



# **YAŞAM VERİLERİNİN META ANALİZİ**

## **META ANALYSIS OF SURVIVAL DATA**

**HATİCE YENİAY**

**PROF. DR. DURDU KARASOY**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin

İstatistik Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2013

**HATİCE YENİAY'** ın hazırladığı **“Yaşam Verilerinin Meta Analizi”** adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **İSTATİSTİK ANABİLİM DALI'** nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehtap AKÇİL OK

Başkan

.....

Prof. Dr. Durdu KARASOY

Danışman

.....

Yrd. Doç. Dr. Nihal ATA TUTKUN

Üye

.....

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

/ /2013

HATİCE YENİAY

## ÖZET

### YAŞAM VERİLERİNİN META ANALİZİ

Hatice YENİAY

Yüksek Lisans, İstatistik Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Durdu KARASOY

Aralık 2013, 73 sayfa

Günümüzde artan çalışma sayısı ile birlikte aynı konuya ilişkin, farklı örneklerle yapılmış birbirinden farklı sonuçlar veren birçok çalışma olduğu görülmektedir. Aynı konuda yapılan bu çalışmaların farklı sonuçlanması, araştırılan konunun gerçek etki büyüklüğünün ne olduğu konusunda tartışmalara yol açmıştır. Bu soruna çözüm getirmek için çalışmaları birleştirerek tek bir özet sonuca ulaşmak amacıyla meta analizi adı verilen istatistiksel yöntem geliştirilmiştir.

Yaşam çözümlemesi, tanımlanan herhangi bir olayın ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin incelenmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler bütünüdür. Yaşam çözümlemesi verileri durdurulmuş veriler içerdiği için özel istatistiksel yöntemler gerektirmektedir. Bu nedenle yaşam verileriyle ilgili çalışmaların birleştirilmesinde özel meta analizi teknikleri kullanılmalıdır.

Son yıllarda araştırmalar kadınlarda meme kanserini tetikleyen faktörlerin ne olduğunu bulmaya yönelmiş ve vücut kitle indeksinin (VKİ) meme kanseri ölümleri üzerinde bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı konusunda farklı sonuçlar veren araştırmalar ortaya çıkmıştır. Meta analizi için “prognosis, BMI, obesity, survival, breast cancer” anahtar kelimeleri kullanılarak Pubmed ve Scopus literatür erişim sistemleri taranmış ve Kasım 2013’e kadar yapılmış 105 çalışmaya ulaşılmıştır. Meme kanseri kadınların meme kanserinden ve herhangi bir sebepten ölümleri üzerinde VKİ’nin etkisi için tehlike oranları verilmiş çalışmalar derlenmiş ve yaşam verileri için kullanılan meta analizi yöntemiyle özet bir sonuca ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam çözümlemesi, tehlike oranı, meta analizi, etki büyüklüğü

# **ABSTRACT**

## **META ANALYSIS OF SURVIVAL DATA**

**Hatice YENİAY**

**Master of Science, Department of Statistics**

**Supervisor: Prof. Dr. Durdu KARASOY**

**December 2013, 73 pages**

Nowadays, with the increasing number of studies, it is conferred that many studies conducted with different samples on the same topic, have different results from each other. The true effect size of the topic has been started to be debated due to the different results on the same topic. Meta analysis is the statistical method which aims to get a brief result, combining studies on the same topic to resolve the problem having different conclusions on the same topic.

Survival analysis is generally defined as a set of statistical methods for analyzing data where the outcome variable is the time until the occurrence of an event of interest. Survival analysis needs not only special statistical methods but also technical meta analysis methods to combine studies because of including censored data.

In recent years, researches have aimed to find out the affecting factors on breast cancer and different results noticed that whether the Body Mass Index (BMI) is a risk factor for breast cancer patients on mortality or not. Pubmed and Scopus were searched by using “prognosis, BMI, obesity, survival, breast cancer” keywords and attained 105 studies till November 2013. Studies that include hazard ratio for effects of BMI of women with breast cancer on deaths from breast cancer and any other cause, are compiled for meta analysis and, in this way, a brief result has been reached.

**Key Words:** Survival analysis, hazard ratio, meta analysis, effect size

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde ve sonuca ulaőtırılmasında bŸyŸk katkıları ve emeği olan, sonsuz sabırla beni her zaman çalışmaya teővik eden tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Durdu KARASOY'a,

Bana zaman ayırarak çok değerli önerileri ile tezime katkı sunan Ankara Ÿniversitesi, Tıp FakŸltesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı Ÿėretim Ÿyesi Sayın Prof. Dr. Aydan EROėLU'na,

Tez sŸrecinde hoőėrŸleri ve yardımları için çalışma arkadaőlarım Arő. GŸr. Emrah ALTUN ve Arő. GŸr. Mustafa Murat ARAT'a,

Her konuda yanımda olan, hiçbir desteği ve yardımı esirgemeyen TŸİK Uzman Yrd. Yasin IŐIK'a,

BuėŸnlere gelmemde emek ve çaba harcayan, maddi ve manevi olarak desteklerini esirgemeyen aileme teőekkŸr ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ÇİZELGELER.....	vii
ŞEKİLLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. META ANALİZİ .....	3
2.1. Meta Analizi Tanımı .....	3
2.2. Meta Analizinin Amaçları .....	3
2.3. Meta Analizinin Uygulama Adımları.....	3
2.4. İstatistiksel Model Seçimi .....	4
2.4.1. Sabit Etkili Model .....	4
2.4.2. Rastgele Etkili Model.....	5
2.5. Meta Analizinde Etki Büyüklüğü ve Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesi .....	7
2.5.1. p Değerlerinin Birleştirilmesi İçin Fisher Testi .....	7
2.5.2. Stouffer Testi .....	8
2.5.3. Tippett Testi.....	8
2.5.4. Lojit Yöntem.....	8
2.5.5. Test İstatistiklerinin Birleştirilmesi.....	8
2.5.6. Mantel Haenszel Yöntemi .....	9
2.5.7. Peto Yöntemi .....	10
2.5.8. DerSimonian-Laird Yöntemi .....	10
2.5.9. Sürekli Test Sonuçlarının Birleştirilmesi .....	11
2.5.10. t İstatistiklerinin Birleştirilmesi İçin Fisher Yöntemi .....	12
2.5.11. Hedges-Olkin Yöntemi.....	13
2.5.12. Hunter-Schmidt Yöntemi .....	14
2.6. Meta Analizinde Heterojenlik ve Heterojenliğin Belirlenmesinde Kullanılan Testler .	14
2.6.1. Normalleştirilmiş Z Değerlerinin Çizimi .....	14
2.6.2. Forest Plot.....	15



2.6.3. Radial Plot .....	15
2.6.4. L'Abble Plot .....	15
2.6.5. Q İstatistiği.....	16
2.6.6. Alternatif Yöntemler .....	16
2.7. Yayın Yanı.....	16
2.7.1. Funnel Plot Çizimi .....	17
2.7.2. Rank Korelasyon Testi .....	17
2.7.3. Doğrusal Regresyon Testi .....	18
3. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ.....	19
3.1. Giriş.....	19
3.2. Yaşam Süresi .....	19
3.3. Durdurma.....	19
3.4. Yaşam Çözümlemesinde Kullanılan Fonksiyonlar.....	19
3.4.1. Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu .....	19
3.4.2. Yaşam Fonksiyonu .....	20
3.4.3. Tehlike Fonksiyonu.....	20
3.5. Yaşam Çözümlemesi Yöntemleri .....	21
3.5.1. Yaşam Olasılıklarının Tahmini.....	21
3.5.1.1. Yaşam Tablosu Yöntemi .....	21
3.5.1.2. Kaplan Meier Tahmini .....	21
3.5.2. Yaşam Eğrilerinin Karşılaştırılmasında Kullanılan Yöntemler.....	22
3.5.3. Regresyon Modelleri .....	24
3.5.3.1. Yarı Parametrik Regresyon Modelleri.....	24
3.5.3.1. Yarı Parametrik Regresyon Modelleri.....	24
3.5.3.2. Parametrik Regresyon Modelleri.....	25
4. YAŞAM VERİLERİNİN META ANALİZİ .....	29
4.1. Log Tehlike Oranlarının Tahmini ve Birleştirilmesi .....	29
4.1.1. Log Tehlike Oranlarının ve Varyansının Doğrudan Tahmin Edilmesi.....	29
4.1.2. Log Tehlike Oranı Varyansının Dolaylı Tahmini.....	30
4.1.3. Log Tehlike Oranının ve Varyansının Dolaylı Tahmini .....	30
4.1.4. Log Tehlike Oranı ve Varyansının Tahmin Edilmesinde Orantılı Tehlike Modeli Tahminlerinin Kullanımı.....	32
4.1.5. Log Tehlike Oranı ve Varyansının Yaşam Eğrilerinden Tahmin Edilmesi .....	32

