kadar az olmaktadır. Elmasın genişliği de aynı amaca hizmet etmektedir (Tran, 2016).



LAP: laparoskopik rezeksiyon, OPEN: açık rezeksiyon

Şekil 2.1. Forest grafiği (Arezzo ve ark., 2015)

2.1.5.2. Radial (Galbraith) grafiği

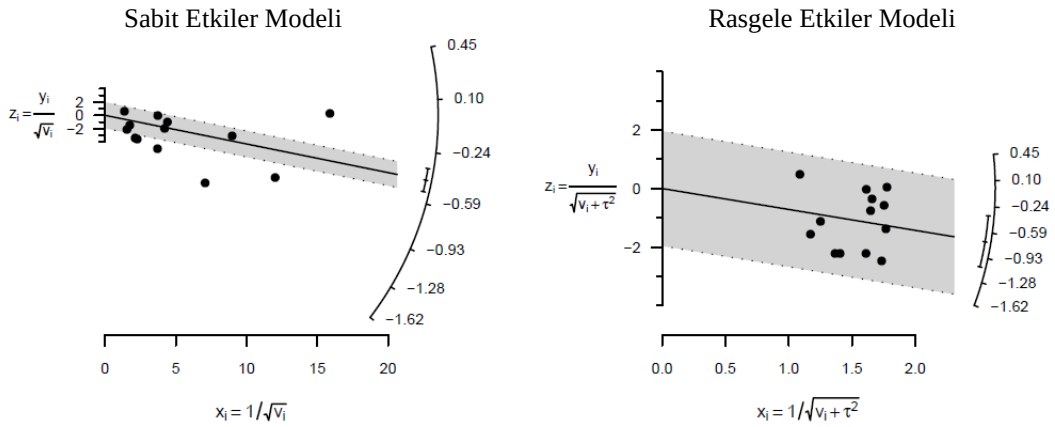
Radial grafik (Galbraith grafiği) Rex Galbraith (1988a, 1988b, 1994) tarafından tanıtılmış ve meta-analizinde verilerin heterojenlik açısından incelemesinde faydalı bulunmuştur (Viecht, 2010). Radial grafiği, her bir çalışmanın etki büyüklüğünü ve güven aralığını gösteren noktaların dağılımını göstermektedir. Noktaların dağılımı, heterojenliğin derecesi hakkında bilgi vermektedir. Noktaların geniş bir alana yayılması, çalışmalar arasındaki farklılığın yüksek olduğunu gösterebilirken, daha yoğun bir dağılım homojenliği gösterebilmektedir. Bu şekilde, meta-analizdeki heterojenliği anlamak ve çalışmalar arasındaki farkları görsel olarak incelemek mümkün olmaktadır. Forest grafiğine alternatif olarak kullanılabilmektedir.

Şekil 2.2.'de gösterilen Radial grafiği, farklı kesinliğe sahip tahminleri karşılaştırmak için kullanılan grafiksel bir görüntüdür. Standart hataların karşılıklarına karşı standartlaştırılmış tahminler ile çizilen dağılım grafiği, orijinal tahminlerin karşılaştırılıp yorumlanabileceği şekilde tasarlanmıştır. Tahminler; ortalamalar, regresyon katsayıları, oranlar, orantı oranları, rastgele etkiler veya bireyler ya da gruplar arasında karşılaştırma gibi herhangi bir parametre tahmini olabilmektedir (Galbraith, 1994).

Sabit etkiler modeli için çizilen radial grafiğinde, yatay eksendeki ($1 / v_i$) standart hataların tersini, dikey eksendeki ($y_i/\sqrt{v_i}$) karşılık gelen standart hatalarla standardize edilmiş bireysel gözlemlenen sonuçlara karşı elde edilen sonuçları göstermektedir. Sağ

tarafa çizilen yayda ise (0; 0) noktasında çizim içindeki belirli bir noktadan bu yayın üzerine yansıtılan bir çizgi, o nokta için gözlemlenen sonucun değerini göstermektedir (Şekil 2.2.).

Rastgele etkiler modeli için, yatay eksen için ($1/\sqrt{v_i + \hat{\tau}^2}$) ve dikey eksen için $y_i/\sqrt{v_i + \hat{\tau}^2}$) fonksiyonlarını kullanılmaktadır (Viecht, 2010) (Şekil 2.2.).



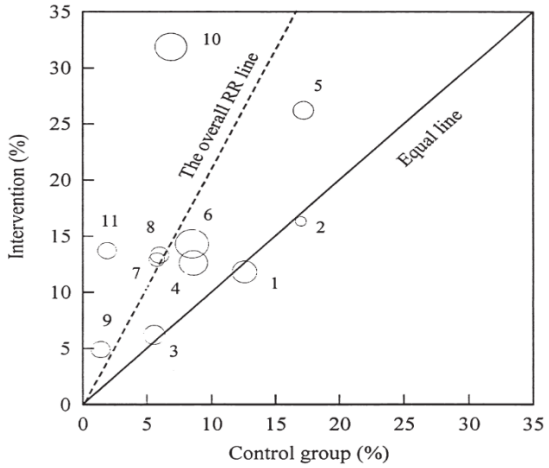
Şekil 2.2. Sabit etkiler ve rasgele etkiler modelleri için radial grafiği (Galbraith, 1994)

2.1.5.3. L'abbe grafiği

L'abbe ve meslektaşları, tedavi grubundaki olay oranını dikey eksene ve kontrol grubundaki olay oranını yatay eksene çizerek gözlemlenen sonuçlardaki farklılıkları gösteren bir yöntem önerdiler (Song, 1999). Her çalışma için tedavi ve kontrol grubundaki bir olayın riskini bir dağılım grafiğinde gösterir. Birleştirilmiş etki büyüklüğüne sahip çalışmaların, herbir çalışma için sonuçları ve meta-analitik özet etkisinin risk oranı, olasılık oranı veya risk farkı olarak gösterilmesine olanak tanımaktadır (Kossmeier, Tran, &Voracek, 2020).

L'abbe grafiği, yalnızca diğer çalışmalardan farklı sonuçlara sahip olan çalışmaları değil, aynı zamanda bu farklılıklardan sorumlu olan çalışma kollarını da belirlemek için faydalıdır. Stokastik simülasyonun sonuçları, tamamen rastgele varyasyon nedeniyle, etken oranları yaklaşık %50 olan çalışmaların bir L'abbé grafiğinde aykırı değerler olarak tanımlanmasının daha muhtemel olduğunu göstermektedir (Song, 1999). Şekil 2.3. Meta analiz yapılan on bir çalışma için L'abbe grafiğini göstermektedir.

Her daire bir çalışmayı temsil etmekte ve daha büyük daireler daha fazla katılımcının olduğu çalışmaları temsil etmektedir. Kesintisiz çapraz çizgi, çalışmalarda her iki kolda da ilgilenilen etken oranının eşit olduğunu göstermektedir. Noktalı çizgi, "genel RR (risk ratio) çizgisi" olarak adlandırılmakta, çünkü on bir çalışmanın tümünün sonuçlarının toplanmasıyla tahmin edilen oran oranını temsil etmektedir (Song, 1999). Meta analizine dahil edilen çalışmaların heterojenliği fazla ise kesintisiz çizgiden saçılmalar fazla olmakta, noktalar kesikli çizgiye yaklaşmış ise homojenlik durumu söz konusu olmaktadır (Şekil 2.3.).



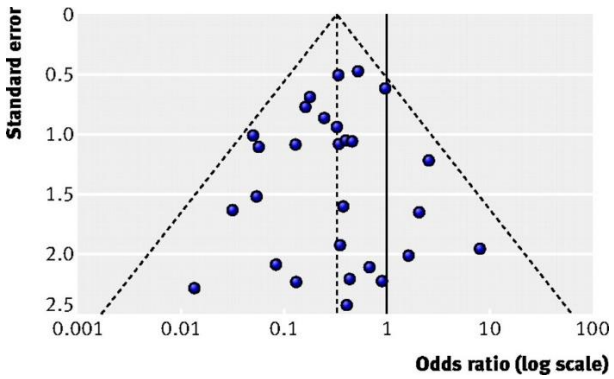
Şekil 2.3. L'abbe grafiği (Song, 1999)

2.1.5.4. Funnel grafiği

Funnel grafiğinde X ekseni ortalama sonucu temsil etmektedir (odds oranı veya risk oranı veya yüzde fark olabilir) ve Y ekseni örneklem büyüklüğünü veya kesinlik endeksini göstermektedir. Sterne ve Egger (2001) Y ekseni için ters standart hatayı ve X ekseni için odds oranının logaritmasını önermiştir. Grafiğin simetrisi, kesinlik endeksi olarak örneklem büyüklüğünün mü yoksa ters standart hatanın mı kullanıldığına bağlı olarak değişebilmektedir (Hoffman, 2019). Genellikle büyük örneklemlerden yerine daha çok küçük örneklemler ile çalışma yapıldığından, her bir ortalama değeri temsil eden noktalar tabanda geniş bir şekilde yayılmakta ve tepeye doğru ilerledikçe daralmaktadır. Böylece ters çevrilmiş bir huniye benzemektedir (Hoffman, 2019).

İlk olarak eğitim araştırmaları ve psikolojide kullanılan Funnel grafikleri, etki

büyüklüğü tahminlerinin toplam örneklem büyüklüğüne göre çizilmesi ile elde edilmiştir (Higgins ve ark., 2023). Günümüzde genellikle toplam örneklem büyüklüğünden ziyade tedavi etkisi tahmininin standart hatasının dikey eksende çizilmesi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, bir çalışmanın istatistiksel gücünün, örneklem büyüklüğüne ek olarak, ikili sonuçlar için ilgilenilen duruma sahip katılımcıların sayısı ve sürekli veriler için yanıtların standart sapması gibi faktörler tarafından belirlenmesidir (Higgins ve ark., 2023). Örneğin, 100.000 katılımcı ve 10 ilgilenilen durumu içeren bir çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisi gösterme olasılığı, 1.000 katılımcı ve 100 ilgilenilen durumu içeren bir çalışmaya göre daha düşüktür. Standart hata bunun gibi diğer faktörleri özetlemektedir. Standart hataların ters ölçekte çizilmesi ile, daha büyük veya en güçlü çalışmaları grafiğin en üstüne yerleşir. Standart hataları kullanmanın bir diğer potansiyel avantajı ise hem yanlılık hem de heterojenliğin yokluğunda çalışmaların %95'inin bu bölgede yer almasının beklendiği basit bir üçgen bölgenin çizilebilmesidir (Higgins ve ark., 2023). Simetrik, yanlılık ve heterojenlik bulunmayan çalışmaların Meta analizinden elde edilen Funnel grafiği şekil 2.4.'te gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Funnel grafiği (simetrik) (Sterne, 2011)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasında Cochran'ın Q testine göre (α=0,10) meta analizine alınan çalışmalar homojen ve heterojen olarak türetilmiştir. Hastalık-etken olasılıkları P=0,5; 0,6; 0,7; 0,8 ve 0,9 alınarak, 1.000.000 birimden oluşan varsayımsal anakütleler oluşturulmuş ve 1.000 defa örnek çekilmiştir. Farklı P olasılıklarına sahip varsayımsal anakütlelerden farklı örneklem büyüklükleri (n) ve farklı çalışma sayılarına (k) göre alınan örneklemler ile meta analiz yapılarak τ^2, I^2, R_b, H heterojenlik ölçütleri ile heterojenlik ölçütlerinin Hata Kareleri Ortalamasının Karekökü (Root Mean Squared Error, RMSE) ve yanlılık (BIAS) değerleri hesaplanmıştır.

RMSE ve BIAS heterojenlik ölçütlerinin performanslarını karşılaştırmak amacıyla hesaplanmıştır. RMSE ölçüsü tahmin değerinin anakütle parametresinden çift yönde sapmasını göstermektedir. Ölçüt 0 ile ∞ aralığında değer almakta, "0" değerine yaklaştıkça tahmin değeri anakütle değerine yaklaşmaktadır. RMSE değeri eşitlik (3.1)'deki gibi hesaplanmaktadır.

$\widehat{OR}_i$: tahmin değeri

OR_i: gerçek değer

t: tekrar sayısı

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^{t} \frac{(\widehat{OR}_i - OR_i)^2}{t}} \tag{3.1}$$

Çekilen örneklemlerden elde edilen ölçütlerin, anakütleden elde edilen ölçütlere göre ne yönde saptığını belirtmesinden dolayı BIAS hesaplanarak, ölçütlerin performansları incelenmiştir. BIAS değeri negatif ise anakütle değerinin altında tahmin yapıldığını (under estimate), pozitif ise anakütle değerinin üzerinde tahmin yapıldığını (over estimate) ve "0" (sıfır) ise anakütle değerinin tahmin değerine eşit olduğunu belirtmektedir. BIAS değerinin sıfıra yaklaşması tahmin değerinin anakütle değerine yaklaştığını ifade etmektedir. BIAS değeri eşitlik (3.2) ile hesaplanmaktadır.

$$BIAS = \sum_{i=1}^{t} \frac{(\widehat{OR}_i - OR_i)}{t} \tag{3.2}$$

R-Studio 2023.12.0 (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.) açık kaynak kodlu programında "metafor" ve "meta"

paketleri kullanılarak yapılmıştır.

Simülasyon sonuçları ile hesaplanan Cochran'ın Q istatistiğinin Tip-I hatasının yorumlanması için Peterson (2002) tarafından belirlenen ölçütler kullanılmıştır. Çalışmamızda Tip-I hata oranı α=0,10 alındığından 0,09 - 0,11 (α ± 0,1α) arasında ise sağlam, 0,075 - 0,125 (α ± 0,25α) arasında ise orta derecede sağlam olarak belirlenmiştir. Her iki durumda da Tip-I hatayı koruma performansları yeterli kabul edilmektedir (Peterson, 2002). Tip-I hatayı α=0,10'un altında tahmin etme eğilimi için konservatif tutum, α=0,10'un üstünde tahmin etme eğilimi için liberal tutum sergiledikleri belirtilmektedir (Hsiung, & Olejnik, 1996).

Simülasyon senaryoları ile elde edilen heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri için iki farklı grafik çizilmiştir. Birincisinde, çalışma sayısı sabit tutularak örneklem büyüklüğünün değişimine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS grafikleri çizilmiştir. İkincisinde ise, örneklem büyüklüğü sabit tutularak çalışma sayılarındaki değişime göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS grafikleri çizilmiştir.

3.1. Simülasyon Senaryoları

Binom dağılımına sahip simülasyon çalışmalarında, kontrol grubu (H^-) için etken varken (E^+) hastalık olmaması olasılığı P($H^-|E^+$)=0,5 ve N_K=1.000.000; hasta grubu (H^+) için etken varken (E^+) hasta olma olasılığı ise P($H^+|E^+$)=(0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9) ve N_H=1.000.000 (her bir hasta grubu için) olan varsayımsal anakütleler oluşturulmuştur. Her bir varsayımsal anakütleden örneklem büyüklükleri n_H=n_K=8, 12, 16, 25, 50, 100 ve çalışma sayıları k=3, 4, 6, 8, 12, 24 ve 48 olan çalışmalar alınmıştır. Simülasyon çalışması için 1.000 defa örnek çekilmiştir. Van Houwelingen ve Zwinderman (2003) genel parametre OR veya log (OR) alındığında rastgele etkiler modeli için de Mantel Haenzsel yöntemi kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Homojen ve heterojen çalışmalar için simülasyon senaryolarında Mantel Haenzsel yöntemi uygulanmıştır. Tablo 3.1.'de meta analizine dahil edilen çalışmaların homojen olması ve Tablo 3.2.'de heterojen olması ile ilgili simülasyon senaryoları gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Çalışmaların homojen olduğu durum için simülasyon senaryoları

$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	k	$n_H = n_K$
0,5	0,5	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
0,5	0,6	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
0,5	0,7	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
0,5	0,8	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
0,5	0,9	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100

3.1.1. Homojen çalışmaların simülasyon senaryosu

Simülasyon senaryosunda kontrol grubu için $P(H^-|E^+)$=0,5 olasılığa sahip N_K=1.000.000 ve hasta grubu için $P(H^+|E^+)$=(0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9) olasılıklara sahip N_H=1.000.000 (her bir hasta grubu için) varsayımsal anakütleler oluşturulmuştur. Oluşturulan anakütlelerden n_H=n_K=8, 12, 16, 25, 50, 100 rastgele örneklemler çekilerek k=3, 4, 6, 8, 12, 24 ve 48 olan çalışma sayıları ile τ^2, I^2, R_b ve H heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri hesaplanmıştır. Heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri ile çalışmaların Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranları ve OR değerleri tablolarda sunulmuştur.

3.1.2. Heterojen çalışmaların simülasyon senaryoları

Kontrol grubu için $P(H^-|E^+)$=0,5 ve hasta grubu için $P(H^+|E^+)$=0,6; 0,7; 0,8; 0,9 olasılıkları alınarak yüksek heterojenlik sağlanmıştır. Her bir varsayımsal anakütleden n_H=n_K=8, 12, 16, 25, 50, 100 rastgele örneklemler alınmıştır. Örneğin çalışma sayısı 4 olarak alındığında, her dört çalışma için kontrol grubunun etkene maruziyet olasılığı $P(H^-|E^+)$=0,5 alınmış ve 1. çalışma için hasta grubunun etkene maruziyet olasılığı $P(H^+|E^+)$=0,60, 2. çalışma için $P(H^+|E^+)$=0,70, 3. çalışma için $P(H^+|E^+)$=0,80 ve 4. çalışma için $P(H^+|E^+)$=0,90 seçilerek yüksek heterojenlik sağlanmıştır. Çalışma sayısı k=8 olarak alındığında, her dört çalışma için kontrol grubunun etkene maruziyet olasılığı $P(H^-|E^+)$=0,5 alınarak ve 1. çalışma için hasta grubunun etkene maruziyet olasılığı $P(H^+|E^+)$=0,60, 2. çalışma için $P(H^+|E^+)$=0,70, 3. çalışma için $P(H^+|E^+)$=0,80, 4. çalışma için $P(H^+|E^+)$=0,90 ve başa dönerek 5.

çalışma tekrar $P(H^{+}|E^{+})$=0,60 ve 8. çalışma için $P(H^{+}|E^{+})$=0,90 seçilerek yüksek heterojenlik sağlanmıştır. Simülasyonda çalışma sayısı arttıkça etkene maruziyet olasılığı 0,6 ile başlayarak 0,9 olasılıktan sonra tekrar 0,6 olasılığa sahip varsayımsal anakütlelerden örneklem alınarak ve olasılık değerleri sırayla arttırılarak çalışma sayısı tamamlanmıştır.

Kontrol grubu için P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve hasta grubu için $P(H^{+}|E^{+})$=0,6; 0,7; 0,8; 0,8 olasılıkları alınarak orta düzeyde heterojenlik sağlanmıştır. Her bir varsayımsal anakütleden n_H=n_K=8, 12, 16, 25, 50, 100 rastgele örneklemler alınmıştır. Simülasyonda çalışma sayısı arttıkça etkene maruziyet olasılığı 0,6 ile başlayarak 0,8 olasılıktan sonra tekrar 0,6 olasılığa sahip varsayımsal anakütlelerden örneklem alınarak ve olasılık değerleri sırayla arttırılarak çalışma sayısı tamamlanmıştır.

Kontrol grubu için P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve hasta grubu için $P(H^{+}|E^{+})$=0,6; 0,7; 0,7; 0,7 olasılıkları alınarak düşük düzeyde heterojenlik sağlanmıştır. Her bir varsayımsal anakütleden n_H=n_K=8, 12, 16, 25, 50, 100 rastgele örneklemler alınmıştır. Simülasyonda çalışma sayısı arttıkça etkene maruziyet olasılığı 0,6 ile başlayarak 0,7 olasılıktan sonra tekrar 0,6 olasılığa sahip varsayımsal anakütlelerden örneklemler alınarak ve olasılık değerleri sırayla arttırılarak çalışma sayısı tamamlanmıştır.

Çalışmaların heterojen olduğu simülasyon senaryoları için τ^2, I^2, R_b ve H heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri hesaplanmıştır. Heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri ile çalışmaların OR ve Cochran'ın Q istatistiği güç değerleri tablolarda sunulmuştur.

Tablo 3.2. Çalışmaların heterojen olduğu durum için simülasyon senaryoları

$P(H^{-}\|E^{+})$	$P(H^{+}\|E^{+})$	k	$n_H = n_K$
0,50	Yüksek heterojenlik	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
	0,60		
	0,70		
	0,80		
	0,90		
	Orta heterojenlik	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
	0,60		
	0,70		
	0,80		
	0,80		
	Düşük heterojenlik	3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	8, 12, 16, 25, 50, 100
	0,60		
	0,70		
	0,70		
	0,70		

4. BULGULAR

4.1. Homojen Çalışmaların Simülasyon Sonuçları

Meta analizine alınan çalışmaların homojen olduğu senaryolar için yapılan simülasyonların bulguları Tablo 4.1., Tablo 4.2., Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.'te sunulmuştur. Simülasyonlar hasta grubunun etkene maruz kalma olasılıklarına göre farklı örneklem büyüklükleri, farklı çalışma sayıları (k) ile ayrı ayrı yapılmıştır. Çalışma sayıları sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre çizilen ve örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre çizilen grafikler Şekil 4.1. - Şekil 5.5.'te gösterilmiştir.

P($H^-|E^+$)=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,5 için çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelenmiş, I^2 ve R_b heterojenlik ölçütlerinin birbirlerine çok yakın ve anakütle değerinin üzerinde tahminler ürettikleri görülmüştür. Örneklem büyüklüğü arrtıkça k<8 iken I^2, R_b ve H ölçütleri birbirlerine çok yakın, k≥8 iken H ölçütünün I^2 ve R_b ölçütlerine göre anakütle değerine daha yakın tahminler ürettiği görülmüştür. n=25, 50 ve 100 alındığında τ^2 ölçütü anakütle değerine en yakın tahmini üreterek en iyi performansı göstermiştir. Heterojenlik ölçütleri k sabit tutulduğunda n arttıkça anakütle değerinin üzerinde tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.1., Şekil 4.1., Şekil 4.2.).