4.2. Araştırma ve Kontrol Grupları İçin Denemelere Karşı Genel Yaşam Eğrilerinin Tahmin Edilmesi.....	35
4.3. Birleştirilmiş Yaşam Hızlarının Hesaplanması .....	36
4.4. Hunink ve Wong Yöntemi.....	37
5. UYGULAMA .....	38
5.1. Meme Kanserinden Ölüm İçin Meta Analizi .....	40
5.2. Genel Ölüm İçin Meta Analizi.....	53
6. SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	68
ÖZGEçMİş.....	73

## ÇİZELGELER

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 5.1. Kullanılan çalışmalar .....	40
Çizelge 5.2. Meme kanserinden ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans $VKİ < 25$ ) ..	42
Çizelge 5.3. Meme kanserinden ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans $18.5 \leq VKİ < 25$ ) .....	46
Çizelge 5.4. Genel ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans $VKİ < 25$ ) .....	53
Çizelge 5.5. Genel ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans $18.5 \leq VKİ < 25$ ).....	59

## ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 5.1. Akış şeması.....	39
Şekil 5.2. Meme kanserinden ölümlerde referans $VKI < 25$ olduğunda forest plot.....	42
Şekil 5.3. Meme kanserinden ölümlerde $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için funnel plot.....	43
Şekil 5.4. Meme kanserinden ölümlerde $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	44
Şekil 5.5. Meme kanserinden ölümlerde $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için birikimli analizlerinin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	44
Şekil 5.6. Meme kanserinden ölümlerde $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için funnel plot .....	45
Şekil 5.7. Meme kanserinden ölümlerde $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	45
Şekil 5.8. Meme kanserinden ölümlerde $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için birikimli analizlerine ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları .....	46
Şekil 5.9. Meme kanserinden ölümlerde referans $18.5 \leq VKI < 25$ olduğunda forest plot.....	47
Şekil 5.10. Meme kanserinden ölümlerde $VKI < 18.5$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot .....	48
Şekil 5.11. Meme kanserinden ölümlerde $VKI < 18.5$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	48
Şekil 5.12. Meme kanserinden ölümlerde $VKI < 18.5$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	49
Şekil 5.13. Meme kanserinden ölümlerde $25 \leq VKI < 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot .....	50
Şekil 5.14. Meme kanserinden ölümlerde $25 \leq VKI < 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	50
Şekil 5.15. Meme kanserinden ölümlerde $25 \leq VKI < 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları .....	51
Şekil 5.16. Meme kanserinden ölümlerde $VKI \geq 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot .....	52
Şekil 5.17. Meme kanserinden ölümlerde $VKI \geq 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	52
Şekil 5.18. Meme kanserinden ölümlerde $VKI \geq 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları .....	53

Şekil 5.19. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için forest plot.....	54
Şekil 5.20. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için funnel plot.....	54
Şekil 5.21. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	55
Şekil 5.22. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	56
Şekil 5.23. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için forest plot.....	56
Şekil 5.24. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için funnel plot.....	57
Şekil 5.25. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	58
Şekil 5.26. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	58
Şekil 5.27. Genel ölümdede referans $18.5 \leq VKI < 25$ için forest plot.....	59
Şekil 5.28. Genel ölümdede $VKI < 18.5$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot.....	60
Şekil 5.29. Genel ölümdede $VKI < 18.5$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	61
Şekil 5.30. Genel ölümdede $VKI < 18.5$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	61
Şekil 5.31. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot.....	62
Şekil 5.32. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	62
Şekil 5.33. Genel ölümdede $25 \leq VKI < 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	63
Şekil 5.34. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot.....	63
Şekil 5.35. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları.....	64
Şekil 5.36. Genel ölümdede $VKI \geq 30$ (Referans $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları.....	64

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$\varepsilon$	Hata
$\alpha$	İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
$\Phi$	Birikimli Standart Normal Dağılım Fonksiyonu

### Kısaltmalar

AFT	Hızlandırılmış Başarısızlık Süresi
GAUS	Güven Aralığı Üst Sınırı
GAAS	Güven Aralığı Alt Sınırı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
BMI	Body Mass Index
ABD	Amerika Birleşik Devletleri

# 1. GİRİŞ

Literatür incelendiğinde, bir konuya ilişkin farklı örneklerde yürütülmüş benzer pek çok araştırma bulunduğu ve belirli ölçütler esas alınarak bu araştırmalar toplanıp incelendiğinde birbirinden tutarsız sonuçlar verebildiği görülmektedir. Aynı konu üzerinde farklı örneklerde yapılan bu çalışmaların farklı sonuçlanması, araştırılan konunun gerçek etki büyüklüğünün ne olduğu konusunda tartışmalara yol açmıştır. Bu soruna çözüm getirmek için bir yönteme gereksinim duyulmuş ve meta analizi adı verilen istatistiksel yöntem geliştirilmiştir [1]. Bir meta analizi aynı konuda yapılmış çeşitli çalışmaların ayrıntılı özetini verir. Meta analizinin temel amacı tek bir çalışmadan elde edilen etki tahminlerinin yerine daha güvenilir ve daha doğru etki tahminlerine ulaşmaktır [2].

İlk meta analitik yaklaşım Karl Pearson tarafından 1904 yılında gerçekleştirilen tifo ateşi için aşılamanın etkisiyle ilgili çoklu klinik çalışmalarının sonuçlarının birleştirilmesidir [3]. Tippett (1931), çalışmaların tümünden tek bir p değeri elde etmek için bir yöntem kullanmayı önermiş ve Fisher (1932), farklı denemelerden elde edilen bütün olasılık sonuçlarını birleştiren bir yöntem geliştirmiştir [4]. Meta analizi terim olarak ilk kez 1976'da Gene Glass tarafından "genel sonuçlar elde etmek amacıyla istatistiksel analiz sonuçlarının analizi (analizlerin analizi)" olarak ifade edilmiştir [5]. Meta analizi önceleri farklı yöntemlerle yapılan araştırmaların birleştirilmesi, daha sonra benzer yöntemlerle yapılmış araştırmaların bir araya getirilmesi ile giderek sağlamlaşan bir teorik temel üzerinde hızlı bir gelişim göstermiştir [6].

Yaşam çözümlemesi, tanımlanan herhangi bir olayın (olgunun) ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin incelenmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler topluluğudur [7]. Yaşam çözümlemesi makine parçalarının bozulması, hastalığın ortaya çıkması, trafik kazaları, depremler, borsa hisse senetlerinin düşmesi, doğum, ölüm, boşanma, terfi, emeklilik, işten çıkarma gibi olayları incelemede kullanılmaktadır [8]. Farklı alanlardaki araştırmacılar tarafından farklı isimlerle de adlandırılmaktadır. Sosyolojide olay tarihi çözümlemesi (event history analysis), mühendislikte güvenilirlik kuramı (reliability theory) ya da başarısızlık zamanı çözümlemesi (failure time analysis), ekonomide süreklilik çözümlemesi (duration analysis) ya da geçiş çözümlemesi (transition analysis) ve klinik deneylerde yaşam çözümlemesi (survival analysis) olarak karşımıza çıkmaktadır [9].