P($H^-|E^+$)=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,5 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler çalışma sayısı arttıkça anakütle parametresine yakın değerler üretmişlerdir. n≤16 ve k≤8 iken τ^2 iyi performans göstermezken, I^2, R_b ve H ölçütleri birbirlerine çok yakın seyir izlemişlerdir. n=25 iken anakütle değerinden en uzak tahmin üreten I^2 ölçütü olmuştur. n>16 ve k>8 iken R_b ve I^2 birbirlerine çok yakın değerler üretirken, τ^2'den sonra en iyi performansı H ölçütü göstermiştir. n=8, 12 ve 16 alındğında tüm çalışma sayılarında I^2, R_b ve H ölçütleri parametreye yakın tahminler üretmişlerdir. Heterojenlik ölçütleri n sabit tutulduğunda k'ya göre anakütle değerinin üzerinde tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.1., Şekil 4.3.).

P($H^-|E^+$)=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,5 için örneklemlerde genel olarak k≤8 ve n≥16 alınması durumunda simülasyon senaryoları ile elde edilen meta-analizi, liberal tutum

sergileyen Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranlarını (α=0,10) koruyabilirken, k>8 ve n>16 alındığında konservatif seyir izleyen Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranlarının orta derecede sağlam olduğu görülmüştür. Her iki durumda da Cochran'ın Q istatistiğinin Tip-I hatası yeterli düzeyde korunabilmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. $P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,5 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları

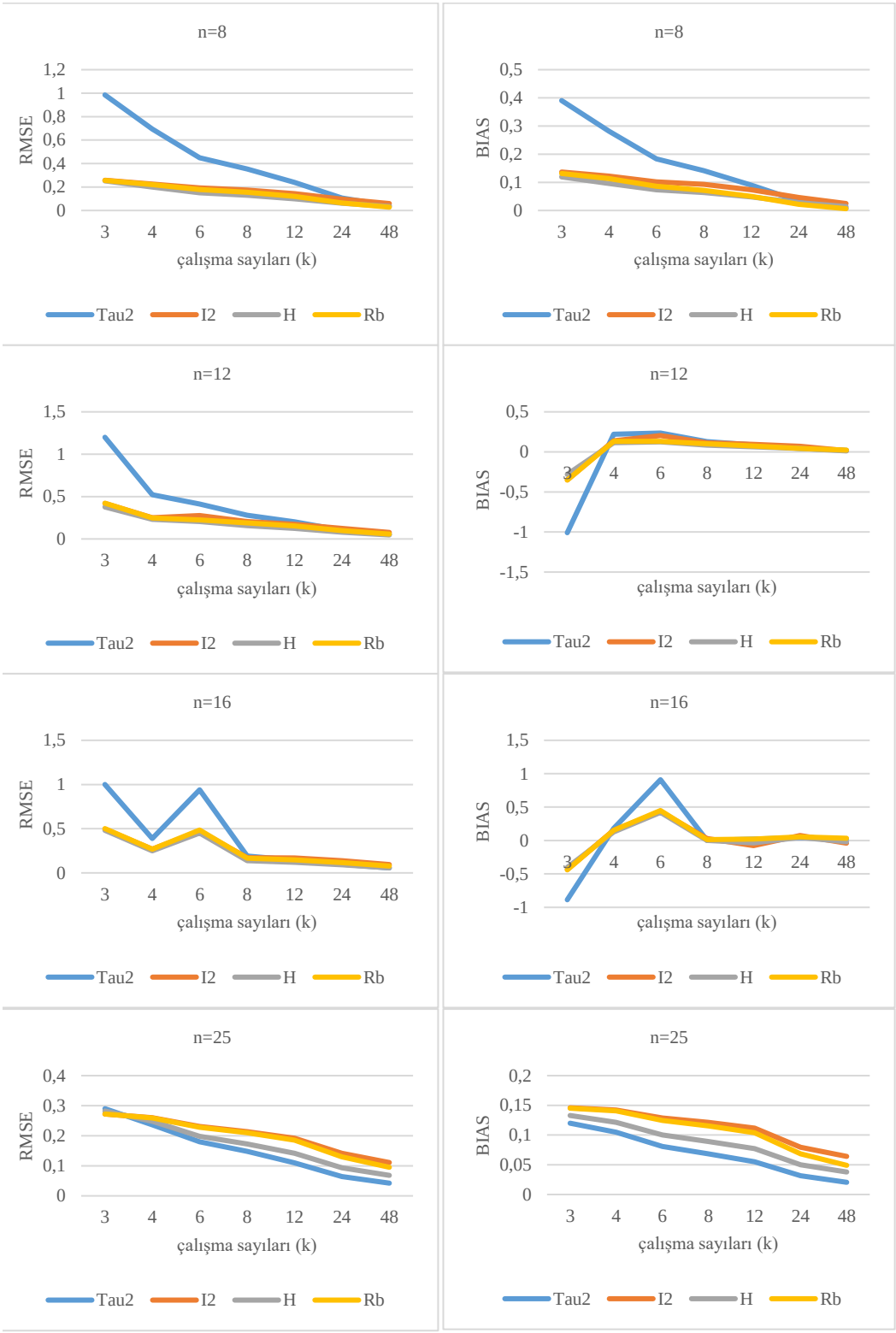
$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
0,5	0,5	1,00	3	8	0,985216	0,257694	0,252269	0,256093	0,390382	0,136677	0,119212	0,131359	0,073
				12	1,199976	0,419441	0,377133	0,421925	-1,008972	-0,349418	-0,280952	-0,351709	0,092
				16	1,000267	0,494315	0,481456	0,50121	-0,886745	-0,431936	-0,402651	-0,439149	0,115
				25	0,290062	0,272312	0,282125	0,272356	0,119930	0,145889	0,132930	0,145144	0,096
				50	0,149104	0,274916	0,301384	0,274993	0,060981	0,145594	0,137607	0,145315	0,101
				100	0,069883	0,286393	0,302698	0,286456	0,031161	0,153956	0,145351	0,153833	0,108
			4	8	0,694766	0,226262	0,198513	0,220410	0,281792	0,121718	0,095836	0,113074	0,065
				12	0,520866	0,249244	0,231409	0,246451	0,219138	0,137336	0,113694	0,131501	0,087
				16	0,388502	0,269476	0,250208	0,269053	0,182556	0,153899	0,129855	0,151527	0,110
				25	0,236572	0,259858	0,247988	0,25948	0,104951	0,142161	0,121495	0,140594	0,100
				50	0,229752	0,355966	0,291251	0,354612	0,208457	0,286281	0,201783	0,284506	0,090
				100	0,053626	0,241886	0,243540	0,247409	0,019934	0,100601	0,102492	0,112924	0,107
			6	8	0,450244	0,19163	0,149454	0,17857	0,183330	0,101837	0,073162	0,086304	0,053
				12	0,411166	0,274987	0,203860	0,225078	0,235491	0,203694	0,125229	0,131905	0,086
				16	0,939597	0,473121	0,450864	0,486313	0,910451	0,433957	0,421383	0,449047	0,090
				25	0,179459	0,231017	0,198059	0,228398	0,080651	0,128952	0,100128	0,124719	0,099
				50	0,081071	0,232256	0,195997	0,231275	0,039250	0,130277	0,100699	0,128632	0,101
				100	0,043907	0,243187	0,211656	0,242824	0,021227	0,136910	0,108645	0,136184	0,113
			8	8	0,354421	0,174429	0,129617	0,154883	0,141444	0,092580	0,063799	0,071661	0,055
				12	0,281180	0,203927	0,157892	0,189987	0,127793	0,116266	0,083147	0,099657	0,082
				16	0,190176	0,172693	0,138351	0,166447	0,002541	0,029628	0,002011	0,014208	0,092
				25	0,148059	0,213743	0,172856	0,209532	0,068505	0,121175	0,089254	0,115525	0,098

Tablo 4.1. P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,5 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları (devamı)

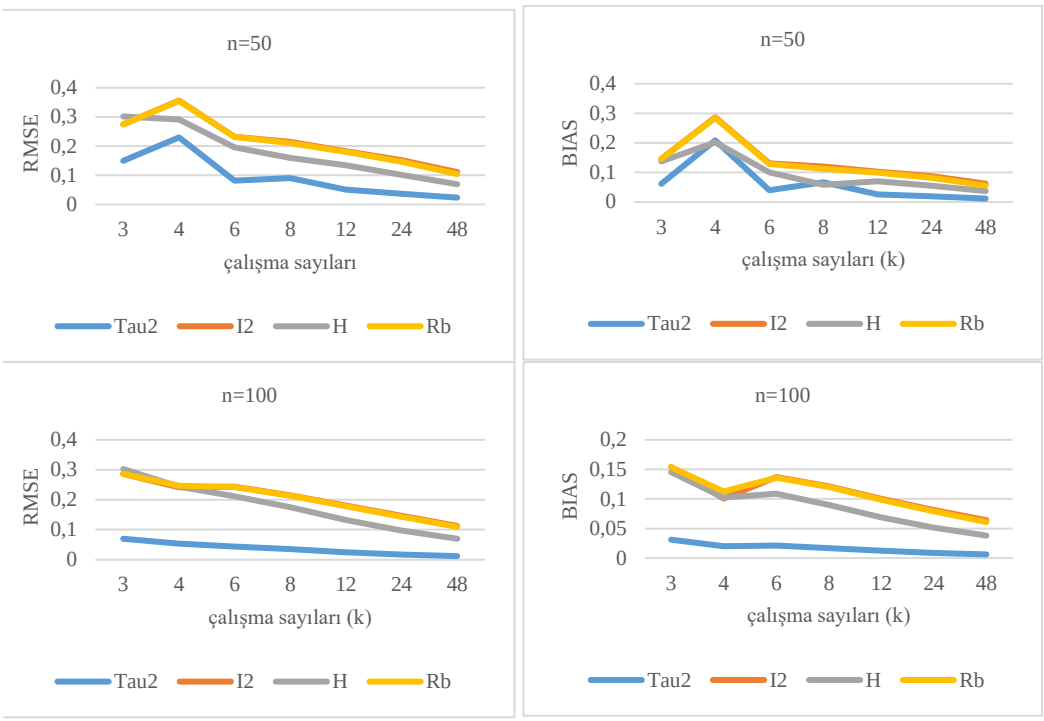
				50	0,090100	0,214445	0,158939	0,210211	0,066552	0,119272	0,057830	0,112259	0,106
				100	0,035332	0,214695	0,175631	0,213862	0,016996	0,121598	0,090065	0,120384	0,097
			12	8	0,240292	0,144238	0,100143	0,119106	0,089580	0,073605	0,047943	0,050394	0,048
				12	0,201883	0,172292	0,124446	0,153425	0,086658	0,094238	0,063706	0,074148	0,073
				16	0,142741	0,169792	0,118162	0,145924	0,020996	-0,077845	-0,034643	0,021280	0,099
				25	0,110035	0,192004	0,141997	0,184939	0,054948	0,111789	0,077004	0,103822	0,099
				50	0,050687	0,182841	0,134000	0,179616	0,025155	0,102749	0,070344	0,098946	0,089
				100	0,025026	0,180209	0,132818	0,178728	0,012372	0,100472	0,068765	0,098733	0,084
			24	8	0,107051	0,097171	0,060934	0,065004	0,033113	0,045842	0,027456	0,021768	0,029
				12	0,102638	0,124493	0,079895	0,097282	0,042731	0,068704	0,041985	0,043705	0,063
				16	0,097725	0,137203	0,091858	0,117452	0,041900	0,076023	0,047701	0,056049	0,069
				25	0,064381	0,141585	0,093547	0,130231	0,031377	0,079636	0,050011	0,068408	0,089
				50	0,035882	0,151404	0,101277	0,146440	0,018548	0,086869	0,055250	0,081376	0,116
				100	0,017417	0,146063	0,097752	0,143777	0,008875	0,081438	0,051717	0,079007	0,098
			48	8	0,040847	0,059224	0,034465	0,028268	0,008598	0,024778	0,013943	0,006250	0,013
				12	0,054156	0,076922	0,046987	0,057374	0,018742	0,015155	0,010782	0,020934	0,050
				16	0,055865	0,094227	0,056789	0,077497	0,022851	-0,038332	-0,017867	0,034206	0,079
				25	0,042329	0,110868	0,068244	0,095114	0,020509	0,064118	0,037845	0,049081	0,086
				50	0,023060	0,110523	0,068924	0,103773	0,011392	0,061842	0,036751	0,055047	0,089
				100	0,011890	0,112700	0,069868	0,109452	0,006217	0,064063	0,038056	0,060866	0,107

Şekil 4.1. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,5 için çalışma sayıları sabit tutulduğunda örneklem sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri

Şekil 4.2. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,5 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri



Şekil 4.3. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}5$ için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 4.3. $P(H^-|E^+)$ = 0,5 ve $P(H^+|E^+)$ = 0,5 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

$P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,6 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüğü küçük alındığında τ^2 en kötü performansı sergilese de örneklem büyüklüğü arttıkça anakütle parametre değerinin üzerinde ve en yakın tahmini üreten heterojenlik ölçütü olmuştur. Tüm çalışma sayılarında n=25, 50 ve 100 alındığında en iyi performanı τ^2 göstermiştir. I^2, R_b ve H k≤8 iken birbirlerine çok yakın ve anakütle parametre değerinin üzerinde tahminler üretmişler, k>8 olduğunda τ^2'den sonra en iyi performansı H ölçütü göstermiştir. Heterojenlik ölçütleri genel olarak anakütle değerinden daha düşük tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.2., Şekil 4.4., Şekil 4.5.).

$P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,6 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler çalışma sayısı arttıkça birbirlerine ve anakütle değerine çok yakın tahminler üretmişlerdir. n<25 alındığında parametreyi en iyi tahmin eden H ölçütü olmuştur. n≥25 olduğunda çalışma sayısı arttıkça en iyi tahmini τ^2 yaparken, H ölçütü I^2 ve R_b'ye göre anakütle parametre değerine daha yakın tahmin üretmiştir. Genel olarak n sabit tutulduğunda çalışma sayısı artarken heterojenlik ölçütleri anakütle parametre değerinin üzerinde tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.2., Şekil 4.6.).

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,6 için genel olarak k=3 ve örneklem büyüklüğü n>25 alındığında simülasyon senaryoları ile elde edilen meta-analizinin Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranları konservatif seyir izleme eğiliminde olmuşlardır. Çalışma sayısı sabit tutulduğunda n≥16 iken Cochran'ın Q istatistiğinin Tip-I hatası sağlam düzeyde korunabilmiştir (Tablo 4.2.).

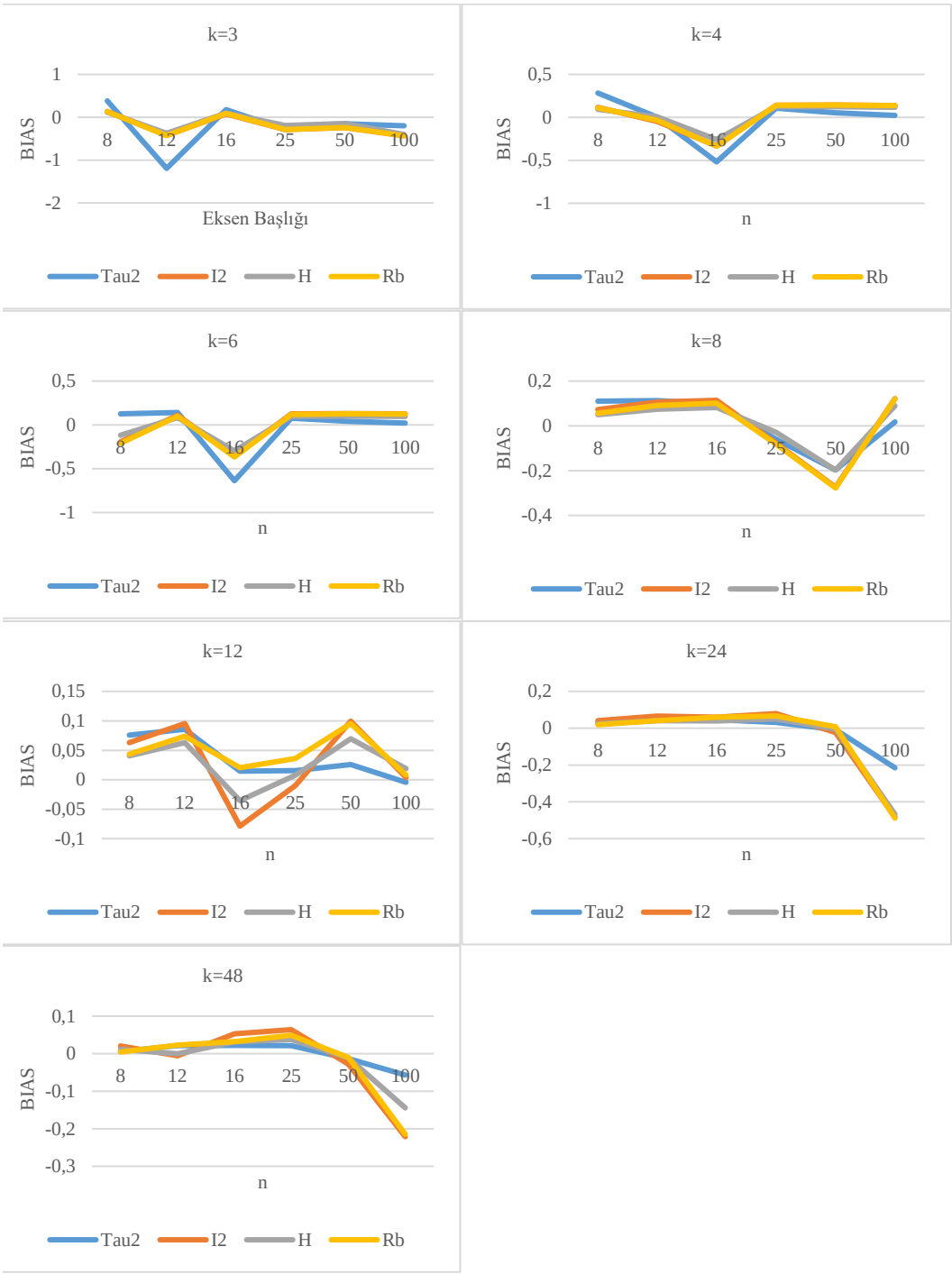
Tablo 4.2. $P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,6 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları

$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
0,5	0,6	1,50	3	8	0,910103	0,255776	0,243369	0,254569	0,381544	0,136896	0,117322	0,131535	0,069
				12	1,339528	0,473880	0,440836	0,480530	-1,193878	-0,418856	-0,374205	-0,425859	0,076
				16	0,532642	0,244416	0,276167	0,251411	0,175796	0,073973	0,098088	0,093041	0,099
				25	0,394527	0,373578	0,325111	0,373842	-0,287717	-0,286669	-0,194202	-0,286682	0,107
				50	0,206939	0,343798	0,304664	0,343096	-0,154449	-0,242135	-0,143252	-0,240919	0,115
				100	0,210817	0,488282	0,471433	0,489734	-0,202572	-0,431722	-0,402778	-0,433323	0,088
			4	8	0,701627	0,225550	0,198585	0,220316	0,283298	0,117498	0,093766	0,109153	0,067
				12	0,464017	0,212719	0,196892	0,210124	0,002486	-0,047978	0,005215	-0,033423	0,083
				16	0,641351	0,396662	0,336066	0,399748	-0,517860	-0,332226	-0,259088	-0,335621	0,104
				25	0,240477	0,262323	0,251882	0,261543	0,108517	0,141783	0,122922	0,139983	0,109
				50	0,117943	0,261932	0,252445	0,261528	0,052541	0,143864	0,123562	0,142766	0,110
				100	0,053811	0,253980	0,240032	0,253906	0,024136	0,137180	0,116214	0,136871	0,095
			6	8	0,378222	0,247595	0,168102	0,256777	0,127654	-0,193542	-0,118164	-0,210872	0,046
				12	0,328886	0,208160	0,168282	0,198350	0,141513	0,110860	0,082710	0,100028	0,062
				16	0,675602	0,403465	0,334676	0,407355	-0,637405	-0,359860	-0,297438	-0,365602	0,088
				25	0,169176	0,226523	0,191091	0,223388	0,078014	0,125109	0,096287	0,120705	0,100
				50	0,083600	0,230719	0,196271	0,229451	0,039694	0,129018	0,099799	0,127027	0,087
				100	0,042469	0,229286	0,199521	0,228783	0,019503	0,124727	0,098000	0,123987	0,100
			8	8	0,290038	0,152585	0,110310	0,135443	0,109780	0,073116	0,049602	0,056811	0,041
				12	0,245472	0,189215	0,141027	0,174116	0,112753	0,106996	0,074175	0,091085	0,063
				16	0,216200	0,204632	0,160448	0,194407	0,098154	0,113916	0,082486	0,101373	0,086

Tablo 4.2. P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,6 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları (devamı)

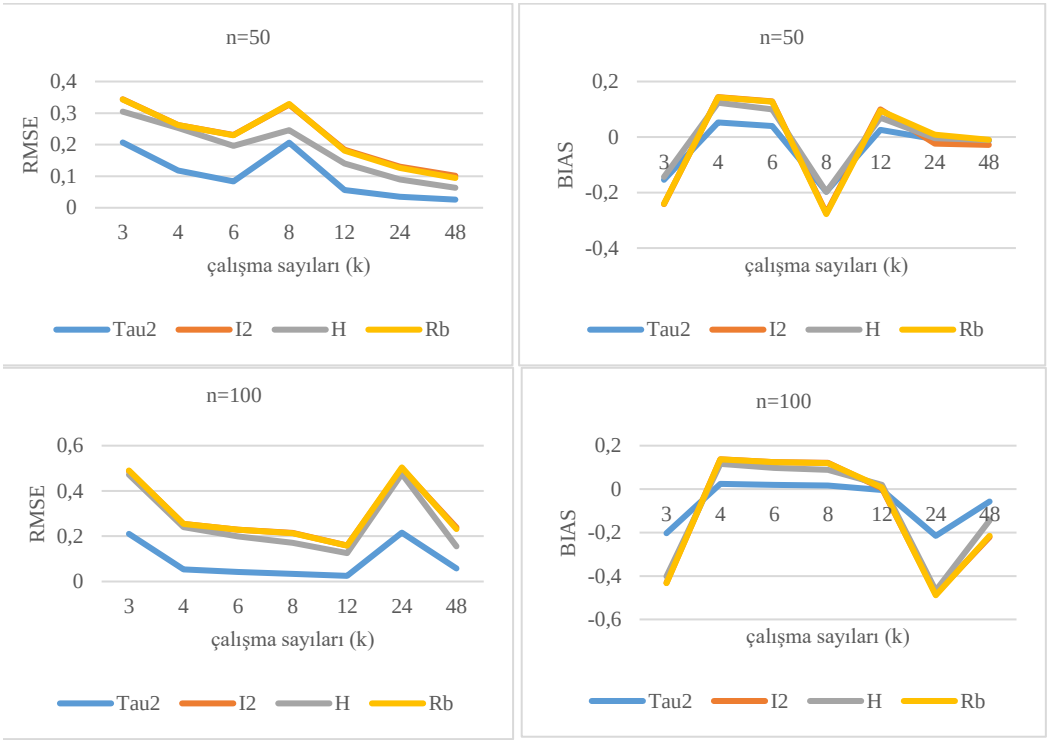
				25	0,142410	0,190611	0,149421	0,190028	-0,060077	-0,078485	-0,028281	-0,081324	0,094
				50	0,206404	0,326536	0,246196	0,328888	-0,197141	-0,274223	-0,197614	-0,277623	0,096
				100	0,034189	0,214183	0,170595	0,213182	0,017051	0,121763	0,089338	0,120380	0,103
			12	8	0,207577	0,130173	0,088163	0,107472	0,075928	0,062930	0,040311	0,043269	0,034
				12	0,197236	0,167930	0,119586	0,147651	0,085616	0,095437	0,063214	0,073583	0,067
				16	0,144142	0,168511	0,117472	0,143495	0,014553	-0,078764	-0,035455	0,020347	0,094
				25	0,093219	0,146922	0,111074	0,147337	0,015558	-0,010209	0,007647	0,035997	0,084
				50	0,055806	0,183822	0,139975	0,180410	0,025728	0,099374	0,069584	0,095307	0,092
				100	0,024885	0,158928	0,125282	0,158569	-0,004424	0,003750	0,019083	0,007895	0,103
			24	8	0,103439	0,090289	0,056589	0,061845	0,029972	0,040747	0,024286	0,019339	0,028
				12	0,106820	0,121901	0,078816	0,095545	0,041683	0,065558	0,040150	0,040870	0,062
				16	0,101964	0,130880	0,088865	0,121528	0,045767	0,059155	0,039538	0,059920	0,080
				25	0,069087	0,142808	0,096492	0,130188	0,031875	0,079366	0,050286	0,066552	0,091
				50	0,034293	0,130065	0,089561	0,125612	-0,007385	-0,023325	-0,004105	0,008485	0,113
				100	0,215862	0,498837	0,475169	0,503958	-0,215263	-0,483283	-0,467278	-0,488886	0,096
			48	8	0,033232	0,051415	0,029486	0,022434	0,006081	0,020724	0,011514	0,004360	0,008
				12	0,061329	0,078830	0,048225	0,061761	0,021445	-0,005981	-0,000213	0,023033	0,053
				16	0,052730	0,098689	0,059970	0,073830	0,021870	0,052986	0,031016	0,032310	0,070
				25	0,043014	0,111089	0,068191	0,095128	0,020914	0,063865	0,037727	0,048951	0,089
				50	0,025767	0,101327	0,063270	0,094284	-0,013494	-0,028195	-0,011094	-0,010235	0,110
				100	0,057841	0,238916	0,155035	0,232208	-0,056991	-0,221286	-0,144422	-0,214805	0,097

Şekil 4.4. $P(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,6 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri



Şekil 4.5. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,6 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri

Şekil 4.6. $P(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,6 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 4.6. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,6 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,7 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde I^2 ve R_b heterojenlik ölçütleri birbirlerine çok yakın ve anakütle parametresinin üzerinde tahminler üretmişlerdir. k=3 alındığında örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2 anakütle parametresine yaklaşırken I^2, R_b ve H ölçütleri anakütle parametresinden uzaklaşmaktadır. k≥4 alındığında tüm heterojenlik ölçütleri anakütle parametresine yakın tahminler üretmişler; fakat en iyi performansı τ^2 göstermiştir. n<25 ve k≤12 alındığında en iyi performansı H ölçütü göstermiştir. I^2 ve R_b birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. k=3 ve k=12'de heterojenlik ölçütleri parametreden daha düşük tahminler üretmişlerdir. k = 48 alındığında τ^2 ve R_b anakütle değerine göre düşük tahmin üretirken I^2 ve H daha yüksek tahmin üretmişlerdir (Tablo 4.3., Şekil 4.7., Şekil 4.8.).

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,7 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler çalışma sayısı arttıkça anakütle parametresine yakın

değerler üretmişlerdir. n=25 alındığında çalışma sayısı arttıkça anakütle parametresinden daha düşük tahmin üreterek en iyi performansı τ^2 gösterirken, H ölçütü onu takip etmiştir. n=50 alındığında anakütle değerinin altında tahmin üreterek heterojenlik ölçütleri birbirlerine yaklaşmaya başlamış, n=100 alındığında heterojenlik ölçütleri çalışma sayısı arttıkça birbirlerine ve anakütle parametresine çok yakın tahminler üretmişlerdir. n=8, 12, 16 ve 100 alındığında anakütle parametresinin üzerinde tahminler yapmışlardır (Tablo 4.3., Şekil 4.9.).

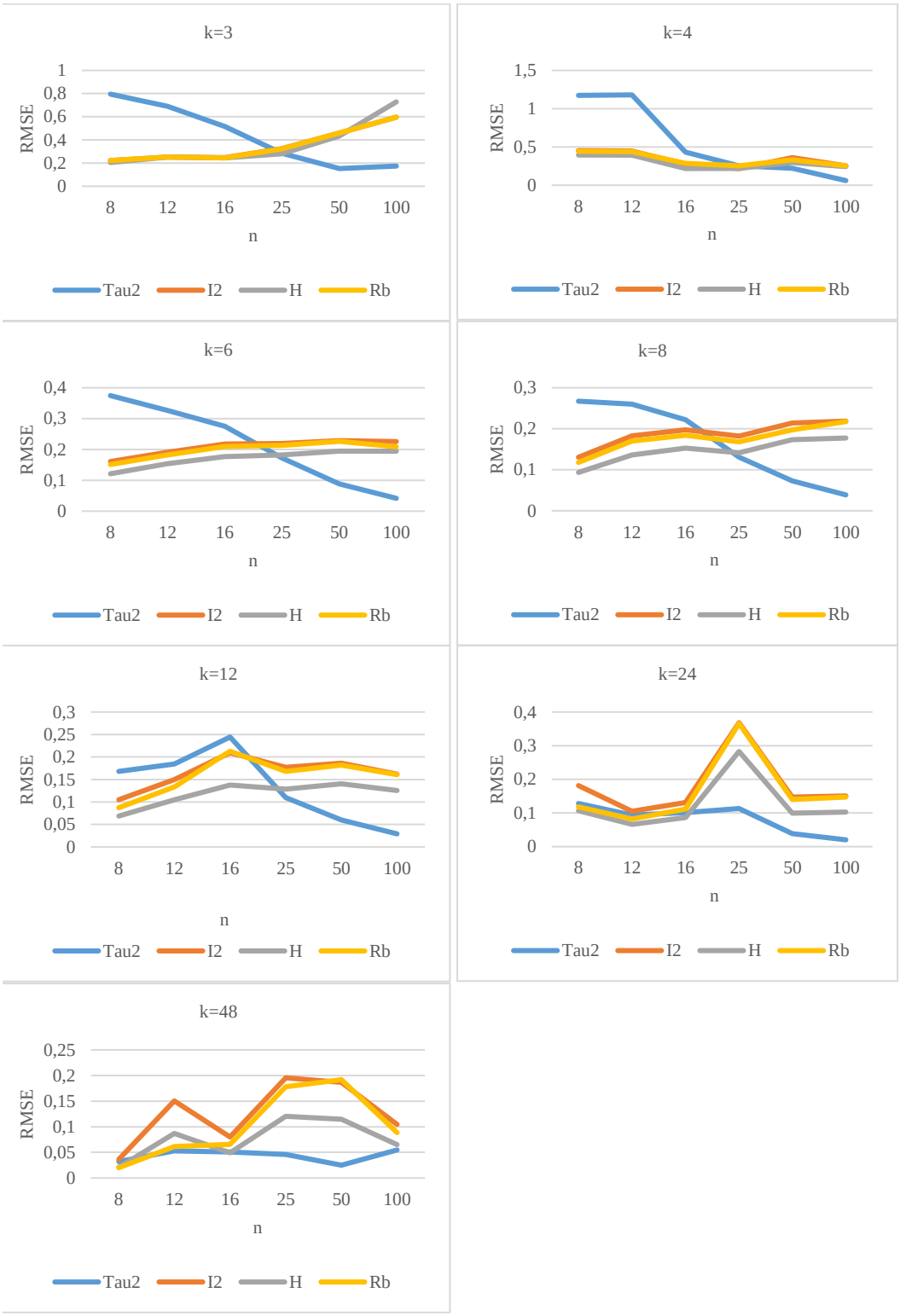
P$(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,7 için genel olarak n>12 alındığında simülasyon senaryoları ile elde edilen meta-analizlerinin Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranları yeterli düzeyde korunabilmiştir. k>4 ve n>25 alındığında Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranlarını koruma düzeyleri sağlamlaşmıştır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. $P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,7 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları

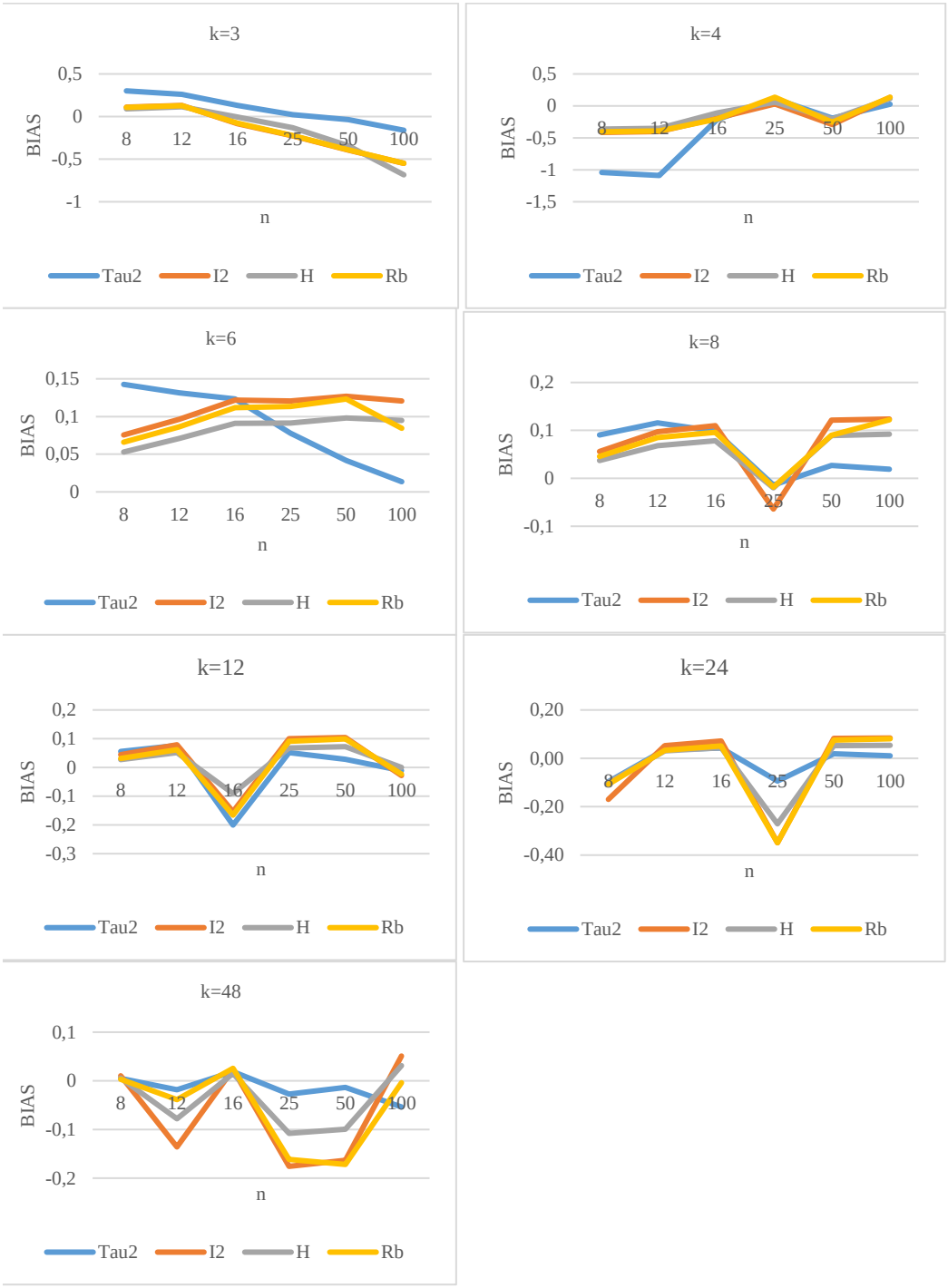
$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
0,5	0,7	2,34	3	8	0,794914	0,222285	0,204537	0,221270	0,301585	0,109066	0,090107	0,105718	0,043
				12	0,691222	0,252194	0,250566	0,250762	0,261802	0,130359	0,114560	0,126903	0,065
				16	0,516301	0,245875	0,244835	0,244546	0,131648	-0,082528	-0,005686	-0,075609	0,095
				25	0,284541	0,324219	0,280115	0,321746	0,021771	-0,227146	-0,131236	-0,223480	0,091
				50	0,152755	0,460216	0,432154	0,460143	-0,035881	-0,392126	-0,342894	-0,391748	0,108
				100	0,173340	0,596243	0,728157	0,595421	-0,160503	-0,549003	-0,683738	-0,548064	0,090
			4	8	1,173073	0,452378	0,394225	0,443109	-1,039925	-0,414620	-0,362429	-0,405462	0,052
				12	1,179866	0,446465	0,392277	0,437561	-1,088641	-0,402074	-0,348804	-0,392998	0,063
				16	0,432117	0,276294	0,219395	0,285603	-0,215387	-0,192740	-0,109117	-0,206488	0,067
				25	0,252338	0,217236	0,219293	0,254451	0,111997	0,031283	0,059424	0,136332	0,098
				50	0,221887	0,361118	0,296937	0,333632	-0,191454	-0,290678	-0,204759	-0,255664	0,089
				100	0,060360	0,253090	0,243811	0,253246	0,026128	0,133308	0,114928	0,133272	0,097
			6	8	0,374604	0,160966	0,121291	0,151268	0,142631	0,075527	0,052891	0,065952	0,036
				12	0,326376	0,191239	0,153753	0,182468	0,131491	0,096318	0,071051	0,086202	0,063
				16	0,274806	0,217906	0,177315	0,209383	0,123408	0,121706	0,090909	0,111877	0,082
				25	0,172130	0,219358	0,182139	0,213475	0,077914	0,120750	0,091463	0,113319	0,082
				50	0,088469	0,228603	0,194159	0,226316	0,041565	0,126890	0,098092	0,123220	0,095
				100	0,041611	0,225780	0,194347	0,208588	0,013508	0,120772	0,094659	0,084536	0,099
			8	8	0,267387	0,130592	0,093565	0,117918	0,090624	0,055939	0,037414	0,045444	0,024
				12	0,259801	0,182833	0,136155	0,170355	0,115757	0,097367	0,068004	0,085113	0,060
				16	0,221965	0,197553	0,152831	0,184251	0,098586	0,110000	0,078412	0,095750	0,076
				25	0,130865	0,182354	0,141221	0,168259	-0,013961	-0,064069	-0,019844	-0,018359	0,092

Tablo 4.3. P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,7 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları (devamı)

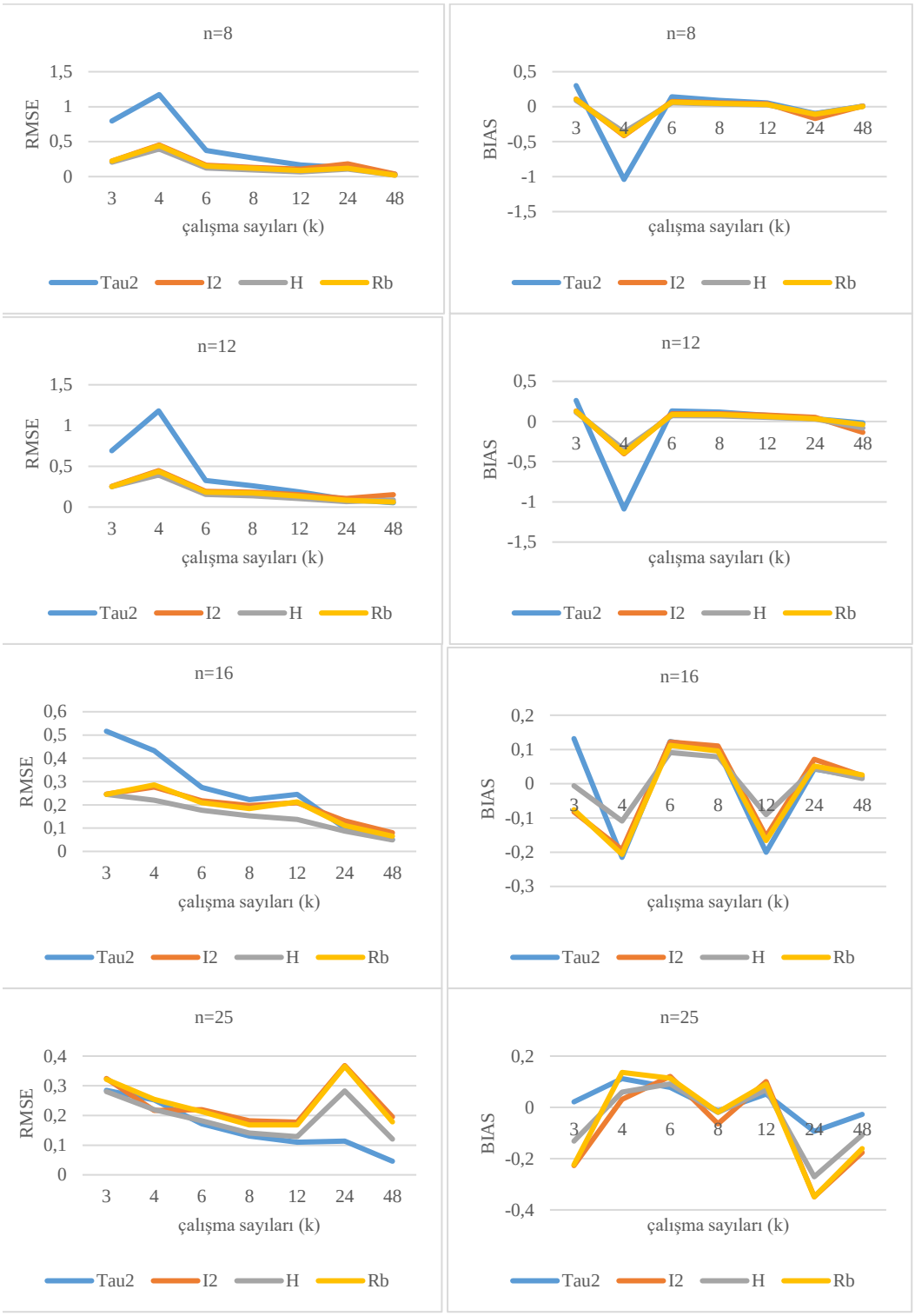
				50	0,073043	0,214045	0,173684	0,197292	0,026714	0,121175	0,089464	0,090066	0,103
				100	0,038810	0,218692	0,177489	0,217521	0,019041	0,123744	0,092097	0,122068	0,111
			12	8	0,168169	0,105014	0,068717	0,087232	0,055845	0,044069	0,027586	0,031545	0,016
				12	0,184301	0,149933	0,104864	0,133373	0,076433	0,078495	0,051375	0,062047	0,052
				16	0,244366	0,209400	0,137485	0,212879	-0,200503	-0,153913	-0,090777	-0,166052	0,076
				25	0,109928	0,177383	0,128694	0,168183	0,052007	0,100232	0,067719	0,091290	0,082
				50	0,059804	0,186241	0,140424	0,182073	0,028554	0,104086	0,072281	0,099260	0,096
				100	0,029111	0,162069	0,125338	0,160558	-0,011526	-0,028526	-0,000295	-0,022980	0,108
			24	8	0,128249	0,180988	0,107034	0,118040	-0,096500	-0,169333	-0,099562	-0,107588	0,010
				12	0,093853	0,105113	0,066094	0,082271	0,035259	0,051910	0,031279	0,033057	0,036
				16	0,100721	0,131451	0,086718	0,111376	0,042522	0,071185	0,044354	0,051498	0,073
				25	0,113340	0,368169	0,282707	0,365697	-0,093513	-0,348695	-0,270835	-0,348870	0,093
				50	0,038462	0,146932	0,099125	0,140241	0,018900	0,082211	0,052319	0,075187	0,095
				100	0,020164	0,150477	0,102776	0,146967	0,010095	0,083933	0,053879	0,080747	0,103
			48	8	0,031919	0,036384	0,020889	0,020103	0,004768	0,010202	0,005679	0,003195	0,004
				12	0,052835	0,150535	0,087122	0,061491	-0,018423	-0,136049	-0,078206	-0,038724	0,038
				16	0,050924	0,080036	0,049203	0,065452	0,018827	0,023326	0,015113	0,025698	0,055
				25	0,045862	0,195460	0,120366	0,177881	-0,027138	-0,175721	-0,107954	-0,161381	0,079
				50	0,025016	0,186512	0,114479	0,191849	-0,013683	-0,163119	-0,099369	-0,171881	0,093
				100	0,054739	0,104450	0,065069	0,088797	-0,053686	0,050925	0,031228	-0,003973	0,097



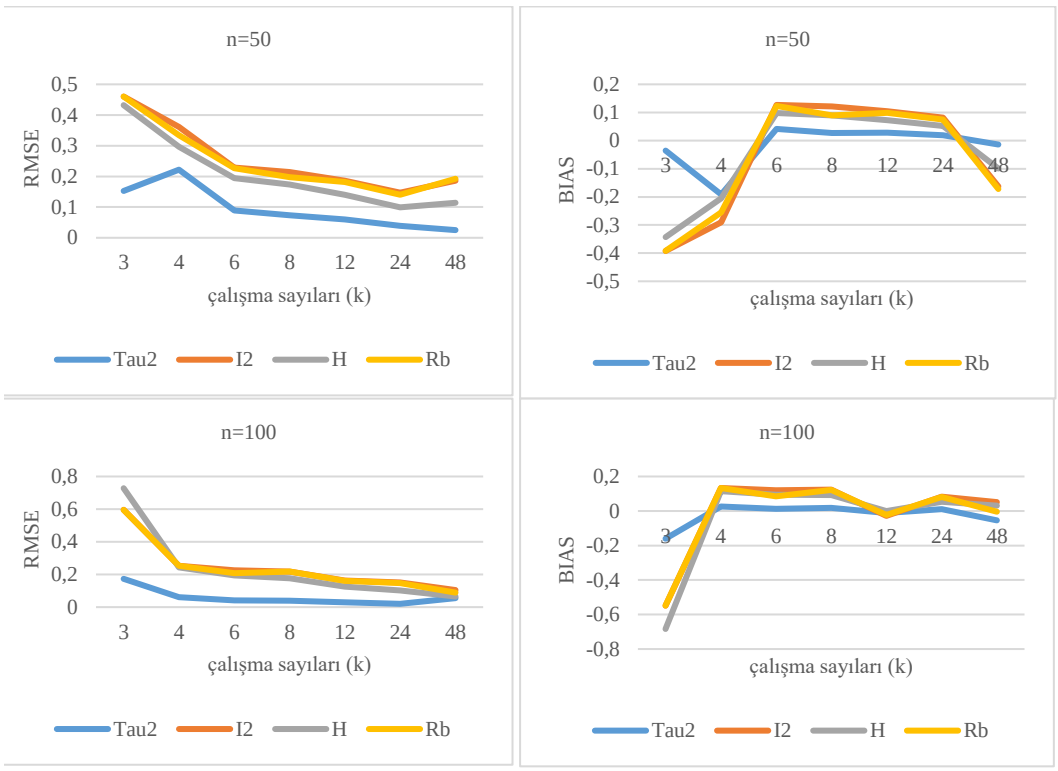
Şekil 4.7. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}7$ için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri



Şekil 4.8. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}7$ için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri



Şekil 4.9. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,7 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 4.9. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,7 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,8 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde I^2 ve $R_b$heterojenlik ölçütleri birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. k≤12 ve n<25 alındığında H ölçütü parametreyi en iyi tahmin eden ölçüt olurken, n≥25 alındığında τ^2 en iyi performansı gösteren ölçüt olmuştur. k=3 ve n≥50 olduğunda τ^2 değeri neredeyse sabitlenmiştir. Heterojenlik ölçütleri k=4, 6, 8, 12 ve 48 iken anakütle değerinin üzerinde, k=3 ve 24 iken anakütle değerinin altında tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.4., Şekil 5., Şekil 5.1.).