Yaşam çözümlenmesi, başarısızlık olarak adlandırılan bir nokta olayı ile ilgilenmektedir. Yaşayan bir organizmanın ya da cansız bir nesnenin belirli bir başlangıç zamanı ile başarısızlığı arasında geçen zamana “yaşam süresi” ya da “başarısızlık süresi” adı verilmektedir [10]. Yaşam çözümlenmesi yöntemlerinin en önemli özelliği yapılan çalışmalar sırasında herhangi bir sebeple gözlem dışı kalmış gözlemlerin de hesaplamalara dahil edilmesidir. Yaşam çözümlenmesinde kullanılan yöntemlerin diğer istatistiksel yöntemlerden temel farkı durdurulmuş (censored) veri için tasarlanmış istatistiksel yöntemler bütünü olmasıdır. Herhangi bir sebeple incelemeden çıkarılan, belirtilen olay zamanından önce aktivitesini tamamlayan veya belirtilen süre bittiği halde aktivitesine devam eden gözlemler durdurulmuş veri olarak değerlendirilmektedir [11].

Yaşam çözümlenmesi verileri, durdurulmuş veriler içermesi nedeniyle özel istatistiksel yöntemler gerektirmesine ek olarak çalışmaları birleştirmek için de özel meta analizi teknikleri gerektirmektedir. Eğer durdurma göz ardı edilirse, genel tahminler yanlı olabilmektedir [12].



## 2. META ANALİZİ

### 2.1. Meta Analizi Tanımı

Meta analizi, aynı konu üzerinde birbirinden bağımsız olarak yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçları bir araya getirmek, bu sonuçlardaki çeşitliliği açıklamak, daha güvenilir ve doğru sonuçlar elde etmek için istatistiksel yöntemlerin kullanılması sürecidir [13]. Meta analizinde, araştırılan konu hakkındaki istatistiksel anlamlılığı arttırmak, çalışmaların alt örneklerinde de aynı gücü sağlamak, sonuçlar arasında herhangi bir tutarsızlık varsa bunu belirlerken nedenleriyle birlikte araştırmak, etki büyüklüğünün ölçümünü ve parametre tahminlerini güven aralıklarıyla birlikte belirlenmek istenmektedir [14].

İlk olarak davranış bilimleri ve sosyal bilimlerde kullanılan meta analizi, daha sonra psikolojik çalışmalarda ve tıp araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda tıp ve epidemiyolojik araştırma alanlarında meta analizi ile ilgili uygulamalarda büyük oranda artışlar gözlenmiştir [15].

### 2.2. Meta Analizinin Amaçları

Meta analizinin temel amacı, bir araştırma probleminde aynı konu üzerinde önceden yapılan çalışmaların sonuçlarını birleştirerek etki büyüklüğü hesaplamak ve özet bir sonuca ulaşmaktır. Meta analizinin amaçları aşağıda verilmiştir:

- Bilimsel literatürde ortaya çıkan tutarsızlıkları değerlendirmek ve nedenlerini incelemek,
- Küçük örneklerle yürütülmüş çalışmaları birleştirip toplam örneklem büyüklüğünü arttırarak parametre kestirimlerinin gücünü ve kesinliğini arttırmak,
- Gerçekte bireysel çalışmaların amaçları olmayan konuları da incelemek,
- Çalışmalar arasında ortaya çıkan heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak,
- Birincil çalışmalarda düşünülmeyen ancak etkisi olduğu varsayılan farklı alt gruplarda bir değişkenin etkinliğini ve değişimini incelemek,
- Sonuçları maliyet yarar dengesini bozmadan kestirmek,
- İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak kararlara yardımcı olmak,
- Elde edilen bulgulara göre ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır [16].

### 2.3. Meta Analizinin Uygulama Adımları

Meta analizinde ilgili bütün makaleleri belirlemek oldukça önemlidir. Meta analizi, çalışmaların çalışması olarak da ifade edilmekte ve her çalışma için bir etki büyüklüğüne

karar verme, bu etki büyüklüklerini birleştirme prensibine dayanmaktadır. Bu analizde ham veriler kullanılabilirdi gibi bunlar olmaksızın özet ölçütler de kullanılabilir. Meta analizinin uygulama adımları aşağıdaki gibidir:

1. Sorunun tanımlanması,
2. Meta analize alınacak çalışmalar için kabul koşullarının belirlenmesi,
3. Kabul koşullarını sağlayan tüm çalışmaların bulunup derlenmesi,
4. Tek tek çalışmaların yöntem ve sonuçlarının gözden geçirilmesi,
5. Tek bir çalışmadan elde edilen sonuçların standart bir formata getirilmesi,
6. Özet bir sonuç elde edebilmek için istatistik yöntemlerin uygulanması,
7. Çalışmalar arası değişimin değerlendirilmesi,
8. Sonuçların yeniden gözden geçirilip yorumlanması ve rapor haline getirilmesidir [17].

#### **2.4. İstatistiksel Model Seçimi**

Meta analizindeki tüm çalışmalar eşit derecede bilgi taşıyıcı birleştirilmiş etki büyüklüklerini hesaplamak kolay olabilirdi. Ancak daha çok bilgi taşıyan çalışmalara daha büyük ağırlık verilmelidir. Hangi çalışmaya hangi ağırlığın verileceğini belirlemek gerekir. Meta analizinde sabit etkili model ve rastgele etkili model olmak üzere iki model vardır. Çalışmanın yapısına göre farklı varsayımlar yapılır ve bu varsayımlar birleştirilmiş etkinin farklı tanımlarına ve ağırlıkları belirlemede farklı mekanizmalara neden olur [18].

##### **2.4.1. Sabit Etkili Model**

Sabit etkili (fixed effect) model toplanan çalışmaların hepsinin tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanmaktadır. Başka bir deyişle, bir girişimin eğer bir etkisi varsa, bu etki çalışma kriterleri ile etkileşim göstermez, çalışmadan çalışmaya sabit kalır. Varsayımın sağlanmadığı durumda ise veriyi alt guruplara ayırıp tekrar meta analizi uygulanabilir ya da rastgele etkili model kullanılabilir [16]. Sabit etkili model, bütün etki büyüklüklerinin çeşitliliklerinin örneklem hatasından kaynaklandığını ve çalışma sonuçları arasında heterojenliğin olmadığını varsayar [12].

Bu modelin temel özellikleri aşağıdaki gibidir:

1. Daha dar güven aralıkları elde edilir.
2. Çalışmalar arası varyans bileşeni hesaba katılmadığı için çalışmaların homojenliği konusunda açık bilgi elde edilemez.

3. Küçük çalışmalar büyük çalışmalar kadar duyarlı olmayabilir [1].

$i=1, \dots, k$ ,  $k$  toplam çalışma sayısı olmak üzere  $i$ . çalışma için etki büyüklüğü  $T_i$ ,  $\theta$  sabit etki büyüklüğü ve  $\varepsilon_i$  hata terimi ile,

$$T_i = \theta + \varepsilon_i$$

biçimindedir. Sabit etkili ağırlıklı ortalama etki büyüklüğü (fixed-effects weighted mean effect size),

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{T_i}{v_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{v_i}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.1)$$

eşitliği ile hesaplanır. Burada  $w_i$ , ağırlıklı sabit etki varyansının tersidir ( $1/v_i$ ). Ağırlıklı ortalama  $\bar{T}$ 'nin sabit etki varyansı,

$$\text{Var}(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

biçimindedir. %  $(1-\alpha)$  güven aralığı ise  $\bar{T} \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\bar{T})}$  ifadesi ile elde edilir [19].