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,8 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler çalışma sayısı arttıkça birbirlerine ve anakütle değerine yakın değerler üretmişlerdir. n=25 ve k=6'da τ^2 parametreden uzaklaşsa da diğer tüm çalışma sayılarında n≥25 alındığında anakütle değerinin üzerinde tahmin üreterek en iyi performansı τ^2 göstermeye başlamıştır. H ölçütü onu izlese de I^2 ve R_b ölçütlerine

yakın değerler üretmiştir. n=50 alındığında anakütle parametresinin üzerinde tahminler üretilmiş, en iyi performansı τ^2 göstermiş, onu H ölçütü izlemiştir. n=100 alındığında en yakın tahmini τ^2 göstermiş ve diğer heterojenlik ölçütleri ile fark belirginleşmiştir. τ^2'yi H ölçütü izlemiştir (Tablo 4.4., Şekil 5.2.).

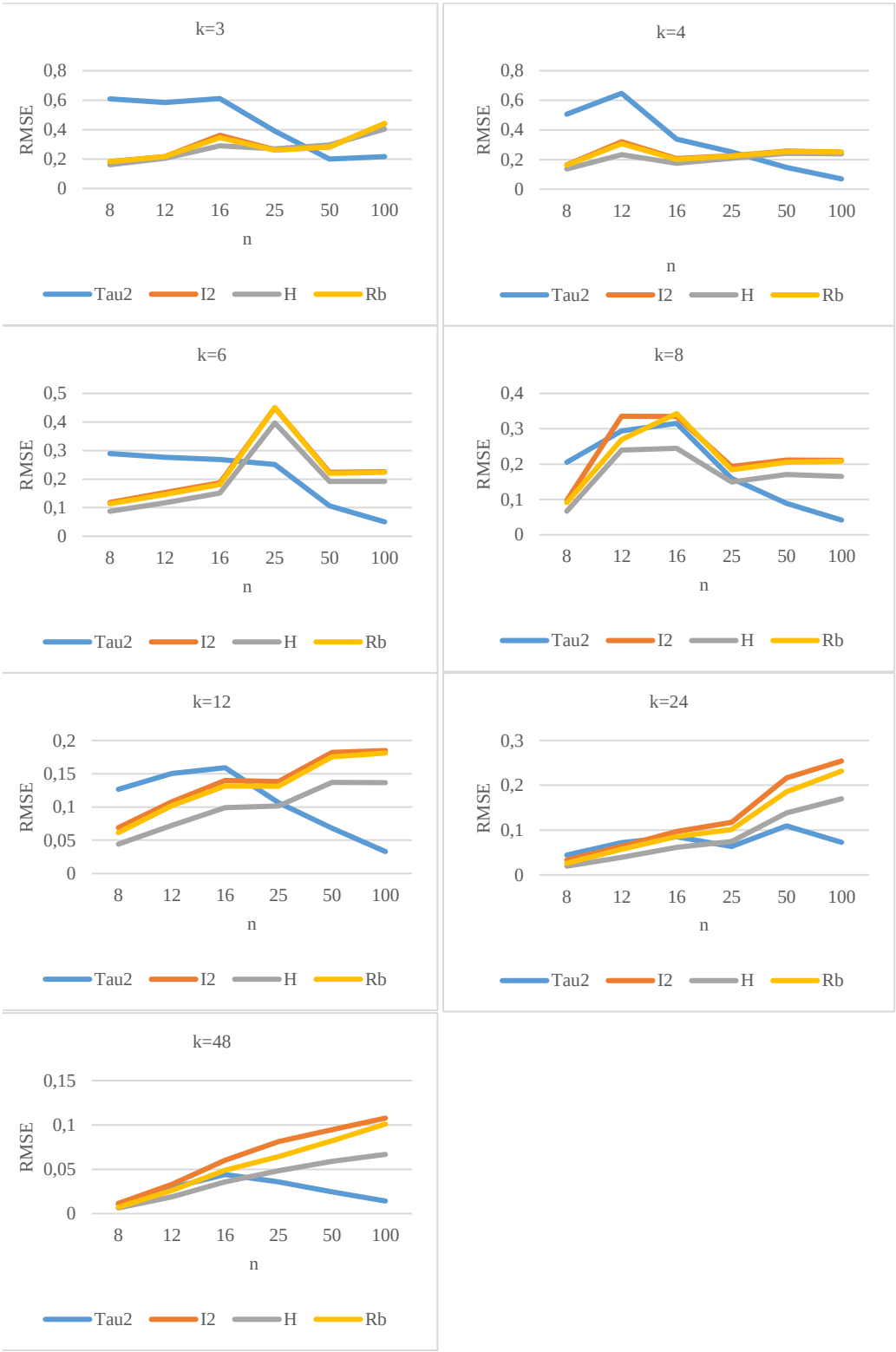
P$(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,8 için genel olarak n>25 alındığında Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata yeterli düzeyde korunabilmiştir. Genel olarak büyük örneklemlerde simülasyon senaryoları ile elde edilen meta-analizinin Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hatayı koruma düzeyleri sağlamlaşmıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. $P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,8 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları

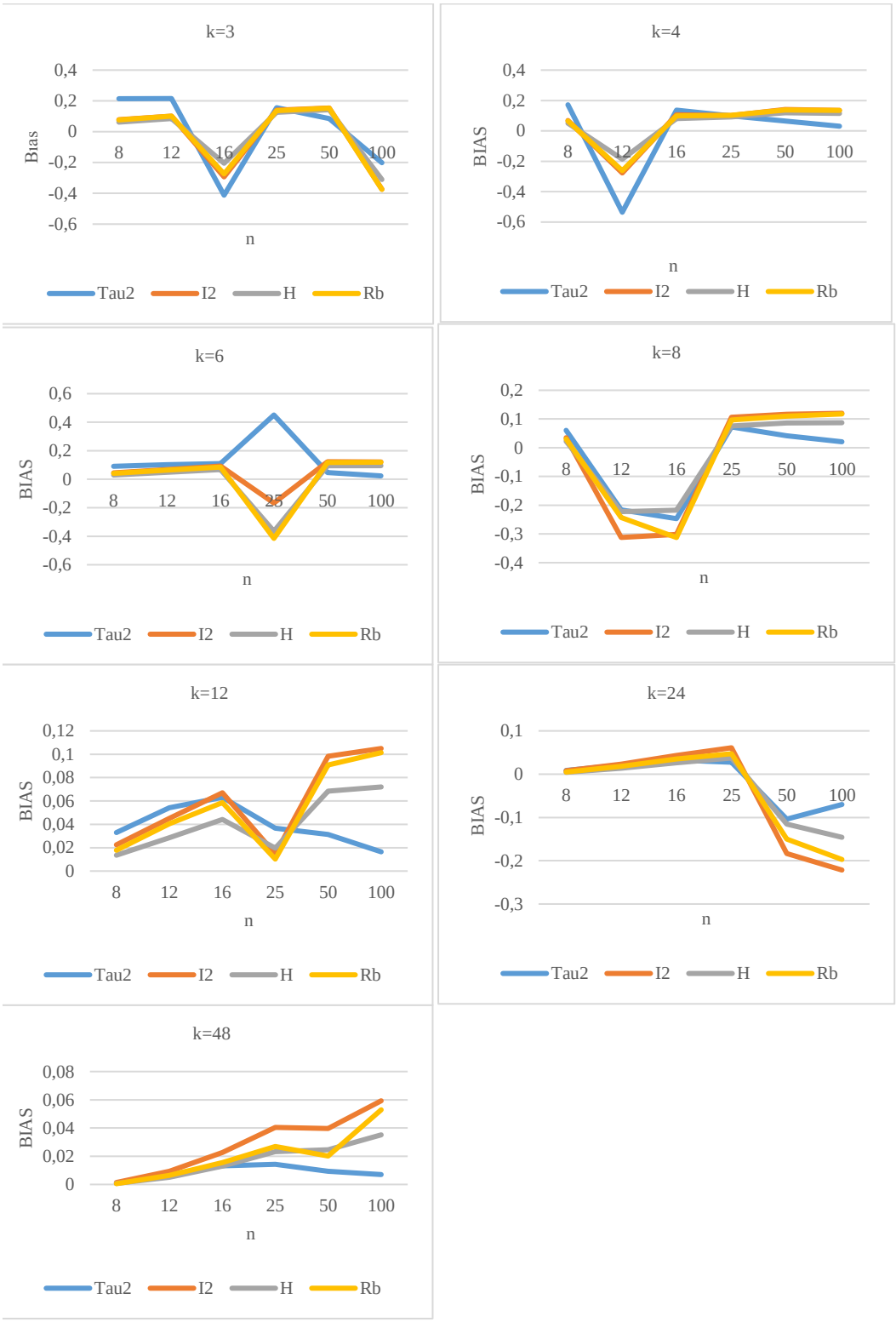
$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
0,5	0,8	4,02	3	8	0,608999	0,182853	0,161090	0,182369	0,213619	0,077400	0,061766	0,075923	0,031
				12	0,585000	0,217345	0,204923	0,216410	0,215253	0,101703	0,085666	0,100311	0,052
				16	0,610659	0,360773	0,290801	0,344827	-0,412335	-0,293784	-0,205394	-0,273860	0,064
				25	0,390540	0,263081	0,268611	0,260736	0,155396	0,140610	0,125388	0,135947	0,086
				50	0,200013	0,282324	0,296206	0,282301	0,084668	0,153739	0,142482	0,152540	0,108
				100	0,217096	0,440354	0,403395	0,441569	-0,200935	-0,373595	-0,310492	-0,374866	0,096
			4	8	0,505824	0,164524	0,136151	0,161798	0,171724	0,067476	0,051207	0,064689	0,027
				12	0,647003	0,320444	0,232392	0,306868	-0,535539	-0,277038	-0,186448	-0,261895	0,041
				16	0,337333	0,205920	0,175322	0,200976	0,136584	0,105758	0,080893	0,098367	0,041
				25	0,250892	0,225521	0,208462	0,223683	0,098564	0,100839	0,090750	0,102745	0,077
				50	0,146182	0,256480	0,242555	0,254100	0,064776	0,140765	0,119027	0,137263	0,093
				100	0,069386	0,250189	0,238807	0,249460	0,030258	0,135136	0,114186	0,134324	0,083
			6	8	0,289454	0,118260	0,087284	0,113726	0,090093	0,044571	0,030262	0,040891	0,012
				12	0,276005	0,152446	0,117079	0,146434	0,101421	0,067702	0,047693	0,063518	0,032
				16	0,268173	0,187068	0,150513	0,181424	0,109352	0,091967	0,067884	0,085607	0,057
				25	0,251355	0,449890	0,396699	0,450369	0,450369	-0,167257	-0,365145	-0,415154	0,081
				50	0,105795	0,224094	0,191616	0,219626	0,047489	0,122734	0,094815	0,117606	0,093
				100	0,050239	0,226089	0,192180	0,223661	0,023370	0,121664	0,094822	0,119033	0,095
			8	8	0,205250	0,097808	0,066811	0,091164	0,061027	0,035228	0,022649	0,029940	0,010
				12	0,293599	0,335551	0,239721	0,269847	-0,215841	-0,312151	-0,222347	-0,242721	0,030
				16	0,315375	0,335024	0,244722	0,342942	-0,246740	-0,301519	-0,217004	-0,312476	0,047
				25	0,159279	0,193492	0,149383	0,183662	0,072370	0,106357	0,075608	0,096206	0,071

Tablo 4.4. P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,8 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları (devamı)

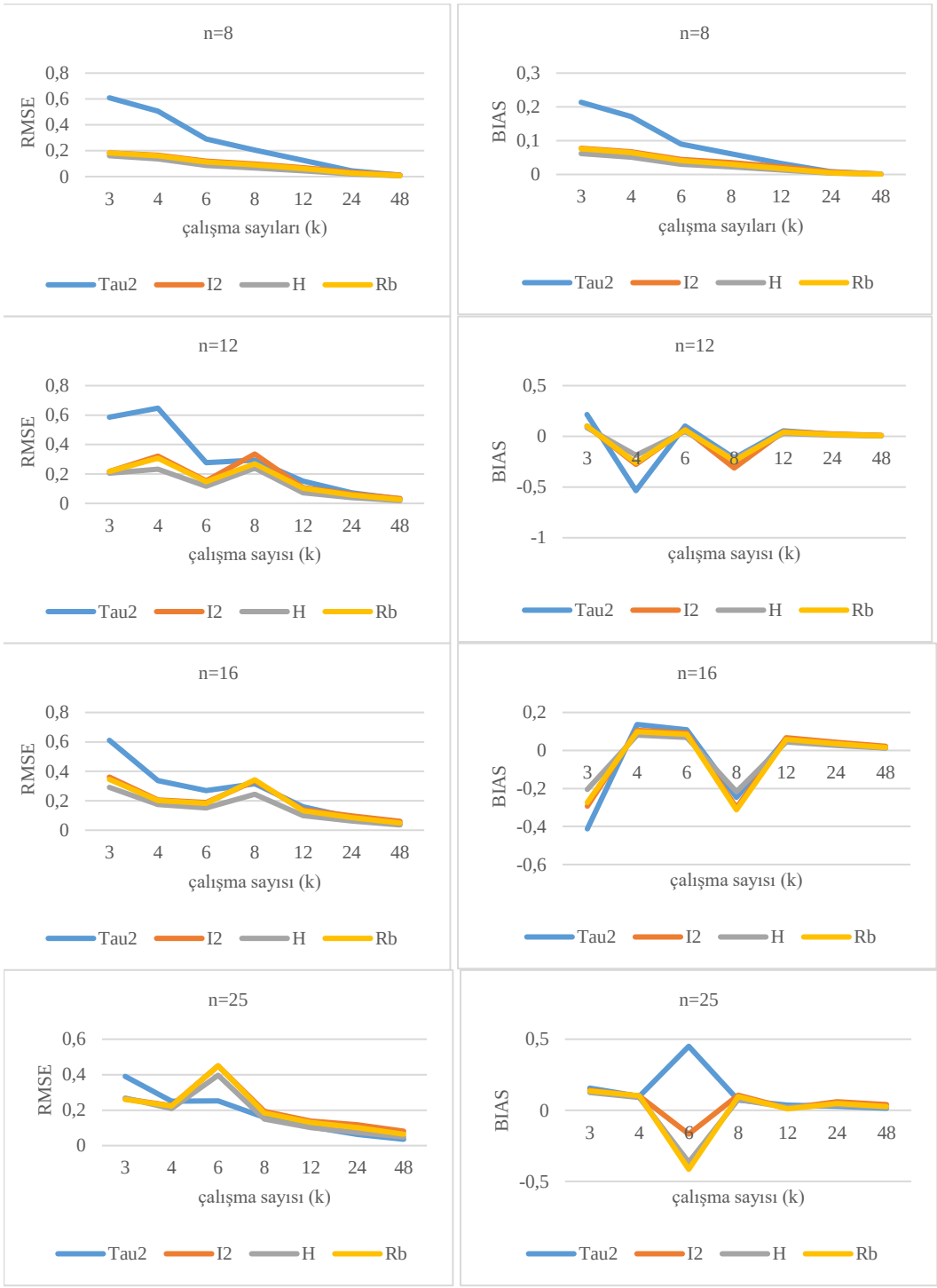
				50	0,088843	0,211332	0,170734	0,205161	0,041218	0,116363	0,086233	0,109492	0,097
				100	0,041723	0,210397	0,165488	0,208275	0,020800	0,120035	0,087100	0,117475	0,089
			12	8	0,126463	0,068905	0,044138	0,061454	0,032907	0,022474	0,013567	0,017817	0,004
				12	0,150296	0,107587	0,072373	0,102132	0,054300	0,045213	0,028601	0,040521	0,022
				16	0,159028	0,140093	0,099225	0,131457	0,063105	0,067096	0,044283	0,058655	0,049
				25	0,106524	0,138168	0,101499	0,131113	0,036689	0,014669	0,019759	0,010249	0,068
				50	0,068283	0,182168	0,136995	0,175286	0,031367	0,098337	0,068524	0,090906	0,092
				100	0,033062	0,184812	0,136608	0,181041	0,016454	0,104951	0,072008	0,101368	0,094
			24	8	0,044314	0,033442	0,019501	0,026075	0,008406	0,007777	0,004385	0,005181	0,001
				12	0,072189	0,064086	0,039218	0,056963	0,021364	0,023113	0,013477	0,018115	0,010
				16	0,085265	0,096692	0,061641	0,085562	0,032499	0,043631	0,026382	0,035264	0,038
				25	0,063277	0,117255	0,074779	0,100993	0,027572	0,061066	0,037261	0,047275	0,050
				50	0,109422	0,216258	0,138259	0,185425	-0,103800	-0,183566	-0,115131	-0,150213	0,086
				100	0,072928	0,254172	0,169785	0,231662	-0,070084	-0,221496	-0,145856	-0,197103	0,118
			48	8	0,011099	0,011494	0,006393	0,007177	0,000826	0,001390	0,000751	0,000547	<0,001
				12	0,029264	0,033022	0,018831	0,026041	0,006837	0,009351	0,005148	0,006435	0,001
				16	0,044047	0,060182	0,035843	0,048762	0,013210	0,022688	0,012989	0,015584	0,023
				25	0,035739	0,081280	0,048331	0,064155	0,014270	0,040351	0,023172	0,026963	0,042
				50	0,024593	0,094673	0,058840	0,082096	0,009374	0,039664	0,024644	0,020114	0,081
				100	0,014143	0,107622	0,066760	0,100934	0,006952	0,059267	0,035133	0,052884	0,092



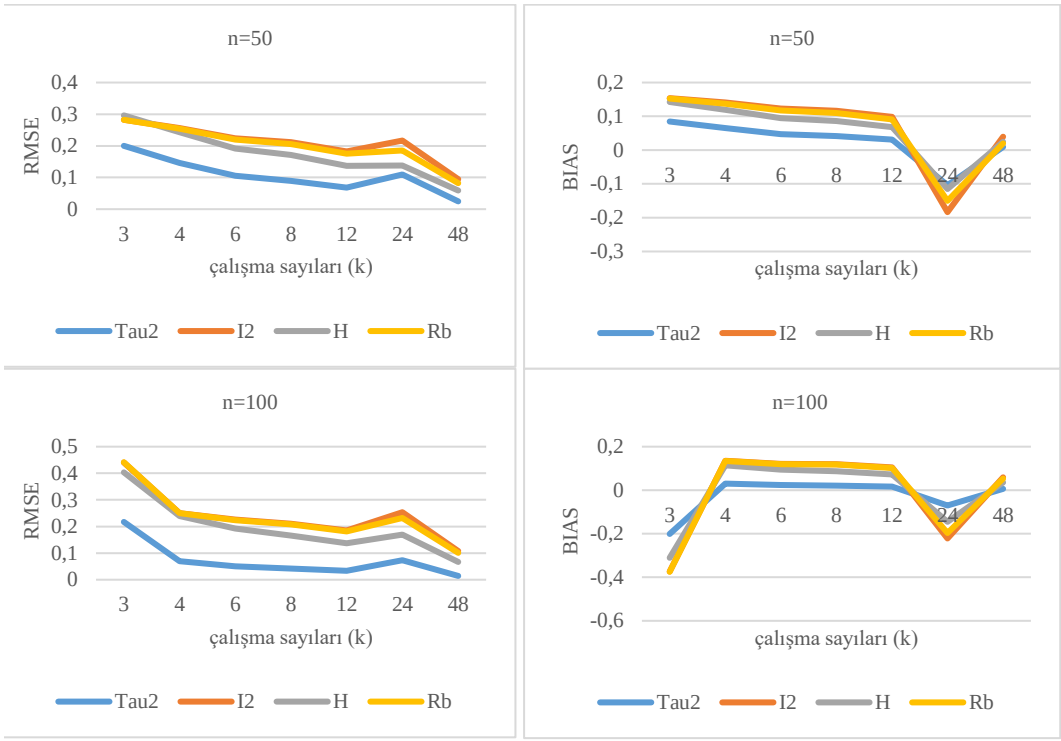
Şekil 5. $P(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,8 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri



Şekil 5.1. $P(H^-|E^+) = 0{,}5$ ve $P(H^+|E^+) = 0{,}8$ için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri



Şekil 5.2. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}8$ için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 5.2. $P(H^-|E^+)$ = 0,5 ve $P(H^+|E^+)$ = 0,8 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

$P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,9 için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde I^2 ve R_b heterojenlik ölçütleri birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. Tüm çalışma sayılarında n<25 alındığında en iyi performansı H ölçütü, n≥25 alındığında τ^2 göstermiştir. τ^2 örneklem büyüklüğü arttıkça anakütle parametresine yaklaşmıştır. k=48 ve n>50 iken en iyi performansı H ölçütü göstermiştir. Heterojenlik ölçütleri k=3, 4, 6, 8, 12 ve 24 iken anakütle değerinin üzerinde, k=48 iken anakütle değerinin altında tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.5., Şekil 5.3., Şekil 5.4.).

$P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,9 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler çalışma sayısı arttıkça birbirlerine ve anakütle değerine yakın değerler üretmişlerdir. n=50 alındığında çalışma sayısı arttıkça anakütle parametresinin üzerinde tahmin üreterek en iyi performansı τ^2 göstermiş, H ölçütü onu takip etmiş; fakat I^2 ve R_b ölçütlerine yakın değerler üretmişlerdir. n=100 alındığında anakütle değerinin altında tahminler üretilmiş, k≥24 alındığında en iyi performansı H ölçütü, k<24 iken τ^2

göstermiştir. Heterojenlik ölçütlerinin tahminleri n=100 iken anakütle parametresinin altında, diğer n sayılarında üzerinde tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.5., Şekil 5.5.).

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,9 için genel olarak k≤6 ve n=100 alındığında simülasyon senaryoları ile elde edilen meta-analizi Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hatasını yeterli düzeyde koruyabilmiştir. Oluşturulan diğer senaryolarda Cochran'ın Q istatistiğinin Tip-I hatası korunamamıştır (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. $P(H^-|E^+)$=0,5 ve $P(H^+|E^+)$=0,9 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları

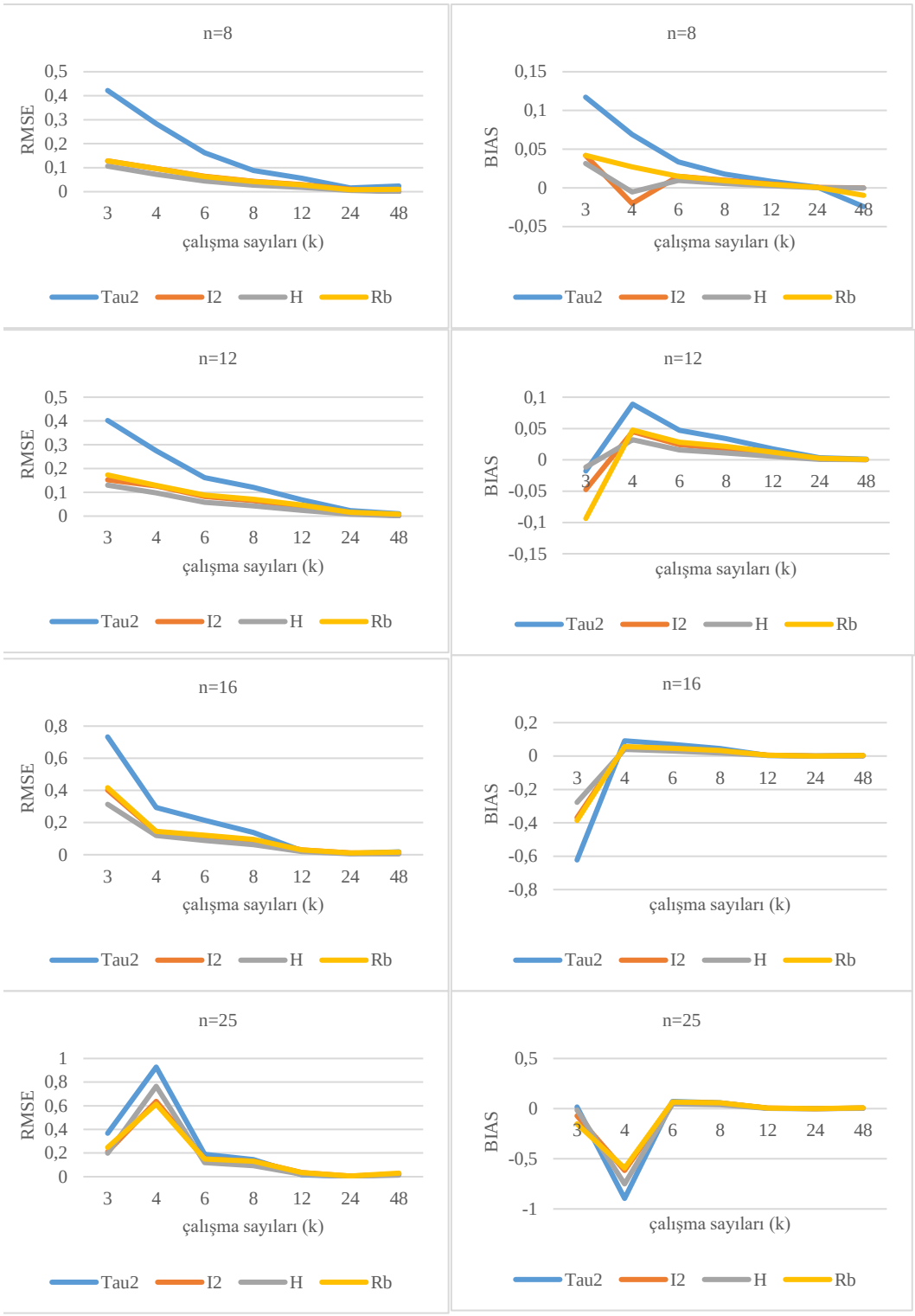
$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
0,5	0,9	9,01	3	8	0,421855	0,128241	0,106466	0,128327	0,117159	0,041779	0,031557	0,041977	0,013
				12	0,402174	0,152218	0,129950	0,173050	-0,017864	-0,047594	-0,011695	-0,093691	0,023
				16	0,732999	0,401522	0,313631	0,417253	-0,622440	-0,369017	-0,277447	-0,385926	0,029
				25	0,368238	0,209483	0,198506	0,248345	0,015952	-0,072639	-0,012331	-0,152955	0,051
				50	0,249153	0,476741	0,449021	0,491401	-0,090521	-0,423009	-0,390113	-0,439964	0,075
				100	0,162208	0,275513	0,292794	0,275088	0,062474	0,146565	0,136211	0,144906	0,097
			4	8	0,283452	0,096586	0,072143	0,096772	0,068883	-0,020213	-0,005309	0,027216	0,005
				12	0,274517	0,126196	0,097943	0,129034	0,088923	0,044940	0,032062	0,047559	0,012
				16	0,293068	0,142195	0,119074	0,144776	0,091150	0,053171	0,039693	0,056483	0,015
				25	0,927570	0,637602	0,764708	0,613965	-0,895473	-0,616939	-0,750887	-0,592747	0,040
				50	0,163116	0,279676	0,213188	0,277799	0,005939	-0,203637	-0,120682	-0,206379	0,064
				100	0,107587	0,246773	0,235074	0,242706	0,044886	0,130040	0,110384	0,126232	0,089
			6	8	0,162816	0,064673	0,044715	0,063509	0,033504	0,014910	0,009689	0,014827	0,003
				12	0,162124	0,082841	0,057553	0,088638	0,047093	0,024170	0,015766	0,028252	0,004
				16	0,213844	0,117385	0,088445	0,121780	0,069711	0,042743	0,029395	0,047055	0,016
				25	0,189650	0,150526	0,118272	0,150372	0,071484	0,064343	0,045935	0,065506	0,031
				50	0,117710	0,189415	0,148539	0,177720	0,050033	0,098644	0,071162	0,088056	0,050
				100	0,069225	0,214704	0,178006	0,206345	0,030760	0,113852	0,086746	0,105711	0,084
			8	8	0,088030	0,043811	0,026835	0,042769	0,017964	0,009793	0,005796	0,009155	<0,001
				12	0,121328	0,065520	0,042967	0,071017	0,033914	0,017604	0,010966	0,021710	0,003
				16	0,138113	0,090706	0,062772	0,095338	0,044329	0,029413	0,019099	0,033694	0,010
				25	0,144832	0,130592	0,093974	0,131498	0,056842	0,056520	0,037717	0,058577	0,022

Tablo 4.5. P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$=0,9 için heterojenlik ölçütlerinin simülasyon sonuçları (devamı)

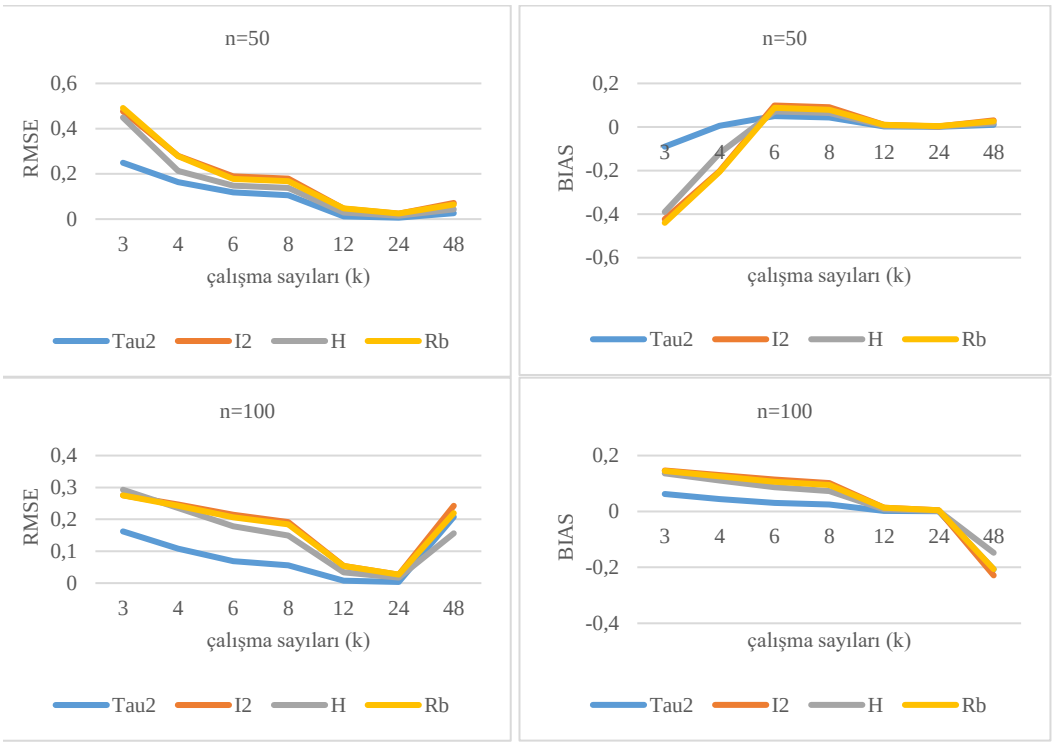
				50	0,104947	0,178485	0,138064	0,167077	0,043612	0,090601	0,064450	0,079405	0,069
				100	0,055524	0,191718	0,149062	0,183915	0,025095	0,101953	0,073181	0,094636	0,067
			12	8	0,056301	0,029133	0,017607	0,028282	0,008598	0,004815	0,002799	0,004563	<0,001
				12	0,068070	0,040199	0,024042	0,045913	0,017309	0,009300	0,005388	0,012333	<0,001
				16	0,023992	0,029869	0,018705	0,030075	0,003210	0,004308	0,002582	0,004303	<0,001
				25	0,016916	0,033745	0,020684	0,034313	0,002887	0,005980	0,003524	0,006233	0,001
				50	0,012528	0,046057	0,029569	0,046666	0,002544	0,010064	0,006076	0,010375	0,002
				100	0,007101	0,053400	0,033732	0,054073	0,001646	0,013098	0,007931	0,013294	0,001
			24	8	0,015611	0,009347	0,005482	0,008250	0,000888	0,000677	0,000378	0,000496	<0,001
				12	0,022756	0,014489	0,008430	0,016148	0,003425	0,001596	0,000891	0,002651	<0,001
				16	0,007910	0,010277	0,006019	0,010960	0,000510	0,000702	0,000398	0,000738	<0,001
				25	0,002352	0,005055	0,002719	0,005861	0,000208	0,000374	0,000197	0,000521	<0,001
				50	0,006364	0,023870	0,014954	0,024747	0,000793	0,003006	0,001777	0,003351	0,003
				100	0,003674	0,026276	0,017175	0,026623	0,000466	0,003750	0,002220	0,003883	0,002
			48	8	0,024301	0,000000	0,000000	0,009673	-0,02428	0,000000	0,000000	-0,00966	<0,001
				12	0,010051	0,002411	0,001245	0,008049	0,000953	0,000147	0,000076	0,000772	<0,001
				16	0,017784	0,009442	0,005198	0,016818	0,003006	0,000960	0,000517	0,002965	<0,001
				25	0,022845	0,023625	0,013284	0,030710	0,006011	0,005094	0,002785	0,008358	0,001
				50	0,026378	0,071531	0,042720	0,064015	0,010129	0,031059	0,017861	0,026124	0,031
				100	0,207597	0,242174	0,155727	0,218983	-0,207044	-0,228650	-0,147754	-0,206330	0,062

Şekil 5.3. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}9$ için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri

Şekil 5.4. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}9$ için çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri



Şekil 5.5. $P(H^{-}|E^{+}) = 0{,}5$ ve $P(H^{+}|E^{+}) = 0{,}9$ için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 5.5. P$(H^{-}|E^{+})$ = 0,5 ve $P(H^{+}|E^{+})$ = 0,9 için örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

4.2. Heterojen Çalışmaların Simülasyon Sonuçları

Meta analizine alınan çalışmaların heterojen olduğu senaryolar için Mantel Haenzel yöntemi ile yapılan simülasyon çalışmasının bulguları Tablo 4.6., Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.'de gösterilmiştir. Çalışma sayıları sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre çizilen ve örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre çizilen grafikler Şekil 5.6. - Şekil 5.14.'te gösterilmiştir. Simülasyonlar hasta grubunun etkene maruz kalma olasılıklarına göre farklı örneklem büyüklükleri, farklı çalışma sayıları ile ayrı ayrı yapılarak, çalışmaların OR değerleri ve Cochran'ın Q istatistiği güç değerleri ile heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri beraber sunulmuştur.

P$(H^{-}|E^{+})$=0,5 ve P$(H^{+}|E^{+})$=0,6; 0,7; 0,8; 0,9 olasılıklar ile çalışmalar yüksek heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde k=3 ve 4

alındığında tüm örneklem büyüklükleri için R_b parametreyi en iyi tahmin eden ölçüt olmuştur. k≤24 I^2 ve R_b ölçütleri birbirlerine ve parametreye çok yakın tahminler üretmişlerdir. k=48 iken örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2 göstermiştir. Heterojenliğin yüksek olduğu çalışmalarda k sabit tutulduğunda örneklem büyüklüğü artarken en kötü performansı H ölçütü göstermiştir. Heterojenlik ölçütleri k=3'te anakütle parametresinin altında, diğer çalışma sayılarında üzerinde tahminler yapmışlardır. k=12 ve 24 alındığında τ^2 anakütle değerinin altında diğer ölçütler üzerinde tahmin üretmişlerdir (Tablo 4.6., Şekil 5.6., Şekil 5.7.).

P$(H^-|E^+)$=0,5 ve P$(H^+|E^+)$=0,6; 0,7; 0,8; 0,9 olasılıklar ile çalışmalar yüksek heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde n<50 iken tüm çalışma sayılarında H, I^2 ve R_b birbirlerine ve anakütle parametresine yakın tahminler üretmişlerdir. n=50 alındığında çalışma sayısı arttıkça anakütle parametresinin üzerinde tahmin üreterek en iyi performansı τ^2 göstermiş, I^2 ve R_b ölçütleri onu takip etmişlerdir. n=100 alındığında anakütle değerinin üzerinde tahminler üretilmiş, en iyi performansı τ^2 ölçütü gösterse de, I^2 ve R_b'ye çok yakın tahminler üretmiştir. Heterojenlik ölçütleri n=16 iken anakütle değerinin altında, diğer n sayılarında parametrenin üzerinde tahminler üretmişlerdir (Tablo 4.6., Şekil 5.8.).

Çalışmaların yüksek heterojenliğe sahip olduğu simülasyon senaryosunda örneklem büyüklüğü n>50 alındığında çalışmanın Cochran'ın Q istatistiğinin gücü yeterli seviyeye gelmiştir (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Çalışmaların yüksek heterojenliğe sahip olduğu durum için elde edilen simülasyon sonuçları

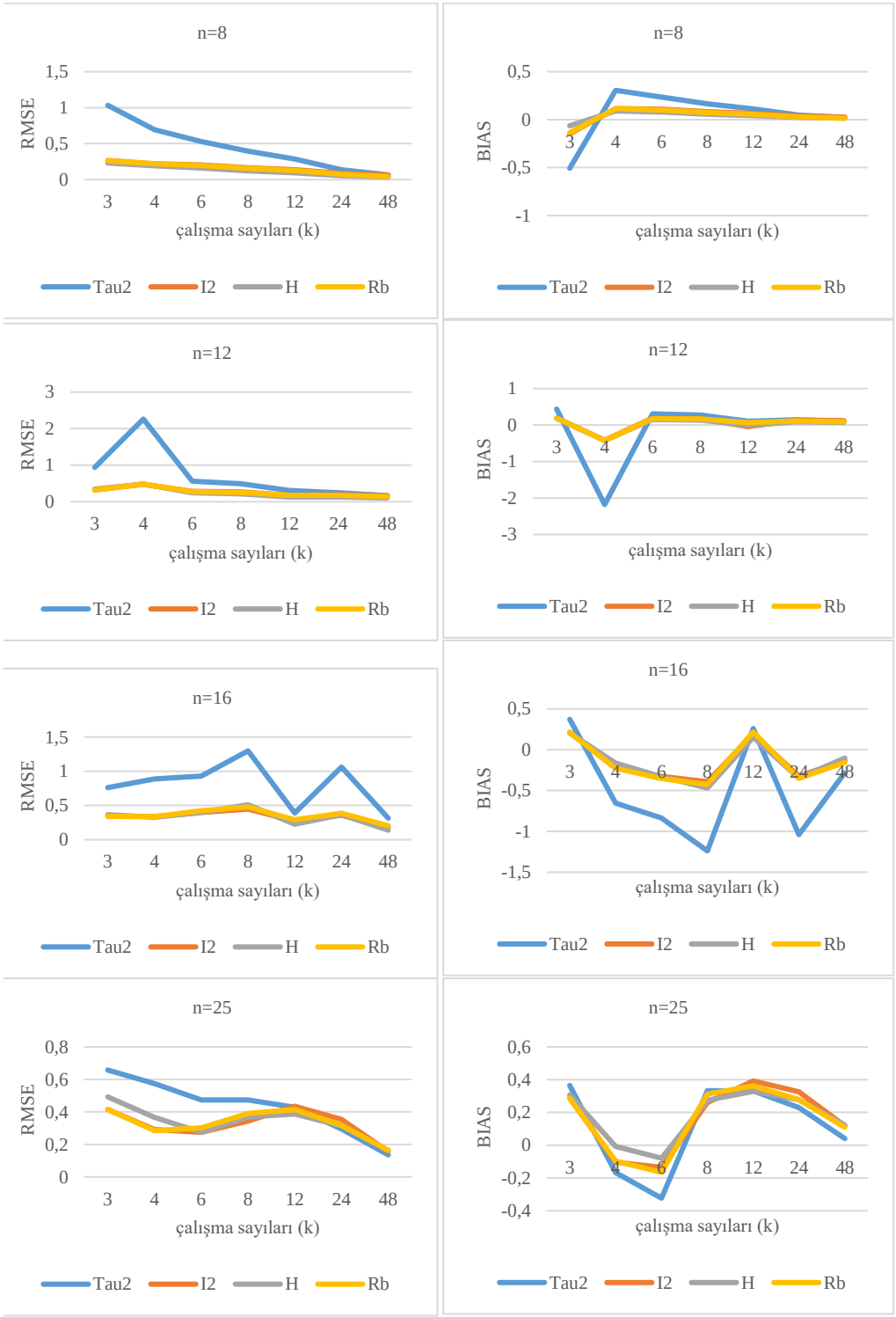
$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Güç
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
			3	8	1,032277	0,265402	0,230044	0,260564	-0,506741	-0,146850	-0,06346	-0,13565	0,084
				12	0,938602	0,319365	0,343557	0,318272	0,438695	0,191490	0,182200	0,188884	0,133
				16	0,759664	0,340707	0,365009	0,340708	0,372295	0,213567	0,204901	0,209574	0,156
				25	0,657448	0,414488	0,492502	0,415499	0,364319	0,288703	0,306853	0,286702	0,265
				50	0,421700	0,504304	0,653271	0,506177	0,267083	0,397153	0,461938	0,397252	0,412
				100	0,635015	0,374960	0,833995	0,377458	-0,585648	-0,243431	-0,57492	-0,24517	0,665
			4	8	0,694289	0,221223	0,191271	0,220639	0,305687	0,114930	0,090509	0,114772	0,055
				12	2,262017	0,476928	0,483685	0,482228	-2,179680	-0,415949	-0,42409	-0,42290	0,135
				16	0,887892	0,337463	0,326745	0,336446	-0,652121	-0,224401	-0,16440	-0,22609	0,221
				25	0,574011	0,291438	0,365692	0,285222	-0,167545	-0,103309	-0,00821	-0,09756	0,439
				50	0,632987	0,630152	0,898537	0,621218	0,5115860	0,591525	0,782597	0,583388	0,764
				100	0,306413	0,232402	0,953220	0,217750	0,174519	0,200450	0,816388	0,184025	0,964
0,50	0,60	1,50	6	8	0,527364	0,202695	0,160999	0,194883	0,234504	0,108376	0,079628	0,099402	0,069
0,50	0,70	2,34		12	0,557934	0,285869	0,244247	0,275743	0,303370	0,191177	0,150140	0,176180	0,156
0,50	0,80	4,00		16	0,930901	0,396993	0,397144	0,422814	-0,837562	-0,325403	-0,33110	-0,35398	0,243
0,50	0,90	9,04		25	0,472691	0,274770	0,274766	0,301325	-0,323155	-0,134784	-0,07918	-0,16526	0,373
				50	0,397011	0,194569	0,342582	0,219495	-0,264839	-0,020146	0,069428	-0,02463	0,795
				100	0,238761	0,161083	0,618228	0,173449	0,109741	0,129317	0,507353	0,140170	0,987
			8	8	0,395653	0,165106	0,122342	0,157913	0,163789	0,082917	0,057104	0,074971	0,051
				12	0,493841	0,264918	0,216733	0,256208	0,274033	0,174363	0,131997	0,162761	0,176
				16	1,298127	0,447264	0,510323	0,477863	-1,238983	-0,391824	-0,46820	-0,42533	0,269