#### 2.4.2. Rastgele Etkili Model

Rastgele etkili (random effect) model, hem çalışmalar arası değişimi hem de çalışmaların kendi içerisindeki değişimi çözümlemeye yarar. Çalışmalar arası değişim beklenen değişimden küçük ise sabit etkili model ile rastgele etkili modelin kullanımında çıkan sonuçlar arasında fark yoktur, aksi takdirde çalışmalar arası değişimin çalışmaların ağırlıklandırılmasında kullanılması gerekir [14]. Rastgele etkili model, bütün etki büyüklüklerinin çeşitliliklerinin örneklem hatasına ek olarak kitledeki çeşitliliklerden de kaynaklandığını varsayar [12].

Bu modelin temel özellikleri aşağıda verilmiştir:

1. Varyansın çalışmalar arası bileşeni de dikkate alındığı için daha geniş güven aralıkları elde edilir.
2. Çalışmalar arası varyans bileşeni hesaba katıldığından dolayı çalışmaların homojenliği konusunda bir fikir edinilebilir.
3. Küçük çalışmalarda daha duyarlıdır [1].

Rastgele etkili model, etki büyüklüklerinin sabit ortalama ve varyansla rastgele dağıldığını varsayar. Rastgele etki analizinde amaç, genel ağırlıklı ortalamayı ve genel varyansı tahmin etmektir.  $T_i$ , i. çalışmadaki etki büyüklüğünün tahmini,  $\theta_i$ , i. çalışmadaki gerçek etki büyüklüğü ve  $e_i$ , hata terimi olmak üzere;

$$T_i = \theta_i + e_i$$

biçimindedir.  $\tau^2$ , rastgele etki varyansı ve  $v_i$  sabit etki varyansı ( $T_i$  etki büyüklüğünün çalışma içi varyansı) olmak üzere i. çalışmanın etki büyüklüğünün varyansı,

$$\text{Var}(T_i) = v_i^* = v_i + \hat{\tau}^2$$

biçimindedir.  $\hat{\tau}^2 = 0$  olduğunda rastgele etkili model sabit etkili modele dönüşür.

Burada,

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{c} & Q \geq k - 1 \\ 0 & Q < k - 1 \end{cases} \quad (2.2)$$

biçimindedir. Burada Q, sabit etki için hesaplanan homojenlik istatistiği (Q istatistiği),

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T}) \quad (2.3)$$

biçimindedir. Burada  $\bar{T}$ , Eşitlik (2.1)'deki sabit etkili ağırlıklı ortalama etki büyüklüğüdür. k çalışma sayısı olmak üzere c, sabit etki ağırlıklarına bağlı olarak,

$$c = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2.4)$$

biçiminde yazılır. Rastgele etkili ağırlıklı ortalama,

$$\bar{T}^* = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{T_i}{v_i^*}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{v_i^*}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* T_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

eşitliği ile elde edilir. Burada rastgele etkili ağırlıklı ortalama varyansı,

$$\text{Var}(\bar{T}^*) = \sum_{i=1}^k \frac{1}{v_i^* + \tau^2} = \sum_{i=1}^k w_i^*$$

biçimindedir.  $\%(1-\alpha)$  güven aralığı,

$$\bar{T}^* \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\bar{T}^*)}$$

ile hesaplanır.

Rastgele etkili ağırlıklı ortalama ve varyans hesaplandıktan sonra etki büyüklükleri için homojenlik testi yapılmalıdır. Rastgele etkili modelde homojenlik, varyans bileşeni  $\tau^2$ 'nin sifıra eşitliğini yani çalışmalar arası değişim olmadığını gösterir [12, 19].

## **2.5. Meta Analizde Etki Büyüklüğü ve Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesi**

Etki büyüklüğü kavramı meta analizinin temelini oluşturmaktadır. Etki büyüklüğü iki grup arasındaki farklılığın indeksi olarak alınabilmektedir. Meta analizinde istatistiksel olarak birleştirilenler etki büyüklükleridir. Sonuçları birleştirmenin değişik yöntemleri vardır ancak bu yöntemlerin tümü her bir çalışma için etki büyüklüklerini belirleyip birleştirmeye dayanmaktadır. Araştırmalardan elde edilen etki büyüklüklerine ve istatistiksel model seçimine göre farklı birleştirme yöntemleri kullanılmaktadır. Eğer etki büyüklüğü sayısal ise ortalamalara, sonuç nominal ise oranlara, sonuçlar bağlantıyı gösteriyor ise korelasyona dayanır [20]. Olasılık değerlerinin birleştirilmesi için kullanılan Fisher testi, Winer testi, Stouffer testi ve Lojit yöntem; test istatistiklerinin birleştirilmesi için yöntemler; odds oranı, risk oranı gibi ikili değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi için Mantel-Haenszel yöntemi, Peto yöntemi, DerSimon-Laird yöntemi; sürekli test sonuçlarının birleştirilmesi için yöntemler ve korelasyon katsayılarının birleştirilmesi için Fisher, Hedges-Olkin, Hunter-Schmidt yöntemleri mevcuttur [12].

### **2.5.1. p Değerlerinin Birleştirilmesi İçin Fisher Testi**

Fisher testi birbirinden bağımsız k tane p değerinin birleştirilmesi için yaygın olarak kullanılan istatistiksel yöntemlerden biridir. Bu yöntemde her bir çalışmaya ait sonucun istatistiksel olarak anlamlılığını özetleyen p değerleri deney grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılığının önemini test etmek için kullanılmaktadır. k tane bağımsız p değerini birleştirip özet bir p değeri elde etmek için Fisher tek düze (uniform) dağılım ile ki-kare dağılımı arasındaki bağlantıyı sağlamıştır. Eğer U tek düze dağılım gösteriyor ise,  $-2\log U$  değeri iki serbestlik dereceli bir ki-kare dağılımı göstermektedir. Test istatistiği,

$$p = -2 \sum_{i=1}^k \log p_i$$

biçimindedir ve bu değer 2k serbestlik dereceli bir ki-kare dağılımının üst sınır değerini gösteren c kritik değeri ile karşılaştırılır [4].

### 2.5.2. Stouffer Testi

Araştırmada z test istatistiği kullanıldığında yararlanılan bir yöntemdir. Hesaplamalarının Fisher ve Winer yöntemlerinden daha açık olması avantajdır. Bu yöntemde, her bir çalışmada hesaplanan p değerlerinin her birine ayrı ayrı karşılık gelen z değerleri birikimli standart normal dağılım fonksiyonu  $\Phi(x)$  yardımıyla  $p_i = \Phi(z_i)$  olacak biçimde her bir çalışma için tanımlanır. Bu yöntemde kullanılan test istatistiği,

$$z = \frac{\sum_{i=1}^k z_i}{\sqrt{k}}$$

biçimindedir ve standart normal dağılım tablosu ile karşılaştırılır [4].

### 2.5.3. Tippett Testi

Meta analizinde her bir çalışmaya ait ortaya çıkan p olasılık değerlerinin birleştirilmesi istendiği zaman yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri de Tippett (1931) tarafından önerilen Tippett testidir. Eldeki veriler üstel ailelerin üyesi (sürekli) ise Tippett testinin kullanılması tercih edilir. k tane birbirinden bağımsız p olasılık değerleri içerisinde en küçük değerli olan  $p_1$  ise bu değer  $\alpha$  anlamlılık düzeyinde  $(1-\alpha)^{1/k}$  ile karşılaştırılarak test edilir.  $p_1 < 1-(1-\alpha)^{1/k}$  ise  $H_0$  hipotezi kabul edilir [4].

### 2.5.4. Lojit Yöntem

Birbirinden bağımsız k tane p değerinin birleştirilmesi için kullanılan diğer bir yöntem lojit yöntemidir. p değerleri aşağıdaki gibi lojit forma dönüştürülür:

$$L = \sum_{i=1}^k \log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)$$

Test istatistiği,

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

biçiminde elde edilir ve  $(5k+4)$  serbestlik dereceli t dağılımı ile karşılaştırılır [4].