Tablo 4.6. Çalışmaların yüksek heterojenliğe sahip olduğu durum için elde edilen simülasyon sonuçları (devamı)

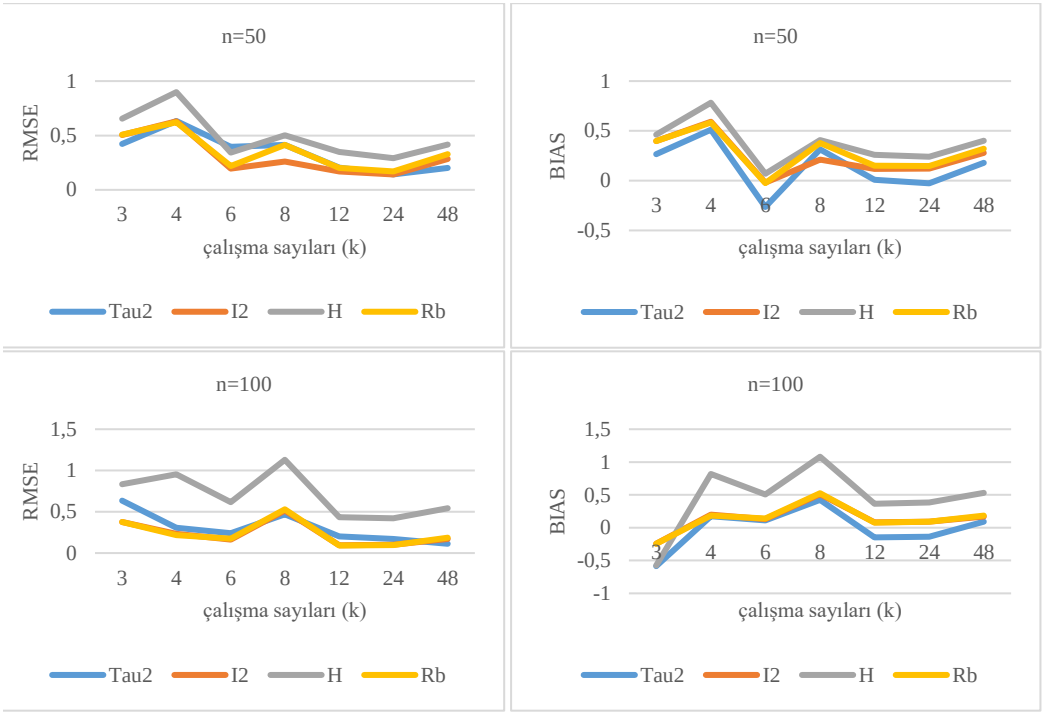
				25	0,473984	0,343253	0,369536	0,390467	0,333062	0,261311	0,273744	0,312143	0,534
				50	0,412348	0,259393	0,501406	0,412496	0,312988	0,210686	0,405764	0,377354	0,912
				100	0,469315	0,514912	1,12958	0,529997	0,423954	0,510293	1,081065	0,525313	0,999
			12	8	0,286260	0,135347	0,095096	0,125833	0,113184	0,065476	0,042664	0,056854	0,043
				12	0,308708	0,172867	0,131330	0,178557	0,105468	-0,039858	-0,00683	0,068377	0,140
				16	0,390186	0,270024	0,224141	0,290810	0,260998	0,190713	0,152486	0,217853	0,314
				25	0,427992	0,434729	0,386574	0,414419	0,331573	0,392025	0,328408	0,362054	0,623
				50	0,204599	0,169022	0,349384	0,199896	0,009776	0,119265	0,259794	0,149035	0,966
				100	0,201599	0,094142	0,435810	0,090973	-0,145847	0,080508	0,364590	0,076238	1,000
			24	8	0,136747	0,087848	0,054875	0,074639	0,047927	0,038032	0,022709	0,027908	0,031
				12	0,243613	0,192618	0,130842	0,174128	0,145022	0,134365	0,086612	0,113528	0,179
				16	1,061986	0,357941	0,367316	0,384278	-1,040717	-0,322763	-0,34525	-0,34968	0,431
				25	0,295348	0,353408	0,313261	0,317443	0,230153	0,326046	0,277414	0,277456	0,817
				50	0,142250	0,141424	0,291037	0,169453	-0,025764	0,119843	0,241357	0,147388	0,998
				100	0,168769	0,100289	0,420871	0,096041	-0,135262	0,094144	0,384232	0,089278	1,000
			48	8	0,065192	0,062837	0,036441	0,041486	0,021215	0,027292	0,015389	0,014048	0,016
				12	0,166612	0,165361	0,104314	0,138492	0,104339	0,123535	0,074996	0,092252	0,220
				16	0,314502	0,182884	0,138501	0,204024	-0,280019	-0,133828	-0,10236	-0,15735	0,578
				25	0,135828	0,156568	0,162694	0,164264	0,040767	0,118205	0,123022	0,109326	0,950
				50	0,200978	0,282784	0,415092	0,327418	0,179272	0,277547	0,399581	0,321599	1,000
				100	0,112344	0,171324	0,542107	0,187691	0,090997	0,169503	0,529385	0,185966	1,000

Şekil 5.6. Çalışmalar yüksek heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri

Şekil 5.7. Çalışmalar yüksek heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri



Şekil 5.8. Çalışmalar yüksek heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü (n) sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına (k) göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 5.8. Çalışmalar yüksek heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü (n) sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına (k) göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

P($H^{-}|E^{+}$)=0,5 ve P($H^{+}|E^{+}$)=0,6; 0,7; 0,8; 0,8 olasılıklar ile çalışmalar orta heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde I^2 ve R_b ölçütleri birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. k≤4 iken örneklem büyüklüğü arttıkça en iyi performansı Rb ölçütü, k>48 iken örneklem büyüklüğü arttıkça en iyi performansı τ^2 göstermiştir. Orta heterojen olan anakütle de H ölçütü çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre en kötü performansı gösteren ölçüt olmuştur. Heterojenlik ölçütleri k≤4'te anakütle parametresinin altında, k=8 ve 24'te sadece τ^2 altında, diğer ölçütler anakütle parametresinin üzerinde tahminler yapmışlardır (Tablo 4.7., Şekil 5.9., Şekil 5.10.).

Çalışmalar orta heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler n<50 iken çalışma sayısı arttıkça birbirlerine ve anakütle değerine yakın değerler üretmişlerdir. n≥50 alındığında çalışma sayısı arttıkça

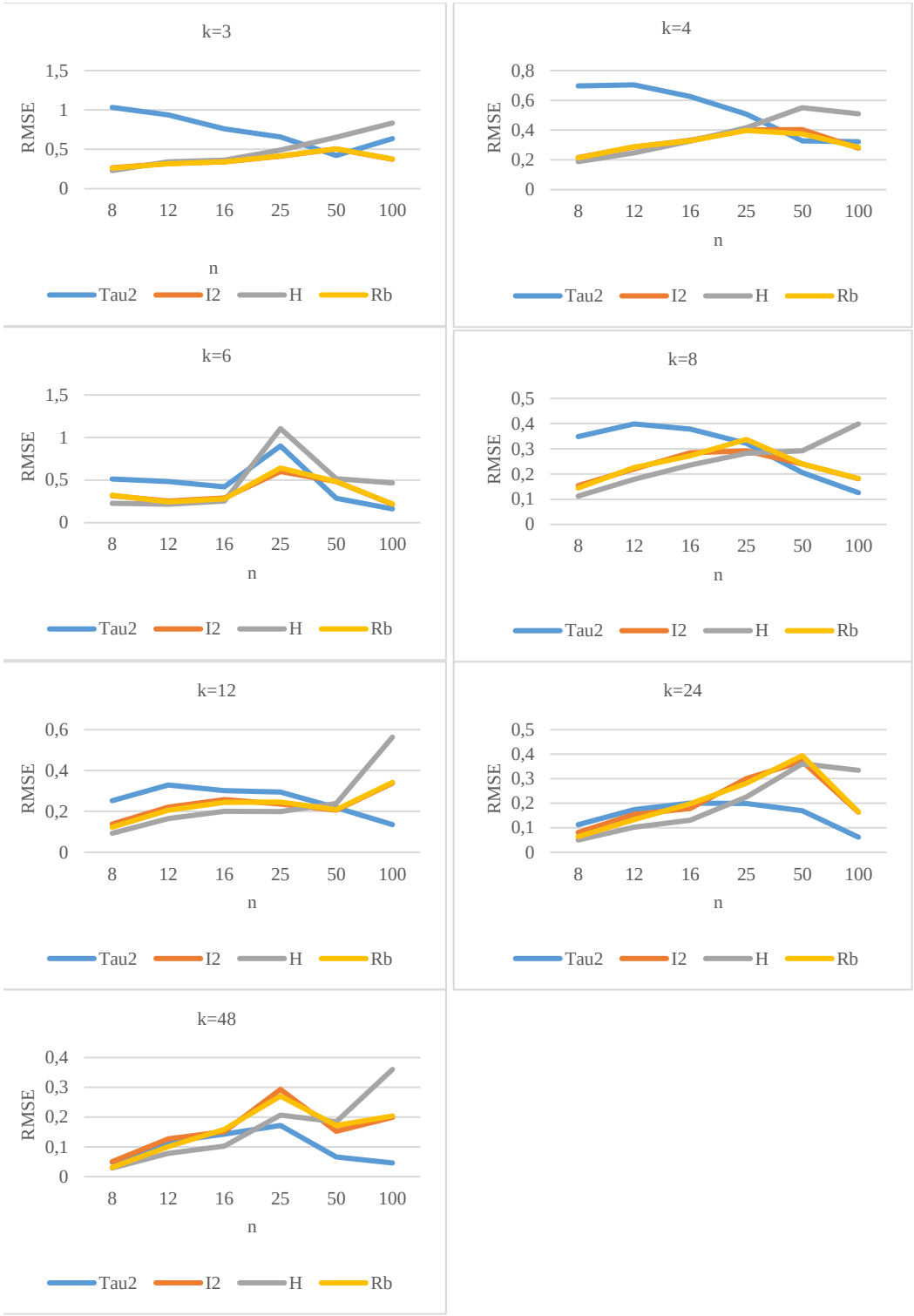
anakütle değerinin üzerinde tahmin üreterek en iyi performansı τ^2 göstermiş, n=50 alındığında H, I^2 ve $R_b$ölçütleri birbirlerine çok yakın tahminler üretmişlerdir. n=100 alındığında anakütle değerinin üzerinde tahminler üretilmiş, en iyi performansı τ^2 ölçütü gösterirken, I^2 ve R_b ölçütleri onu takip etmişlerdir. Heterojenlik ölçütleri çalışmalar orta heterojenliğe sahip olduğunda anakütle değerinin üzerinde tahminler üretmişlerdir. Simülasyon senaryolarında örneklem büyüklüğü n>25 ve çalışma sayısı k>6 alındığında çalışmanın Cochran'ın Q istatistiğinin gücünün yeterli seviyeye geldiği görülmüştür (Tablo 4.7., Şekil 5.11.).

Tablo 4.7. Çalışmaların orta heterojenliğe sahip olduğu durum için elde edilen simülasyon sonuçları

$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Güç
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
			3	8	1,032277	0,265402	0,230044	0,260564	-0,506741	-0,146850	-0,06346	-0,13565	0,084
				12	0,938602	0,319365	0,343557	0,318272	0,438695	0,191490	0,182200	0,188884	0,133
				16	0,759664	0,340707	0,365009	0,340708	0,372295	0,213567	0,204901	0,209574	0,156
				25	0,657448	0,414488	0,492502	0,415499	0,364319	0,288703	0,306853	0,286702	0,265
				50	0,421700	0,504304	0,653271	0,506177	0,267083	0,397153	0,461938	0,397252	0,412
				100	0,635015	0,374960	0,833995	0,377458	-0,585648	-0,243431	-0,57492	-0,24517	0,665
			4	8	0,696992	0,215518	0,188256	0,213102	0,283911	0,110494	0,086901	0,105982	0,056
				12	0,703991	0,287263	0,247652	0,288442	-0,323748	-0,168567	-0,08236	-0,17112	0,140
				16	0,625722	0,332066	0,326173	0,327463	0,333156	0,217162	0,193901	0,209886	0,188
				25	0,508061	0,400466	0,415403	0,397648	0,308326	0,296261	0,279797	0,290411	0,273
				50	0,328244	0,403439	0,550563	0,375262	0,173174	0,285452	0,372436	0,243503	0,445
				100	0,321867	0,279710	0,509397	0,283817	-0,266895	-0,124424	-0,10806	-0,13384	0,728
			6	8	0,512926	0,314902	0,227510	0,323621	-0,303255	-0,270727	-0,18867	-0,28363	0,050
0,50	0,60	1,50		12	0,482001	0,255343	0,217067	0,245711	0,239048	0,157543	0,121993	0,145158	0,113
0,50	0,70	2,34		16	0,419992	0,290932	0,254433	0,280763	0,225682	0,195913	0,155729	0,180173	0,157
0,50	0,80	4,00		25	0,901046	0,600658	1,104866	0,641991	-0,856099	-0,549508	-1,07649	-0,59330	0,283
0,50	0,80			50	0,286488	0,483158	0,515918	0,482841	0,206501	0,415794	0,405384	0,412673	0,516
				100	0,162364	0,216078	0,467508	0,220504	0,095478	0,082826	0,274927	0,085920	0,817
			8	8	0,348520	0,153977	0,112400	0,144556	0,139353	0,076760	0,051739	0,067377	0,032
				12	0,398717	0,219878	0,179323	0,225503	0,205554	0,120503	0,093916	0,133965	0,114
				16	0,378433	0,284247	0,235802	0,272521	0,216126	0,193583	0,149231	0,176813	0,199

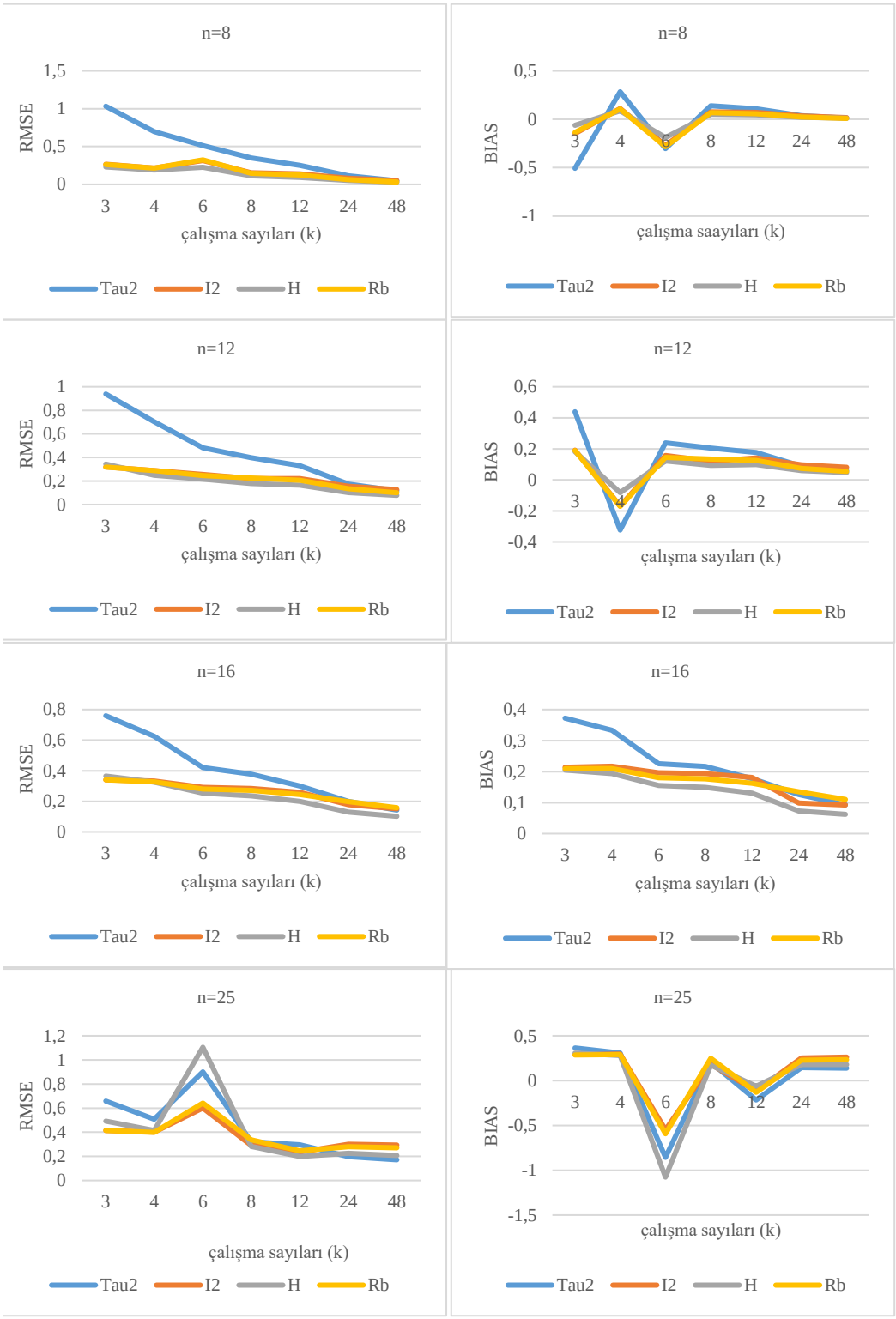
Tablo 4.7. Çalışmaların orta heterojenliğe sahip olduğu durum için elde edilen simülasyon sonuçları (devamı)

				25	0,321809	0,291796	0,281730	0,337425	0,204329	0,182802	0,172968	0,248322	0,305
				50	0,205247	0,240523	0,292416	0,239769	-0,105840	-0,046794	0,029325	-0,02862	0,568
				100	0,125814	0,181335	0,398798	0,182607	-0,043845	0,047778	0,201575	0,049053	0,878
			12	8	0,252865	0,138387	0,092985	0,122815	0,107431	0,071407	0,045620	0,057290	0,037
				12	0,329361	0,220503	0,164813	0,205728	0,175967	0,140813	0,098592	0,124686	0,147
				16	0,301181	0,258342	0,200101	0,244618	0,177646	0,180892	0,130657	0,162733	0,214
				25	0,295154	0,235741	0,199204	0,246328	-0,214898	-0,114468	-0,06291	-0,13094	0,358
				50	0,217923	0,205732	0,238295	0,208961	-0,169076	-0,046961	0,002374	-0,05013	0,688
				100	0,135541	0,338200	0,563537	0,342121	0,101824	0,309421	0,496025	0,313539	0,948
			24	8	0,112158	0,080878	0,050001	0,063665	0,036205	0,034438	0,020311	0,022111	0,018
				12	0,174252	0,154838	0,102334	0,133330	0,087210	0,096519	0,060436	0,073830	0,103
				16	0,200660	0,178154	0,130323	0,197400	0,126261	0,099115	0,073371	0,134956	0,240
				25	0,198628	0,300576	0,225245	0,281312	0,145325	0,252194	0,178717	0,226697	0,462
				50	0,169783	0,370649	0,361091	0,394210	0,142352	0,341985	0,320218	0,365661	0,876
				100	0,061552	0,163503	0,334156	0,164689	-0,009900	0,139502	0,278971	0,140691	0,996
			48	8	0,048071	0,050202	0,028889	0,031050	0,012390	0,018337	0,010272	0,008286	0,011
				12	0,116362	0,126975	0,078335	0,100468	0,058753	0,080874	0,048047	0,054348	0,127
				16	0,142786	0,151304	0,102419	0,158562	0,093039	0,092406	0,062398	0,110308	0,301
				25	0,171898	0,292980	0,206790	0,270385	0,138815	0,262961	0,178436	0,233564	0,675
				50	0,065593	0,151802	0,184146	0,172058	-0,010531	0,115984	0,140997	0,139460	0,973
				100	0,045852	0,199406	0,359904	0,203604	0,019860	0,191580	0,337157	0,195849	1,000

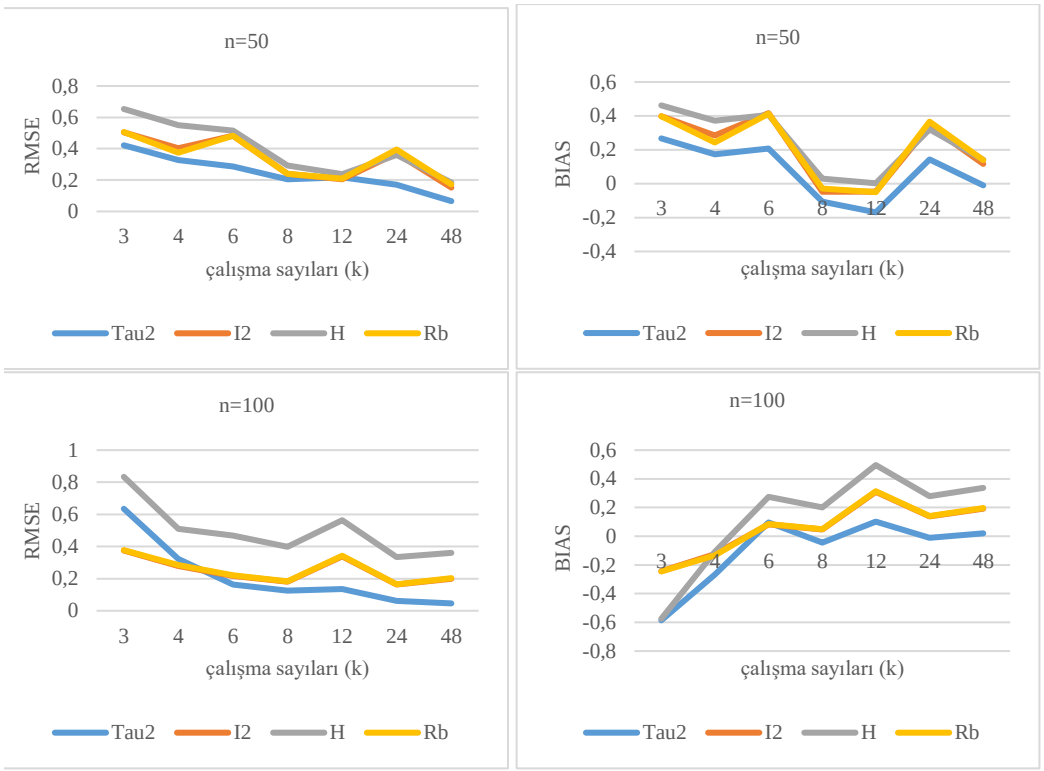


Şekil 5.9. Çalışmalar orta heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri

Şekil 5.10. Çalışmalar orta heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri



Şekil 5.11. Çalışmalar orta heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü (n) sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına (k) göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 5.11. Çalışmalar orta heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü (n) sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına (k) göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

P($H^-|E^+$)=0,5 ve P($H^+|E^+$)=0,6; 0,7; 0,7; 0,7 olasılıklar ile çalışmalar düşük heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde k=3, 4 ve 8 alındığında H, Rb ve I^2 ölçütleri birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. k=6, 12, 24 ve 48'de H ölçütü I^2 ve R_b'ye göre daha iyi performans gösterirken, en iyi performansı τ^2 ölçütü göstermiştir. k=3, 4, 6 ve 8' de bütün ölçütler anakütle değerinin altında tahmin üretmiş, k=12 ve 48 iken anakütle değerinin üzerinde, k=24 iken H ölçütü anakütle değerinin üzerinde diğerleri altında tahmin üretmişlerdir (Tablo 4.8., Şekil 5.12., Şekil 5.13.).