### 2.5.5. Test İstatistiklerinin Birleştirilmesi

Meta analizinde test istatistiklerinin birleştirilmesi için de yöntemler mevcuttur. Çalışmalardan elde edilen test istatistikleri  $T_1, \dots, T_k$  sırasıyla  $a_1, \dots, a_k$  serbestlik dereceleri ile ki kare dağılımı gösteriyorsa  $T = T_1 + T_2 + \dots + T_k$  istatistiği,  $a = a_1 + a_2 + \dots + a_k$  serbestlik derecesi ile ki kare dağılımına sahiptir. Ayrıca test istatistikleri bilinen varyansla normal dağılım gösteriyorsa test istatistiklerinin doğrudan birleşimine uygulanabilir. Diğer

bir yaklaşım da Winer (1971) tarafından önerilmiştir.  $k_i$  serbestlik dereceli t rastlantı değişkeninin  $k_i / (k_i - 2)$  varyansı ile normal dağıldığı varsayılır ve t değişkenlerinin toplamı normal dağılımlı değişkenlerin toplamı gibi düşünülür. Bu yöntemin örneklem sayısı büyük olduğunda kullanılması uygundur [4].

### 2.5.6. Mantel Haenszel Yöntemi

Mantel Haenszel yöntemi odds oranlarının birleştirilmesinde kullanılır.  $a_i, b_i, c_i$  ve  $d_i$   $2 \times 2$  tablo gözelerindeki değerler,  $i, 1$ 'den  $k$ 'ye kadar birleştirilecek çalışmalar,  $n_i, i$  çalışmadaki toplam birim sayısı olmak üzere  $i$  çalışma için odds oranı ve varyansı sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i} \quad (2.5)$$

$$v_i = \frac{n_i}{b_i c_i} \quad (2.6)$$

Her bir çalışma varyansının tersiyle ağırlıklandırılarak Mantel Haenszel yöntemiyle hesaplanan tahmin değeri,

$$\bar{T}_{MH(OR)} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i OR_i}{\sum_{i=1}^k w_i} = \frac{\sum_{i=1}^k a_i d_i / n_i}{\sum_{i=1}^k b_i c_i / n_i} \quad (2.7)$$

biçimindedir. Tahmin edilen odds oranının  $\log \bar{T}_{MH(OR)}$ 'nin varyansı,

$$\text{Var}_{MH(\ln(OR))} = \frac{\sum_{i=1}^k P_i R_i}{2 \left( \sum_{i=1}^k R_i \right)^2} + \frac{\sum_{i=1}^k (P_i S_i + Q_i R_i)}{2 \left( \sum_{i=1}^k R_i \right) \left( \sum_{i=1}^k S_i \right)} + \frac{\sum_{i=1}^k Q_i S_i}{2 \left( \sum_{i=1}^k S_i \right)^2}$$

biçiminde tahmin edilir. Burada,

$$P_i = (a_i + d_i) / n_i$$

$$Q_i = (b_i + c_i) / n_i$$

$$R_i = a_i d_i / n_i$$

$$S_i = b_i c_i / n_i$$

biçimindedir. Odds oranı  $\theta$  ile gösterildiğinde  $(1-\alpha)$  güven düzeyinde güven aralığı,

$$\exp \left[ \ln(\bar{T}_{MH(OR)}) - Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}_{MH(\ln OR)}} \right] \leq \theta \leq \exp \left[ \ln(\bar{T}_{MH(OR)}) + Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}_{MH(\ln OR)}} \right]$$

biçiminde elde edilir [12, 21].

### 2.5.7. Peto Yöntemi

Peto yöntemi Mantel Haenszel yönteminin değiştirilmiş bir formudur. Bu yöntem genellikle meta analizine alınan çalışmalardaki birimlerin ait oldukları gruplara rastgele dağıtıldığı denemelerde kullanılmaktadır [21, 22].

$E_i$  ve  $O_i$  sırasıyla  $i$ . çalışmanın tedavi grubunun beklenen değeri ve gözlenen değeri,  $n_i$   $i$ . çalışmadaki gözlem sayısı,  $n_{ti}$   $i$ . çalışmada yeni tedavi grubunun gözlem sayısı,  $d_i$   $i$ . çalışmada kontrol ve tedavi grubunun toplam gözlem sayısı,

$$E_i = (n_i / n_{ti})d_i$$

ve  $v_i$ ,

$$v_i = E_i [(n_i - n_{ti})/n_i] [(n_i - d_i)/(n_i - 1)]$$

ile hesaplanmak üzere  $k$  çalışma için birleştirilmiş odds oranı  $\bar{T}_{\text{PETO(OR)}}$ ,

$$\bar{T}_{\text{PETO(OR)}} = \exp \left[ \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k v_i} \right]$$

eşitliği ile elde edilir. Tahmin edilen odds oranının logaritmasının varyansı,

$$\text{Var}(\ln \bar{T}_{\text{PETO(OR)}}) = \left( \sum_{i=1}^k v_i \right)$$

biçimindedir.  $\%(1-\alpha)$  güven aralığı için ise,

$$\exp \left( \frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\sum_{i=1}^k v_i}}{\sum_{i=1}^k v_i} \right)$$

eşitliği kullanılır [12].

### 2.5.8. DerSimonian-Laird Yöntemi

Meta analizinde teorik yapı olarak rastgele etkili model temel alınacaksa, bu yöntem en uygun olanıdır. Etki büyüklükleri odds oranı olduğunda kullanılan birleştirme yöntemidir.  $\hat{\tau}^2$  rastgele etkili model için tahmin edilen çalışmalar arası varyans olmak üzere her bir çalışma için sabit etkili varyansın tersi olan  $w_i$  ağırlıkları kullanılarak hesaplanan yeni ağırlıklar,



$$w_i^* = \frac{1}{\left[ (1/w_i) + \hat{\tau}^2 \right]}$$

biçimindedir. Burada her bir çalışmanın varyansı Mantel Haenszel yönteminde Eşitlik (2.6) ile hesaplanır.  $\hat{\tau}^2$  Eşitlik (2.2)' deki gibi elde edilir. Burada Q için Eşitlik (2.3)'de etki büyüklüğü ve sabit etkili ağırlıklı ortalama etki büyüklüğü yerine odds oranı ve Mantel Haenszel yöntemi ile hesaplanan birleştirilmiş tahmin değerleri geldiğinde aşağıdaki ifade elde edilir:

$$Q = \sum_{i=k}^k w_i \left( \ln OR_i - \ln \left( \bar{T}_{MH(OR)} \right) \right)^2$$

Bu eşitlikteki  $OR_i$  ve  $\bar{T}_{MH(OR)}$  sırasıyla Eşitlik (2.5) ve Eşitlik (2.7)'deki gibi hesaplanır.

DerSimonian–Laird yöntemiyle hesaplanan birleştirilmiş etki büyüklüğü aşağıdaki gibidir:

$$\ln \bar{T}_{DL} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \ln OR_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

Birleştirilmiş tahminin varyansı,

$$\text{Var}(\bar{T}_{DL}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

ile verilir ve DerSimonian-Laird yöntemi ile meta analizi sonucunda birleştirilmiş odds oranı için  $(1-\alpha)$  güven düzeyinde güven aralığı,

$$\exp \left[ \left( \ln \bar{T}_{DL} \right) - Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\bar{T}_{DL})} \right] \leq \theta \leq \left[ \left( \ln \bar{T}_{DL} \right) + Z_{\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\bar{T}_{DL})} \right]$$

biçiminde elde edilir [21].