Çalışmalar düşük heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayılarına göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelendiğinde tüm ölçütler n≤25 iken çalışma sayısı arttıkça birbirlerine ve anakütle değerine yakın değerler üretmişlerdir. n≥50 alındığında çalışma sayısı arttıkça anakütle değerinin üzerinde tahmin üreterek en iyi performansı τ^2 göstermiştir. Heterojenlik ölçütleri anakütle değerinin üzerinde tahminler

üretmişlerdir. Çalışmaların düşük heterojenliğe sahip olduğu simülasyon senaryolarında çalışmanın Cochran'ın Q istatistiğinin gücü yeterli seviyeye gelmemiştir (Tablo 4.8., Şekil 5.14.).

Tablo 4.8. Çalışmaların düşük heterojenliğe sahip olduğu durum için elde edilen simülasyon sonuçları

$P(H^-\|E^+)$	$P(H^+\|E^+)$	OR	k	$n_H = n_K$	RMSE				BIAS				Cochran'ın Q istatistiği Güç
					τ^2	I^2	H	R_b	τ^2	I^2	H	R_b	
			3	8	0,873188	0,221056	0,227267	0,222145	0,082330	0,016957	0,054240	0,017644	0,086
				12	1,449337	0,457537	0,435130	0,466207	-1,271688	-0,392571	-0,35123	-0,40213	0,097
				16	0,570597	0,293573	0,304346	0,29288	0,253591	0,166499	0,153553	0,163197	0,112
				25	0,415167	0,327105	0,363156	0,326987	0,196092	0,193428	0,190492	0,192232	0,151
				50	0,222376	0,314645	0,386365	0,353352	0,110645	0,151118	0,186678	0,220195	0,180
				100	0,274428	0,477947	0,585651	0,477847	-0,241502	-0,366132	-0,38855	-0,36629	0,280
			4	8	0,679303	0,219127	0,190311	0,214307	0,278290	0,113587	0,089336	0,106806	0,060
				12	0,527846	0,249652	0,226466	0,246845	0,233466	0,137305	0,112916	0,132347	0,080
				16	0,442747	0,297525	0,245121	0,291404	-0,211614	-0,196580	-0,11214	-0,18682	0,113
				25	0,324836	0,304379	0,299160	0,302934	0,160025	0,188306	0,165469	0,184955	0,142
				50	0,403814	0,422386	0,406510	0,423858	-0,375610	-0,340746	-0,29782	-0,34242	0,166
				100	0,157008	0,372519	0,382932	0,372831	-0,128328	-0,247769	-0,18050	-0,24838	0,258
0,50	0,60	1,50	6	8	0,434129	0,182996	0,140593	0,171385	0,178722	0,094383	0,067183	0,081159	0,046
0,50	0,70	2,34		12	0,368007	0,222177	0,180531	0,210657	0,166985	0,126586	0,094527	0,112219	0,087
0,50	0,70			16	0,345195	0,251342	0,218253	0,245492	0,164935	0,149422	0,117570	0,140025	0,117
0,50	0,70			25	0,409622	0,370032	0,307746	0,370723	-0,359463	-0,301671	-0,23606	-0,30266	0,150
				50	0,143431	0,276097	0,277774	0,321034	0,082302	0,148506	0,147773	0,220343	0,209
				100	0,579688	0,527609	0,839349	0,539100	-0,574832	-0,459481	-0,78593	-0,47258	0,346
			8	8	0,335090	0,159189	0,116022	0,144630	0,131915	0,079272	0,053935	0,065117	0,042
				12	0,305234	0,206995	0,159701	0,193385	0,142858	0,117758	0,084579	0,102864	0,086
				16	0,245306	0,217321	0,170788	0,206181	0,117048	0,126445	0,092103	0,112937	0,109

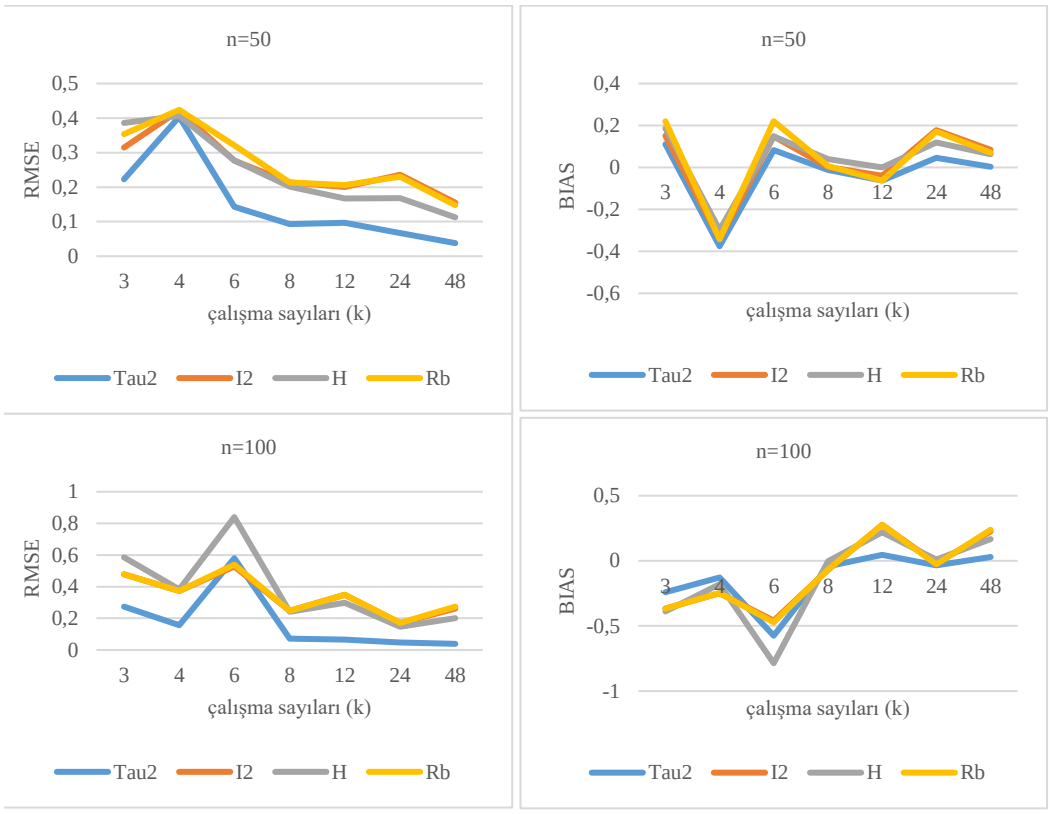
Tablo 4.8. Çalışmaların düşük heterojenliğe sahip olduğu durum için elde edilen simülasyon sonuçları (devamı)

				25	0,171939	0,199810	0,166117	0,216361	0,066134	-0,048987	-0,00417	0,099293	0,136
				50	0,093402	0,213263	0,201252	0,213586	-0,011423	0,001576	0,040356	0,006674	0,196
				100	0,070856	0,247335	0,241304	0,246408	-0,041288	-0,070033	-0,00276	-0,06724	0,358
			12	8	0,188320	0,117678	0,078578	0,096539	0,066149	0,054755	0,034492	0,037602	0,024
				12	0,224552	0,170738	0,124477	0,157257	0,101105	0,089160	0,061915	0,080278	0,079
				16	0,176970	0,190712	0,136962	0,174496	0,088915	0,115488	0,077969	0,097477	0,090
				25	0,155182	0,228097	0,176839	0,217902	0,081933	0,147050	0,104768	0,134547	0,150
				50	0,097118	0,200529	0,167058	0,206072	-0,062188	-0,039800	0.002173	-0,06196	0,241
				100	0,064741	0,348686	0,297038	0,347957	0,045948	0,276177	0,219284	0,275256	0,407
			24	8	0,093355	0,079540	0,048496	0,056492	0,028651	0,033706	0,019802	0,018382	0,012
				12	0,119407	0,125031	0,080993	0,099533	0,049234	0,069653	0,042589	0,045771	0,051
				16	0,124389	0,159548	0,107136	0,137705	0,060848	0,096734	0,061531	0,073746	0,125
				25	0,095723	0,182139	0,124859	0,168130	0,053379	0,118804	0,076949	0,102346	0,158
				50	0,067049	0,236183	0,168247	0,230660	0,045506	0,177751	0,119622	0,170889	0,284
				100	0,047648	0,169958	0,146675	0,171277	-0,035425	-0,019613	0,009119	-0,02701	0,507
			48	8	0,031513	0,044090	0,025118	0,021245	0,005828	0,015410	0,008547	0,004083	0,007
				12	0,063354	0,086065	0,050528	0,062711	0,024716	-0,035227	-0,01661	0,025630	0,058
				16	0,074256	0,125305	0,077200	0,095999	0,036863	0,078773	0,046791	0,050324	0,121
				25	0,059816	0,116812	0,078181	0,117724	0,017793	0,016416	0,016963	0,046266	0,209
				50	0,037842	0,155011	0,112567	0,147808	0,003546	0,084572	0,063050	0,070364	0,383
				100	0,038465	0,261238	0,201002	0,272961	0,030393	0,225399	0,167693	0,238596	0,734

Şekil 5.12. Çalışmalar düşük heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre heterojenlik ölçütlerinin RMSE grafikleri

Şekil 5.13. Çalışmalar düşük heterojenliğe sahip iken çalışma sayısı (k) sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine (n) göre heterojenlik ölçütlerinin BIAS grafikleri

Şekil 5.14. Çalışmalar düşük heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü (n) sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına (k) göre RMSE ve BIAS grafikleri



Şekil 5.14. Çalışmalar düşük heterojenliğe sahip iken örneklem büyüklüğü (n) sabit tutulduğunda heterojenlik ölçütlerinin çalışma sayılarına (k) göre RMSE ve BIAS grafikleri (devamı)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilimsel bilginin sürekliliği, yapı taşlarını bireysel çalışmaların oluşturduğu bir araştırma alanındaki önceki araştırmalardan elde edilen bulgulara dayanmaktadır (Hsiung, & Olejnik, 1996). Meta analiz, birbirinden bağımsız ancak aynı konu üzerine hazırlanmış çalışmaların sonuçlarını sentezleme yaklaşımıdır. Genel olarak meta-analiz, birden fazla çalışmadan elde edilen sonuçların sistematik olarak tanımlanmasını, değerlendirilmesini, istatistiksel sentezini ve yorumlanmasını içermektedir. Özellikle aynı veya benzer bir konu veya sorun üzerinde yapılan çalışmalar çelişkili bulgular ortaya koyduğunda ve dolayısıyla sonuçların yorumlanmasının zorlaştığı durumlarda faydalı olmaktadır (Paul, & Barari, 2022).

Heterojenlik, meta analize dahil edilen farklı çalışmalardaki etki büyüklüklerindeki değişkenliği ifade etmektedir (Higgins, 2008). Patsopoulos, Evangelou ve Ioannidis (2008), çalışmaları veya çalışma gruplarını hariç tutmanın heterojenlik değerlendirmesi üzerindeki etkisini incelemek için yöntemler önermektedir. Çalışmalar arası heterojenlikteki değişimi değerlendiren ardışık ve kombinasyonel ikili sonuçlar için meta analiz veri tabanlarında uyguladıkları algoritmalar geliştirdiler. Geliştirdikleri bu algoritmalar ile, önceden belirlenmiş bir eşik değere göre maksimum veya minimum I^2'yi elde etmek için yapılan hesaplamalardan bir veya daha fazla çalışmanın çıkarılması amaçlanmaktaydı (Stroup, & Thacker, 2023). Patsopoulos, Evangelou ve Ioannidis (2008) çalışmalarında en etkili çalışma her iterasyonda çıkarıldıktan sonra genel etki ve heterojenlik ölçüsünün yeniden hesaplandığı ardışık ve gruplar halinde çalışmaların çıkarıldığı kombinasyonel bir yaklaşım sunmaktaydı. Higgins (2008) kendi çalışmasında yazarları eleştirerek, açık bir aykırı değer dışlandığında geriye kalan diğer çalışmalar değerlendirildiğinde başka bir çalışmanın da aykırı değer gibi görünebileceğini ve sırayla dışlanacağını belirtmiştir. Eğer heterojenlik tüm çalışma setini etkiliyorsa, heterojenliği azaltmak için tek bir çalışma kalana kadar çalışmaları dışlamaya devam etmenin cazip gelebileceğini belirtmiştir. Bu nedenle, önceden belirlenmiş bir durdurma kuralı yazarların deyişiyle "istenen heterojenlik eşiği" ileriye dönük kullanışlı bir yol gibi görünebilir. Ancak, Patsopoulos, Evangelou ve Ioannidis'in (2008) belirttiği gibi çalışmaların dışlanmasının heterojenlik ölçümlerinin duyarlılığını

değerlendirmek açısından faydalı olup olmadığı ve özellikle bu yazarların yaptığı gibi I^2 istatistiği açısından bir istenilen eşik belirlemenin mantıklı olup olmadığı hakkında Higgins (2008) endişelerini belirtmiştir.

Farklı araştırmacılar tarafından farklı yerlerde birbirinden farklı şartlar altında yapılan çalışmalar kendi aralarında farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple heterojenlik meta analizinde beklenen bir durumdur. Higgins (2008) meta analizi için uygunluk kriterlerinin sağlam olması ve verilerin doğru olması durumunda belirli bir miktar heterojenliğin kabul edilebilir olduğunu belirtmiştir (Higgins, 2008). Higgins (2008) I^2'nin çalışmalar arası heterojenliğin büyüklüğünü ölçme veya çalışmalar arası heterojenliğin nokta tahmini olarak kullanılmasının uygun olmadığını, yalnızca nokta tahminlerindeki toplam değişkenliğin ne kadarının heterojenliğe bağlanabileceğinin yaklaşık bir oranını temsil ettiğini savunmaktadır. Toplam varyasyon önemli ölçüde çalışma içi hassasiyetlere, temelde bireysel çalışmaların örneklem büyüklüklerine bağlıdır. Dolayısıyla I^2 ölçütü de örneklem büyüklüğünden etkilenir. Ayrıca, I^2 bir parametreyi tahmin etmediğinden, nokta tahmini yerine tanımlayıcı istatistik olarak kabul edilmelidir. Higgins (2008), Patsopoulos, Evangelou ve Ioannidis'in (2008) heterojenliğin büyüklüğünün, genellikle τ^2 olarak adlandırılan gerçek etkilerin çalışmalar arası varyansın nokta tahmini kullanılarak nicelendirilebileceğini belirtmeyi atladıklarından bahsetmiştir. I^2 için daha uygun bir açıklama, güven aralıklarındaki örtüşmenin derecesine bağlı olduğundan tutarsızlık ölçüsü olacaktır (Higgins, 2008).

Literatürde meta analizindeki heterojenlik ölçütleri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Sıklıkla kullanılan heterojenlik ölçütleri için simülasyon yapılan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı ikili değer alan verilerin meta analizinde sıklıkla kullanılan I^2, R_b, τ^2 ve H heterojenlik ölçütlerinin RMSE ve BIAS değerleri incelenerek farklı çalışma sayıları, farklı örneklem büyüklükleri, farklı etki büyüklüklerine sahip homojen ve heterojen çalışmalar yönünden performanslarını karşılaştırmaktır. Farklı çalışma sayıları, örneklem büyüklükleri ve etki büyüklüklerine sahip homojen ve heterojen çalışmalar Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hata oranı ve Cochran'ın Q istatistiğinin gücü yönünden incelenmiştir.

Çalışmaların etki büyüklüklerinin homojen olduğu, etkenin hastalık riski oluşturmadığı durumlarda [OR=1,00; P($H^-|E^+$)=0,5 ve P($H^+|E^+$)=0,5] çalışma

sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüklerine göre heterojenlik ölçütlerinin performansları karşılaştırılmıştır. Çalışma sayısı düşük alındığında I^2, R_b ve H'nin anakütle değerinin üzerinde, aynı yönlü beraber hareket ettikleri ve birbirlerine çok yakın değerler ürettikleri görülmüştür. Hem çalışma sayısı hem de örneklem büyüklüğü düşükken anakütle değerinin altında tahminler üreten heterojenlik ölçütleri, örneklem büyüklüğü arttıkça anakütle değerinin üzerinde tahmin üretmeye başlamışlardır. Küçük örneklem büyüklüğünde I^2, R_b, τ^2 ve H'nin Cochran'ın Q istatistiğinin Tip-I hatasını koruma performansları yeterli seviyede olmamıştır. Çalışma sayısı 3'ten fazla alındığında H ölçütü I^2 ve $R_b$ölçütlerinden ayrışmaya başlayarak anakütle değerini daha iyi tahmin etmeye başlamıştır. Diğer ölçütler genel olarak τ^2'ye göre daha stabil bir seyir izlerken τ^2 ölçütü her çalışma sayısında örneklem büyüklüğü arttıkça anakütle parametresine yakın tahminler üretmiştir. Ölçütler örneklem hacmi arttıkça anakütle parametresinin üzerinde tahminler üretmişler ve Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hatayı koruma performansları yeterli düzeye gelmiştir. Örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda incelediğimiz dört heterojenlik ölçütü de küçük örneklemlerde çalışma sayısı arttıkça beraber hareket etmeye başlayarak hem birbirlerine hem de anakütle parametresine çok yakın değerler üretmişlerdir. Büyük örneklemlerde çalışma sayısı arttıkça heterojenlik ölçütleri anakütle parametresine yaklaşmıştır. En iyi performansı τ^2 gösterirken onu H ölçütü takip etmiştir. Ölçütler anakütle değerinin üzerinde tahminler üretmişlerdir. Crippa ve ark. (2016) I^2'nin çalışma içi varyansların homojen olduğu varsayımı altında türetildiğinden heterojenliği belirlemede yeterli olmadığını belirtmiş ve yorumlama açısından daha kolay olan R_b ölçütünü önermişlerdir. Fakat oluşturduğumuz simülasyon senaryolarında R_b ölçütü I^2 ile çok yakın tahminler üretmiştir. Genel olarak çalışma sayıları ve örneklem büyüklüğü arttıkça heterojenlik ölçütlerinin Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hatayı koruma yönünde liberal tutum izledikleri görülmüştür.

Risk faktörünün hastalık üzerinde düşük etkiye sahip olduğu homojen çalışmalarda çalışma sayısı sabit tutulduğunda küçük çalışma sayılarında örneklem büyüklüğü arttırıldığında τ^2 anakütle parametresine yaklaşmıştır. I^2, H ve R_b birbirlerine çok yakın hareket etmiş, örneklem büyüklüğü düşük ya da yüksek olsa da parametre tahminleri çok az değişim göstermiştir. τ^2'ye göre genel olarak daha stabil seyir izlemişlerdir. k=3 iken örneklem büyüklüğü yüksek alınması I^2, H ve R_b

ölçütlerinin parametre tahminlerini zayıflatmıştır. Heterojenlik ölçütleri genel olarak anakütle parametresinin üzerinde tahminler üretmişlerdir. Yüksek çalışma sayılarında örneklem büyüklüğü arttıkça heterojenlik ölçütleri parametreye yaklaşmıştır. τ^2'nin çalışmaların gerçek etkileri arasındaki gerçek heterojenliği temsil eden parametre olduğunu belirten Huedo-Medina ve ark. (2006) ile benzer sonuca ulaştığımızdan τ^2'nin en iyi performansı gösteren ölçüt olduğunu söyleyebiliriz. τ^2'yi H ölçütü izlemiştir. Düşük etki büyüklüğü olan homojen çalışmaların yüksek çalışma sayısında örneklem hacminin çok yüksek alınması ölçütlerin parametreden uzaklaşmasına sebep olmuştur. Çalışma sayısı sabit iken örneklem büyüklüğü arttıkça Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hatayı koruma performansları artmıştır.