### 2.5.9. Sürekli Test Sonuçlarının Birleştirilmesi

Hasselblad ve Hedges (1995) sürekli test sonuçlarının birleştirilmesi için eşit varyansla normal dağılım gösteriyorlarsa ayırt edici ve etkili bir ölçüm olarak deneysel ortalamaların standartlaştırılmış farkını kullanmayı önermişlerdir [23]. Deneme ve kontrol grubu gibi incelenen bağımsız iki grup varsa i. çalışmanın etki büyüklüğü aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$d_i = c(d_i) \frac{\bar{X}_i - \bar{Y}_i}{S_{pi}^2}$$

Burada  $\bar{X}_i$  ve  $\bar{Y}_i$  sırasıyla i. çalışma için deneme ve kontrol gruplarının ortalamaları ve  $n_{xi}$  ve  $n_{yi}$  sırasıyla deneme ve kontrol gruplarının örneklem büyüklüklerini göstermek üzere  $c(d_i)$ ,

$$c(d_i) = 1 - \frac{3}{4(n_{xi} - n_{yi}) - 9}$$

ile elde edilen d için küçük örneklem yanı düzeltmesi ve ortak varyans,

$$S_{pi}^2 = \frac{(n_{xi} - 1)S_{xi}^2 + (n_{yi} - 1)S_{yi}^2}{n_{xi} + n_{yi} - 2}$$

biçiminde hesaplanır. Elde edilen standartlaştırılmış ortalama fark için varyans,

$$\text{Var}(d_i) = \frac{n_{xi} + n_{yi}}{n_{xi}n_{yi}} + \frac{d_i^2}{2(n_{xi} + n_{yi})}$$

biçimindedir [19]. Buradan ağırlıklar,

$$w_i = \frac{1}{\text{Var}(d_i)}$$

olacak biçimde birleştirilmiş etki büyüklüğü,

$$d_s = \frac{\sum_{i=1}^k w_i d_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

biçimindedir [4].

### 2.5.10. t İstatistiklerinin Birleştirilmesi İçin Fisher Yöntemi

Araştırmacıların çoğu grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t istatistiğini kullanır. t istatistiği örneklem genişliğine bağlı olduğundan ölçüm etkisinin genişliğini bulmak için uygun değildir. d istatistiği t istatistiğinin bir çeşididir ve örneklem genişliğinden bağımsız olarak uygulanır. t istatistiğinin d ve r istatistiklerine dönüşümü sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.  $V_D$  ve  $V_K$  sırasıyla deneme ve kontrol gruplarının varyansı ve  $n_D$  ve  $n_K$  sırasıyla deneme ve kontrol gruplarındaki örneklem genişliği, n toplam örneklem genişliği olmak üzere  $V_w$ , grup içi varyansı,

$$V_w = (n_D V_D + n_K V_K) / n$$

biçimindedir.  $\bar{Y}_D$  ve  $\bar{Y}_K$  sırasıyla deneme ve kontrol grubu ortalamalarını göstermek üzere etki büyüklüğü istatistiği,

$$d = (\bar{Y}_D - \bar{Y}_K) / \sqrt{V_w}$$

biçiminde hesaplanır. t istatistiğinin d istatistiğine dönüşümü,

$$d = \frac{2t}{\sqrt{n}}$$

biçimindedir. t istatistiğinin r korelasyon katsayısına dönüşümü ise,

$$r = \frac{t}{\sqrt{t^2 + n - 2}}$$

biçimindedir [24].

### 2.5.11. Hedges-Olkin Yöntemi

Çalışmalardan elde edilen korelasyon katsayıları Fisher'in Z dönüşümü kullanılarak standart normal dağılıma dönüştürülür. i. çalışma için dönüşüm aşağıdaki gibi yapılır:

$$z_{ri} = \frac{1}{2} \log \left( \frac{1+r_i}{1-r_i} \right)$$

Hedges ve Olkin (1985) sabit etkili ve rastgele etkili model için birleştirilmiş z değerini hesaplamak için ağırlıklandırmaları modele göre yapmıştır. Her bir çalışma için varyansın tersiyle ağırlıklandırılan birleştirilmiş z değeri ve standart hatası sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$\bar{z}_r = \frac{\sum_{i=1}^k w_i z_{ri}}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$Sh(\bar{z}_r) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}}$$

Sabit etkili model için her bir çalışmanın varyansı  $v_i = 1/(n_i - 3)$  olmak üzere  $w_i = 1/v_i$  ile ağırlıklandırılır. Rastgele etkili model çalışmalar arası değişimin yanında çalışma içi değişimi de çözümlenmeye kattığı için her bir çalışmanın varyansı  $v_i^* = v_i + \tau^2$  biçimindedir. Bu durumda ağırlıklar  $w_i^* = (v_i + \tau^2)^{-1}$  ile hesaplanır. Rastgele etki varyansı Eşitlik (2.2)'deki gibi hesaplanır ancak burada kullanılacak yeni ağırlıklıklar  $w_i^*$  olacaktır ve

$$Q = \sum_{i=1}^k (n_i - 3)(z_{ri} - \bar{z}_r)^2$$

biçiminde ifade edilecektir [4, 25].

### 2.5.12. Hunter-Schmidt Yöntemi

Bu yöntemde etki büyüklüğü hesaplanmasında Fisher'in Z dönüşümü kullanılmadan korelasyon katsayıları doğrudan kullanılmaktadır. Her bir korelasyon katsayısını örneklem büyüklüğü ile ağırlıklandırarak korelasyon katsayıları birleştirilir. Birleştirilmiş korelasyon katsayısı,

$$\bar{r} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i r_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

biçimindedir. Birleştirilmiş korelasyon katsayısının varyansı aşağıdaki gibidir [25]:

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

### 2.6. Meta Analizde Heterojenlik ve Heterojenliğin Belirlenmesinde Kullanılan Testler

Meta analizinde çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri birbirinden farklı olabilmektedir. Önemli olan farklılıkların kabul edilebilir düzeyde olmasıdır. Hall ve Rosenthal'a (1991) göre etki büyüklüklerinin çeşitliliğinin incelenmesi önemlidir [26]. Bu nedenle, etki büyüklüklerinin farklılığını belirlemek amacıyla heterojenlik testleri kullanılmaktadır. Meta analizinde istatistiksel heterojenliği açıklamak için hipotez testi yapılmakta ve anlamlılık durumuna göre sonuçlar yorumlanmaktadır [1]. Heterojenliğin belirlenmesinde normalleştirilmiş Z değerlerinin çizimi, forest plot, radial plot ve L'Abble plot gibi grafiksel gösterimler, Q istatistiği ve bunlara ek olarak bazı alternatif yöntemler kullanılmaktadır [12].

#### 2.6.1. Normalleştirilmiş Z Değerlerinin Çizimi

Her bir çalışma için standartlaştırılmış artıklar veya Z değerleri,

$$z_i = \frac{(T_i - \bar{T})}{sh(T_i)}$$

biçiminde elde edilmektedir. Burada  $T_i$ , k çalışmadaki sonuçları;  $\bar{T}$ ,  $1/\text{Var}(T_i)$  ile ağırlıklandırılmış tahminlerin ağırlıklı ortalamasını;  $sh(T_i)$  her bir  $T_i$ 'nin standart hatasını göstermektedir. Çalışmalar arasındaki farkların rastgele olduğu yokluk hipotezi altında, z değerleri 0 ortalama ve 1 varyansla normal dağılım gösterir [12].

### 2.6.2. Forest Plot

Meta analizi sonuçlarının görsel olarak daha iyi anlaşılabilmesi için literatürde çok sık rastlanılan gösterim etki büyüklüklerinin çizimi olan forest plot çizimidir. Her çalışmanın etki tahminlerini, %95 güven aralıklarını ve birleştirilmiş etki büyüklüğü sonuçlarını eksenler üzerinde gösterir. Her çalışmanın nokta tahminini belirlemek için varyansının tersiyle orantılı tahmin yapılır. Bu çizim her bir çalışmanın tahminleri arasındaki değişkenliği hakkında fikir verir [12].

### 2.6.3. Radial Plot

Radial plot ilk olarak Galbraith tarafından 1988'de tanımlanmıştır. Yatay ekseninde standart hatanın tersi  $1/\sqrt{\text{Var}(T_i)}$ , dikey ekseninde her bir çalışmanın sonucunun standart hatasına bölümü  $T_i/\sqrt{\text{Var}(T_i)}$  yer alır. Yatay eksen üzerinde her bir çalışmanın konumu meta analizinde ağırlığını gösterir. Meta analizinde standart hatası büyük, ağırlığı küçük olan noktalar y eksenine yaklaşır. Orijinden geçen doğrudan gözlenen eğim, çalışmada tahmin edilen sonuca karşılık gelir. Buna ek olarak, eğer bir gözlem değeri orijinden geçen ağırlıklı olmayan regresyon doğrusuna uymazsa, bu doğrunun eğimi sabit etki meta analizinde birleştirilmiş tahmine karşılık gelir. Homojen deneme kümesini oluşturan noktalar doğru boyunca birim standart sapmayla eş varyanslı olarak dağılacaktır. Örneğin, sabit varyanslı noktalar doğru boyunca geniş veya dar olamaz. Regresyon doğrusu üzerinde olmayan noktalar aykırı gözlemleri gösterir ki bu da heterojenliğin çalışmalar arasında dağılması demektir. Çoğu kez regresyon doğrusu bütün noktaların üzerinden geçemez ve dağılımı yaklaşık olarak temsil eder. Gerçekte her çalışma noktası ve regresyon doğrusu arasındaki uzaklık  $q_i^2$ , heterojenlik istatistiği için her çalışmanın dağılımı olarak tanımlanmıştır. Noktalar olası heterojenlik kaynaklarını belirlemeye yardımcı olmak amacıyla kullanılan farklı semboller veya renkler aracılığıyla çalışmaların alt kümeleri ayırt edilebilir [12].

### 2.6.4. L'Abble Plot

L'abble plot ilk kez L'Abble tarafından 1987'de tanımlanmıştır ve genellikle ikili değişkenlerin (binary variable) sonuçlarının olduğu meta analizinde kullanılır. Tedavi grubundaki olay riski her deneme için kontrol grubundaki riske karşı çizilir. Eğer denemeler homojen ise, noktalar doğruya yakın olacaktır. Böylece büyük sapmalar veya saçılımlar olası heterojenliği gösterecektir. Radial plot çizimine benzer şekilde çalışmaların

farklı alt grupları farklı semboller kullanılarak çizilebilir ve çizim sembolü büyüklükleri, çalışma tahminlerinin doğruluğuyla orantılı yapabilir [12].

### 2.6.5. Q İstatistiği

Heterojenliğin test edilmesinde yaygın olarak kullanılan, basit bir istatistiksel test olan Q istatistiğidir. Bu istatistik ile tüm çalışmaların etki büyüklüklerini eşit kabul eden hipotez ( $H_0 : \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$ ) test edilir. Q istatistiği Eşitlik (2.3)'deki gibi elde edilir. Eşitlik (2.1), Eşitlik (2.3)'te yerine konularak düzenlendiğinde,

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

biçiminde elde edilir. Bu test istatistiğinin anlamlılık testi k-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımının kritik değeri ile karşılaştırılarak yapılmaktadır. Heterojenlik testinin gücü birçok durumda birleştirilen çalışmaların sayısının küçüklüğünden dolayı düşüktür. Bu nedenle anlamlılık düzeyi 0,05 yerine 0,10 kullanılması meta analizinde çok karşılaşılan bir durumdur [12].

### 2.6.6. Alternatif Yöntemler

- Heterojenlik testi genellikle Q istatistiği üzerine düzenlenmiş olmasına rağmen, meta analizinde başka testler de mevcuttur. Çalışmalar arası değişimi tahmin etme ve çalışmalardaki grup içi heterojenliği açıklamada tek yönlü varyans analizini (ANOVA) kullanmak alternatif bir yaklaşımdır [4, 27].
- Gail ve Simon (1985), olabilirlik oran istatistiğine göre incelenmiş nitel etkileşim testini yani etki yönündeki farklılıkları test etmeyi amaçlamıştır. Nitel etkileşim bir denemede hasta alt kümesi yönünde farklı tedavi etkisinin olabileceğini gösterir [27, 28].
- Biggerstaff ve Tweedie (1997), meta analitik modellerin genel karşılaştırması için olabilirlik oran testini önermişlerdir [29]. Hardy ve Thompson (1996) ileriye doğru tekrarlı süreçten ya da doğrudan olabilirlik maksimizasyonu ile hesaplanan en çok olabilirlik tahminlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir [27, 30].

### 2.7. Yayın Yanı

Meta analizinde araştırmacı ilgilenilen konu için tüm çalışmaları bulmayı ve değerlendirmeyi hedeflenmektedir. Ancak tüm çalışmalara ulaşmak her zaman mümkün değildir. Diğer bir yandan istatistiksel olarak anlamlı olmayan ve olumsuz sonuçların

yayınlanmasındansa istatistiksel olarak anlamlı ve olumlu sonuçlar veren makalelerin yayınlanması tercih edilir ve yalnızca yayınlanmış sonuçların birleştirilmesi yanlış sonuçlara neden olabilir. Bazı yazarlar ise istatistiksel olarak önemsiz çıkmış sonuçların reddedileceği için dergilere gönderilmesini zaman kaybı olarak görür. Ayrıca uluslararası dergilerin yalnızca İngilizce makaleleri yayınlaması, olumsuz sonuçlara ulaşmış farklı dilde yazılan makalelerin yerel dergilerde daha fazla yer bulması yayın yanına sebep olmaktadır. Yayınlanmamış çalışmaların da analize dahil edilmesi gerekir [31]. Yayın yanı olup olmadığının testi için meta analizinde bireysel çalışmalardan elde edilen etki değerine karşı standart hata grafiğinin çizildiği funnel plot çizimi, Begg ve Mazumdar'ın tanımladığı rank korelasyon testi (Begg's test) ve Egger'in tanımladığı doğrusal regresyon testi (Egger's test) kullanılmaktadır [12].

### **2.7.1. Funnel Plot Çizimi**

Meta analizinde bireysel çalışmalardan elde edilen etki değerine karşı standart hatanın grafiği çizildiğinde elde edilen görüntü huni biçiminde olduğunda yayın yanı olmadığı ifade edilebilir. İstatistiksel olarak önemli ve olumlu sonuçlar ya da daha büyük etki büyüklük tahminleri veren çalışmaların yayınlanma şansı daha yüksekse funnel plot çizimi huni biçimi dışında bir görüntü verebilir.

Büyük etki büyüklüğü elde edilmiş örneklem büyüklüğü küçük çalışmaların yayınlanması daha olasıyken, gerçek etki küçük ancak sıfır olmayan bir etki büyüklüğü elde edilmiş örneklem büyüklüğü küçük olan çalışmalar istatistiksel olarak önemli olmayacaktır. Bunun sonucunda Funnel plot çiziminde küçük etki büyüklüğü tahmin eden örneklem büyüklüğü küçük çalışmalar yetersiz olacak ve bu çalışmalar arasında daha büyük etkili tahminler ve örneklem büyüklüğü büyük çalışmalar arasında daha küçük etkili tahminler çarpık bir görüntü oluşturacaktır. Bu da etki büyüklüğü tahmininin olduğundan daha büyük elde edilmesine neden olacaktır [12].