Çalışmaların etki büyüklüklerinin homojen olduğu, etkenin hastalık üzerinde düşük risk oluşturduğu durumlarda örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayıları arttıkça ölçütler birbirlerine yakın değerler üretmiş ve anakütle parametresini daha iyi tahmin etmişlerdir. Tahminler parametrenin üzerinde olmuştur. Örneklem büyüklüğü yüksek alındığında çalışma sayısı arttıkça τ^2 diğer ölçütlerden ayrışarak parametreye daha yakın tahminler üretmeye başlamıştır. Genel olarak anakütle parametresinin üzerinde tahminler üreten heterojenlik ölçütleri, örneklem büyüklüğü çok yüksek alınmaya başladığında çalışma sayıları arttıkça anakütle parametresinin altında tahminler üretmeye başlamışlardır.

Homojen çalışmaların yüksek etki büyüklüğüne sahip olduğu durumlarda çalışma sayıları sabit tutulduğunda örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2 anakütle değerine yaklaşmıştır. Huedo-Medina ve ark. (2006) küçük çalışma sayılarında I^2'nin çok dikkatli yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da I^2'nin küçük çalışma sayılarında örneklem büyüklüğü arttırılsa da performansının düştüğü görülmüştür. I^2, H ve R_b çalışma sayısı düşük alındığında (k=3) örneklem büyüklüğü ise çok yükseldiğinde anakütle parametresinden uzaklaşmışlar, τ^2 ise yaklaşmaya devam etmiştir. Benzer durum çalışma sayısı yüksek alındığında da gerçekleşmiş, örneklem büyüklüğü arttırıldıkça I^2, H ve R_b parametreden uzaklaşmışlardır. Her durumda τ^2 en yakın tahminler üreten heterojenlik ölçütü olmuştur. Küçük çalışma sayıları dışında H ölçütü örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2'den sonra en iyi tahminleri üretmiştir. Genel olarak I^2 ölçütü en kötü performansı göstermiştir. Heterojenlik ölçütlerinin tahminleri anakütle parametresinin üzerinde olma eğilimi göstermişlerdir.

Risk faktörünün yüksek etkiye sahip olduğu homojen çalışmalarda örneklem büyüklüğü yüksek alındığında Cochran'ın Q istatistiği Tip-I hatası korunabilmiştir.

Yüksek etki büyüklüğüne sahip homojen çalışmalarda ölçütler örneklem hacmi sabit alındığında çalışma sayıları arttıkça anakütle değerine yaklaşmışlar ve üzerinde tahminler üretmişlerdir. Örneklem büyüklüğü yüksek alındığında en küçük çalışma sayısından en yüksek çalışma sayısına kadar simülasyona alınan her çalışma sayısında en iyi performansı τ^2 göstermiş onu H ölçütü izlemiştir. Heterojenlik ölçütleri genel olarak anakütle parametresinin üzerinde tahminler üretmişler, çok yüksek örneklem büyüklüklerinde çalışma sayıları arttıkça anakütlenin altında değerler üretme eğilimine girmişlerdir.

Heterojen çalışmaların yüksek etki büyüklüğüne sahip olduğu durumlarda çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüğü arttıkça H ölçütü anakütle değerinden uzaklaşma eğilimi göstermiştir. Genel olarak I^2 ve R_b diğer ölçütlere göre daha iyi performans gösterirken, çalışma sayısı yüksek alındığında örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2 anakütleye daha yakın tahminler üretmiştir. Küçük çalışma sayılarında ölçütler anakütle değerinin altında tahmin üretme eğiliminde olmuşlar, diğer çalışma sayılarında ölçütler anakütlenin üstünde tahminler üretmişlerdir. k=12 ve 24'te örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2 anakütlenin altında tahmin üretme eğiliminde olmuştur. Örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda küçük çalışma sayılarında H, I^2 ve R_b ölçütü τ^2'ye göre anakütleye yakın tahminler üretirlerken çalışma sayısı arttıkça τ^2 diğer ölçütlere ve anakütle değerine yaklaşmıştır. Örneklem büyüklüğü yüksek seviyede sabit tutulduğunda çalışma sayısı da yükseldikçe ölçütler anakütle değerinden uzaklaşma eğilimi göstermişlerdir. Örneklem büyüklüğü n=100 alındığında çalışma sayısı artarken diğer ölçütlerin tahmini anakütle parametresine yaklaşırken H ölçütü uzaklaşmıştır. Genel olarak anakütle değerinin üzerinde tahmin üretmişlerdir. Yüksek etki büyüklüğüne sahip heterojen çalışmalarda, Patsopoulos, Evangelou ve Ioannidis'in (2008) belirtiği gibi k≥4 alınsa dahi, tez çalışmamızda da Higgins (2008) ile uyumlu olarak I^2'nin heterojenliği belirlemede yetersiz kaldığı sonucuna varmaktayız. Simülasyon senaryolarının Cochran'ın Q istatistiğinin gücü çalışma sayısı ve örneklem büyüklüğü arttıkça yükselmiştir.

Heterojen çalışmaların orta düzey etki büyüklüğüne sahip olduğu durumlarda çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüğü artarken H ölçütü genel olarak

anakütle değerinden uzaklaşma eğilimi göstermiştir. k≥8 alındığında n≥50'den itibaren H ölçütü sert bir yükseliş göstermiştir. Küçük çalışma sayılarında örneklem büyüklüğünün yüksek olması τ^2 ölçütünde de anakütle değerinden uzaklaşmaya sebep olmuştur. I^2 ve R_b beraber ve birbirlerine çok yakın hareket ederken, çalışma sayısı küçük alınmadığında en iyi performansı τ^2 göstermiştir. Genel olarak küçük çalışma sayılarında örneklem büyüklüğü arttıkça I^2 ve R_b ölçütleri anakütleye en yakın tahminleri üretmişlerdir. Heterojenlik ölçütleri yüksek çalışma sayılarında örneklem büyüklüğü arttıkça anakütle değerinin üzerinde tahminler üretme eğiliminde olmuşlardır. Örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayısı arttıkça anakütle değerine yakın tahmin üretme eğiliminde olmuşlardır. Birbirlerine çok yakın değerlere sahiptirler. Örneklem büyüklüğü yüksek alındığında çalışma sayısı arttıkça en iyi performansı τ^2 göstermiş, diğer ölçütler birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. Örneklem hacmi yüksek olduğunda çalışma sayısı arttıkça en iyi performansı τ^2, en kötü performansı H ölçütü göstermiştir. I^2 ile R_b'nin birbirlerine çok yakın değerler ürettikleri görülmüştür. Crippa ve ark. (2016) çalışmalarında yorumlamasının daha kolay olması ve anakütleyi daha iyi tahmin etmesi sebebiyle R_b ölçütünü önermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise I^2 ve R_b ölçütünün beraber hareket ettikleri görülmüştür. Bu sebeple I^2 yerine R_b ölçütünün kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Genel olarak heterojenlik ölçütleri örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda anakütle değerinin üzerinde tahminler üretmişlerdir. Çalışmaların heterojenliğinin orta seviyede olduğu simülasyon senaryolarının Cochran'ın Q istatistiğinin gücü çalışma sayıları ve örneklem büyüklüğü arttıkça artmıştır.

Heterojen çalışmaların düşük etki büyüklüğüne sahip olduğu durumlarda çalışma sayısı sabit tutulduğunda örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2 anakütle parametresine en yakın tahmini üretmiştir. Higgins (2008) çalışmasında belirttiği gibi I^2'nin heterojenlik ölçütü yerine betimleyici istatistik olarak kullanılması bizim sonuçlarımızla da örtüşmektedir. Küçük çalışma sayılarında H, I^2 ve R_b ölçütleri birbirlerine çok yakın değerler üretmişlerdir. Büyük çalışma sayılarında örneklem büyüklüğü arttıkça τ^2'den sonra en iyi performansı H ölçütü göstermiştir. Genel olarak çalışma sayıları küçük olduğunda örneklem büyüklüğü artarken anakütle parametresinden düşük değerler üretme eğiliminde olmuşlardır. Örneklem büyüklüğü sabit tutulduğunda çalışma sayısı arttıkça ölçütler birbirlerine ve anakütle değerine

yakın tahminler üretmişlerdir. Örneklem büyüklüğü yükseldiğinde çalışma sayısı artarken tüm ölçütler anakütle parametresine yaklaşmış, en iyi performansı τ^2 göstermiştir. Ölçütler çalışma sayısı arttıkça anakütle değerinin üzerinde tahminler üretme eğiliminde olmuşlardır. Düşük etki büyüklüğüne sahip heterojen çalışmaların Cochran'ın Q istatistiğinin gücü örneklem büyüklüğü ve çalışma sayıları arttıkça yükselse de en yüksek seviyeye k=48 n=100'de gelmiş; fakat yeterli olmamıştır. Çalışmalar düşük heterojenliğe sahipken en kötü performansı R_b ve I^2 ölçütleri göstermiştir. τ^2 büyük örneklem hacminde daha iyi performans göstermiştir.

Çalışmaların homojen olduğu durumda τ^2 küçük örneklem ve çalışma sayılarında iyi performans göstermese de örneklem büyüklüğü yükseldiğinde H, I^2 ve R_b ölçütlerine göre anakütle parametresini daha iyi tahmin etmiştir. Örneklem büyüklüğünden en fazla etkilenen heterojenlik ölçütü τ^2 olmuştur. Çalışma sayısı yüksek alındığında örneklem büyüklüğü artarken heterojenlik ölçütlerinin performansları düşmüş, anakütle parametresini tahmin etme yönünde dalgalı bir seyir izlemişlerdir.

Heterojenlik ölçütlerinin performanslarını incelediğimiz tez çalışmasında ek olarak heterojenliğin incelenmesinde yaygın olarak kullanılan Cochran'ın Q istatistiğinin de performansını değerlendirdik. Heterojen çalışmaların yüksek ve orta düzey etki büyüklüğüne sahip olduğu durumlarda simülasyon senaryolarının Cochran'ın Q istatistiğinin gücü örneklem büyüklüğü ve çalışma sayıları arttıkça yükselmiştir. Düşük etki büyüklüğüne sahip heterojen çalışmalarda ise simülasyon senaryolarına dahil ettiğimiz en yüksek çalışma sayısı ve örneklem büyüklüğünde dahi simülasyonun Cochran'ın Q istatistiğinin gücü yeterli seviyeye gelememiştir.

Sonuç olarak yüksek örneklem büyüklüklerinde ve yüksek çalışma sayılarında çalışmaların homojen ya da heterojen etki büyüklüklerine sahip olması fark etmeksizin en iyi performansı τ^2 göstermiş onu H ölçütü izlemiştir. Literatürde yaygın olarak kullanılan I^2 heterojenlik ölçütü genel olarak küçük çalışma sayıları ve küçük örneklem büyüklüklerinde parametreyi iyi tahmin etmiştir. H ölçütü çalışmaların orta ve yüksek heterojenliğe sahip olduğu durumda parametreden uzaklaşmış, I^2 ve R_b ise yaklaşmıştır. I^2 ve R_b ölçütlerinin tüm senaryolarda beraber hareket ettikleri ve birbirlerine çok yakın tahminler ürettikleri görülmüştür. Meta analizinde heterojenliği incelerken küçük örneklem büyüklüklerinde ve küçük çalışma sayılarında öncelikle I^2

ve R_b ölçütlerini, yüksek örneklem hacminde ve yüksek çalışma sayılarında ise öncelikle τ^2'nin ardından H heterojenlik ölçütünün incelenmesi gerektiğini önermekteyiz.

6. KAYNAKLAR

Arezzo, A., Passera, R., Ferri, V., Gonella F., Cirocchi, R. & Morino, M. (2015). Laparoscopic right colectomy reduces short-term mortality and morbidity. Results of a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 30(11), 1457-1472. Erişim adresi: https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-015-2304-9

Baker, W. L. C., Michael, W. C., Cappelleri, J. C., Kluger, J., Coleman, C. I., & From the Health Outcomes, Policy, and Economics (HOPE) Collaborative Group (2009). Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *International Journal of Clinical Practice*, 63, 10, 1426–1434. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x

Baujat, B., Mah, C., Pignon, J., & Hill, C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: applicationto a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*, 21(18), 2641–2652. https://doi.org/10.1002/sim.1221

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta Analysis*. United Kingdom, A John Wiley and Sons, Ltd., Publication.

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2010). A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1, 97–111. https://doi.org/10.1002/jrsm.12

Bouzas, J.C., Takkouche, B., Cadarso-Suarez, C., & Spiegelman, D. (2001). HEpiMA: software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 64(2), 101-107. https://doi.org/10.1016/S0169-2607(00)00087-0

Burke, D.L., Ensor, J., Snell, K. I. E., Windt, D., & Riley, R. D. (2018). Guidance for deriving and presenting percentage study weights in meta-analysis of test accuracy studies. *Research Synthesis Methods*, 9, 163–178. https://doi.org/10.1002/jrsm.1283

Chen, H., Cohen, P., & Chen, S. (2010). How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 39, 4. https://doi.org/10.1080/03610911003650383

Crippa, A. (2016). *A new measure of between-studies heterogeneity in meta-analysis.* XXVIIIth International Biometric Conference.

Crippa, A., Khudyakov, P., Wang, M., Orsinia, N., & Spiegelman, D. (2016). A new measure of between-studies heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 35(21), 3661-3675. https://doi.org/10.1002/sim.6980

Dettori, J.R., Norvell, D.C., & Chapman, J.R. (2021). Seeing the Forest by Looking at the Trees: How to Interpret a Meta-Analysis Forest Plot. *Global Spine Journal*, 11(4), 614-616. https://doi.org/10.1177/21925682211003889

Egger, M., Smith, G. D., & Altman, D. G. (2001). *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London, BMJ Publishing Group.

Galbraith, R.F. (1994). Some Applications of Radial Plots. *Journal of the American Statistical Association*, 89(428), 1232-1242. https://doi.org/10.2307/2290987

Glass, G. V. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*, 5(10), 3-8. https://doi.org/10.2307/1174772

Haidich, A.B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14 (Suppl 1):

29-37. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049418/
Higgins, J.P.T., & Thompson, S.G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta analysis. *Statistics in Medicine*, 21 (11), 1539-1558. https://doi.org/10.1002/sim.1186
Higgins, J.P.T. (2008). Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *International Journal of Epidemiology*, 37, 1158–1160. https://doi.org/10.1093/ije/dyn204
Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J. & Welch, V.A. (Ed.) (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane. Erişim: www.training.cochrane.org/handbook
Hippel, P. T. (2015). The heterogeneity statistic I2 can be biased in small meta-analyses. *BMC Medical Research Methodology*, 15; 35. https://doi.org/10.1186/s12874-015-0024-z
Hoffman, J.I.E. (2019). *Basic Biostatistics for Medical and Biomedical Practitioners* Cambridge: Academic press. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/book/9780128170847/basic-biostatistics-for-medical-and-biomedical-practitioners
Hsiung, T. H., & Olejnik, S. (1996). Type I Error Rates and Statistical Power for the James Second-Order Test and the Univariate F Test in Two-Way Fixed-Effects ANOVA Models under Heteroscedasticity and/or Nonnormality. *The Journal of Experimental Education*, 65(1), 57-71. Erişim adresi: https://www.jstor.org/stable/20152506
Huedo-Medina, T.B., Sa´nchez-Meca, J., Botella, J., & Marı´n-Martı´nez, F. (2006). Assessing Heterogeneity in Meta-Analysis: Q Statistic or I2 Index? *Psychological Methods*, 11(2), 193–206. https://doi.org/10.1037/1082-989X.11.2.193
Jackson, D. (2006). The implications of publication bias for meta-analysis' other parameter. *Statistics in Medicine*, 25, 2911–2921. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215052
Jackson, D. (2007). Assessing the Implications of Publication Bias for Two Popular Estimates of between-Study Variance in Meta-Analysis. *Biometrics*, 63(1), 187-190. https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2006.00663.x
Jackson, D., Bowden, J., & Baker, R. (2010). How does the DerSimonian and Laird procedure for random effects meta-analysis compare with its more efficient but harder to compute counterparts? *Journal of Statistical Planning and Inference*, 140(4), 961-970. https://doi.org/10.1016/j.jspi.2009.09.017
Kossmeier, M., Tran, U.S., & Voracek, M. (2020). Charting the landscape of graphical displays for meta-analysis and systematic reviews: a comprehensive review, taxonomy, and feature analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 20, 26. https://doi.org/10.1186/s12874-020-0911-9
Lee, Y.H. (2019). Strengths and Limitations of Meta-Analysis. *The Korean Journal of Medicine*, 94(5), 391-395. https://doi.org/10.3904/kjm.2019.94.5.391
Mikolajewicz, N., & Komarova, S.V. (2019). Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide. *Frontiers in Physiology*, 10, 203. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00203
Mittlböck, M., & Heinzl, H. (2006). A simulation study comparing properties of heterojenity measures in meta analyses. *Statistics in Medicine*, 25(24), 4321-4333. https://doi.org/10.1002/sim.2692

O'Rourke, K. (2007). An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100, 579–582. https://doi.org/10.1177/0141076807100012020

Patsopoulos, N.A., Evangelou, E., & Ioannidis, J.P.A. (2008). Sensitivity of between-study heterogeneity in meta-analysis: proposed metrics and empirical evaluation. *International Journal of Epidemiology*, 37, 1148–1157. https://doi.org/10.1093/ije/dyn065

Paul, J.& Barari, M. (2022). Meta-analysis and traditional systematic literature reviews—What, why, when, where, and how? *Psychology & Marketing*, 39, 1099–1115. https://doi.org/10.1002/mar.21657

Peterson, K. (2002). Six Modifications of The Aligned Rank Transform Test For Interaction. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 1(1), 100-109. https://doi.org/10.22237/jmasm/1020255240

Petitti, D. B. (2000). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis.* Oxford, Oxford University Press.

Riley, R.D., Higgins, J.P.T., & Deeks, J.J. (2011). Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*, 342, d549. https://doi.org/10.1136/bmj.d549

Rücker, G., Schwarzer, G., Carpenter, J. R., & Schumacher, M. (2008). Undue Reliance on *I*2 in Assessing Heterogeneity May Mislead. *BMC Medical Research Methodology*, 8, 79. https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-79

Schwarzer, G., Carpenter, J. R. & Rücker, G. (2015). *Meta analysis with R*. Switzerland, Springer International Publishing.

Smith, M. L., & Glass, G. V. (1977). Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *American Psychologist*, 32(9), 752–760. https://doi.org/10.1037//0003-066x.32.9.752

Smith, T. (2021). *Proposing alternative methods for testing heterogeneity of studies in a meta-analysis.* [Theses and Dissertations. 1471, Illinois State University]. Erişim adresi: https://ir.library.illinoisstate.edu/etd/1471

Song, F. (1999). Exploring Heterogeneity in Meta-Analysis: Is the L'Abbé Plot Useful? *Journal of Clinical Epidemiology*, 52(8), 725–730. https://doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00066-9

Sterne, J.A.C. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 343, https://doi.org/10.1136/bmj.d4002

Stroup, D. F. & Thacker, S. B. (2023). *Meta-analysis*. Encyclopedia Britannica. Erişim adresi: https://www.britannica.com/topic/meta-analysis

Süt, N., & Şenocak, M. (2007). Relatif Risk Ölçütünün Odds Oranı, Atfedilen Risk ve Tedaviye Gerekli Sayı Ölçütleriyle Karşılaştırılması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 213-221. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/bmj/issue/3755/49906

Thorlund, K., Imberger, G., Johnston, B.C., Walsh, M., Awad, T., Thabane, L., Gluud, C., Devereaux, P. J., & Wetterslev, J. (2012). Evolution of Heterogeneity (I2) Estimates and Their 95% Confidence Intervals in Large Meta-Analyses. *PLoS ONE*, 7(7), e39471. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039471

Tran, Q. H. (2016). *How to read a forest plot?* Cochrane UK. Erişim adresi: https://uk.cochrane.org/news/how-read-forest-plot

Van Houwelingen, H. C., & Zwinderman, K. H. A. (1993). Bivariate approach to meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 12, 2273-2284.

https://doi.org/10.1002/sim.4780122405
Viecht, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36 (3). https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

OR	:	Odds oranı
RMSE	:	Hata kareler ortalaması karekökü
BIAS		Yanlılık
GP	:	Gerçek pozitif
YN	:	Yanlış negatif
YP	:	Yanlış pozitif
GN	:	Gerçek negatif
MH	:	Mantel-Haenszel
GV	:	Genel varyansa dayalı yöntem
RD	:	Risk farkı
GA		Güven aralığı
RR		Relatif risk

8. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, büyük bir özveriyle emek veren ve akademik olarak bugünümün mimarı kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İlker ERCAN'a en içten saygılarımla teşekkürlerimi sunarım. Doktora eğitimime katkıda bulunan, doktora tez çalışmam için değerli önerilerini sunan ve destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Tez izleme komitemde yer alan, kıymetli düşüncelerini paylaşarak tezime katkı sunan değerli hocam Prof. Dr. Özlem ALPU'ya ve doktora eğitimime katkıda bulunan anabilim dalımızdaki hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Büyük bir fedakarlık, sabır ve özveriyle beni destekleyen, yanımda olan sevgili eşim ve canım kızıma minnettarım. Anneme ve babama bana verdikleri emek için, her zaman yanımda oldukları için, her koşulda arkamda olduklarını hissettirdikleri ve öyle oldukları için ve gösterdikleri büyük fedakarlıklar için minnettarım. Desteklerini hiç esirgemeyen kardeşime ve eşine şükranlarımı sunarım.

Lisans üstü eğitime başlamam konusunda beni teşvik eden, kapı açılmasına vesile olan manevi ablam Dr. Öğr. Üyesi Yadigar Doğan'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Doktora sürecimde yanımda olan, beni destekleyen arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

9. ÖZGEÇMİŞ

Özlem TOLUK Yıldız Teknik Üniversitesinde 1999 – 2007 yılları arasında İstatistik bölümünde lisans eğitimini, 2015 – 2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini tamamlamıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalında 2019 yılında doktora eğitimine başlamıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak 2020 yılından beri görev yapmaktadır.