### **2.7.2. Rank Korelasyon Testi**

Funnel plot görsel bir yöntem olduğundan yorumlardaki farklılığı ortadan kaldırmak için rank korelasyon testi (Begg's Test) kullanılır. Begg ve Mazumdar (1994) etki tahminleri ile varyansları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu test model varsayımı içermeyen, dağılımdan bağımsız bir yöntemdir. Ancak güç açısından zayıf olduğu için test önemsiz çıktığında yayın yanı olma ihtimali göz ardı edilemez. k çalışma için standartlaştırılmış etki büyüklükleri,

$$T_i^* = (T_i - \bar{T}_i) / (\tilde{v}_i^*)^{1/2}$$

biçimindedir. Burada,

$$\bar{T}_i = \left( \sum_{i=1}^k v_i^{-1} T_i \right) / \sum_{i=1}^k v_i^{-1}$$

eşitliği ile elde edilir.  $T_i$  ve  $v_i$  i. çalışma için sırasıyla etki büyüklüğü ve örneklem varyansı olmak üzere,

$$\tilde{v}_i^* = \text{Var}(T_i - \bar{T}_i) = v_i - \left( \sum_{j=1}^k v_j^{-1} \right)^{-1}$$

eşitliği ile elde edilir. Normalleştirilmiş test istatistiği  $Z$ , kuyruk içermeyen veri için normalleştirilmiş Kendall rank korelasyon test istatistiğidir ve

$$Z = (P - Q) / [k(k-1)(2k+5)/18]^{1/2}$$

eşitliği ile hesaplanır. Burada  $P$ , bir faktör için aynı sırada sıralanmış tüm mümkün eşlerin sayısını,  $Q$  ise ters yönde sıralanmışların sayısını göstermektedir. Bu istatistik standart normal dağılım tablosu ile karşılaştırılır [12].

### 2.7.3. Doğrusal Regresyon Testi

Egger (1997) funnel plot çiziminin asimetrisini test etmek için bir yöntem önermiştir.  $i = 1, 2, \dots, k$  olmak üzere  $T_i$  ve  $v_i$  sırasıyla her bir çalışmanın etki büyüklüğü ve örneklem varyansı tahmini olsun.  $T_i^* = T_i / v_i^{1/2}$  ve  $s^{-1} = 1 / v_i^{1/2}$  olarak tanımlansın ve ağırlıklar  $w_i = 1/v_i$  olsun.  $w$  ağırlıklarıyla, standart ağırlıklı doğrusal regresyon (standard weighted linear regression) kullanılarak  $T^* = \alpha + \beta s^{-1}$  denklemi yazılır. Burada  $\hat{\alpha}$  asimetri ölçüsü olarak kullanılır ve 0'dan farklı ise yayın yanı olduğu söylenebilir. Doğrusal regresyon testi rank korelasyon testinden daha güçlü bir testtir [12].



## 3. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİ

### 3.1. Giriş

Yaşam çözümlemesi (survival analysis) öncelikli olarak tıp ve biyoloji bilimlerinde kullanılmasının yanı sıra sosyal bilimlerle ekonomi, mühendislik ve daha birçok alanda karşımıza çıkmaktadır. Yaşam çözümlemesi, sonuç değişkeni incelenen bir olayın gerçekleştiği ana kadar geçen süre olduğunda kullanılan istatistiksel işlemler bütünüdür. Zaman gün, hafta, ay, yıl olabileceği gibi olay gerçekleştiği anda birimin yaşı da olabilir [7]. Ekonomide işsizlik dönemlerinin süresi, endüstriyel uygulamalarda makine bileşeninin ömrü, tıpta kanser hastasının ölümüne kadar geçen süre örnek olarak gösterilebilir [11]. Yaşam çözümlemesinin amaçları, yaşam verilerinden yaşam fonksiyonu ya da tehlike (hazard) fonksiyonunu tahmin etmek, bu yaşam ya da tehlike fonksiyonlarını karşılaştırmak ve yaşam süresini etkileyen açıklayıcı değişkenleri belirlemektir.

### 3.2. Yaşam Süresi

Yaşayan bir organizmanın ya da cansız bir nesnenin belirli bir başlangıç zamanı ile ölümü ya da başarısızlığı arasında geçen zamana yaşam süresi ya da başarısızlık süresi denir ve  $T$  ile gösterilir.  $T$  tanımı gereği sürekli ve pozitif bir değere sahiptir [10, 32].

### 3.3. Durdurma

İleriye yönelik çalışmalarda en sık karşılaşılan problemlerden biri deneklerin ya da olayın araştırma boyunca tam olarak izlenememesidir. Yaşam süresi tam olarak bilinmediğinde durdurulmuş durum söz konusu olur. Durdurma üç şekilde ortaya çıkabilir. Çalışmanın bitiş noktasına kadar olay gerçekleşmemiş olabilir (administrative censoring). Çalışma bitmeden birimle irtibat sona ermiş olabilir ve birimden bilgi alınamamış olabilir (lost to follow up) ya da çalışma ilgilenilen olay dışında başka bir olay ile sonlanabilir (withdrawing) [11]. Durdurulmuş birimlerin yaşam sürelerinin de incelemeye katılması gerekir. Bu nedenle yaşam süresiyle ilgili çalışmalarda özel teknikler kullanılmalıdır [12].

### 3.4. Yaşam Çözümlemesinde Kullanılan Fonksiyonlar

Yaşam çözümlemesinde yaşam süresi ya da başarısızlık süresi olarak tanımlanan  $T$  rastlantı değişkeninin farklı fonksiyonları kullanılmıştır. Bunlar olasılık yoğunluk fonksiyonu, yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonudur.

#### 3.4.1. Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

Yaşam süresi  $T$ 'nin olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}, \quad 0 < t < \infty$$

dağılım fonksiyonu ise;

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(x) dx, \quad 0 < t < \infty$$

biçiminde tanımlanır [33].

### 3.4.2. Yaşam Fonksiyonu

Yaşam fonksiyonu, T rastlantı değişkeninin t'den büyük olma olasılığı olarak tanımlanır ve

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(x) dx, \quad 0 < t < \infty$$

biçiminde gösterilir. Yaşam fonksiyonu,

$$S(t) = 1 - F(t)$$

olarak da verilebilir. Monoton azalan soldan sürekli bir fonksiyon olan yaşam fonksiyonunun t=0 ve t=∞ için aldığı değerler aşağıdaki gibidir [33]:

$$S(0) = \lim_{t \rightarrow 0} S(t) = 1$$

$$S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0.$$

### 3.4.3. Tehlike Fonksiyonu

Tehlike fonksiyonu, t zamanına kadar yaşayan birimin (t, t+Δt) zaman aralığında yaşamının sona ermesi riskinin bir tanımıdır. Tehlike fonksiyonu,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T > t)}{\Delta t}$$

biçiminde tanımlanır. Tehlike fonksiyonu, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve yaşam fonksiyonu kullanılarak

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

eşitliği yardımıyla da elde edilebilir. h(t) aşağıdaki özellikleri taşır:

$$1. h(t) \geq 0$$

$$2. \int_0^{\infty} h(t) dt = \infty \quad [33].$$

### 3.5. Yaşam Çözümlemesi Yöntemleri

Yaşam tablosu, yaşam dağılımı ve Kaplan Meier yaşam fonksiyonu tahmini yöntemlerinin tümü yaşam süresinin dağılımını bir örneklemden tahmin etmek için kullanılan yöntemlerdir. İki ya da daha çok grubun yaşam olasılıklarını karşılaştırmak için kullanılan yöntemler vardır. Yaşam çözümlemesinde, yaşam süresi üzerinde açıklayıcı değişkenlerin etkilerini modellemede kullanılan regresyon modelleri mevcuttur [34].

#### 3.5.1. Yaşam Olasılıklarının Tahmini

##### 3.5.1.1. Yaşam Tablosu Yöntemi

Yaşam tablosu yönteminde (life table method; actuarial method), yaşam süreleri aralıklara bölünür ve her bir aralıkta başarısızlık sayısı ölçülür. Bu yöntemde iki varsayım vardır. Birincisi belirli zaman aralığı içindeki durdurmaların rastlantı eseri olduğu, ikincisi “j” zaman aralığı içinde yaşam olasılığının önceki zaman aralıklarından bağımsız olduğudur.  $j=1,2, \dots, m$  tane aralık için  $t'_j$  ile  $t'_{j+1}$  zaman aralığında  $m_j$ , başarısızlık sayısını,  $c_j$ , durdurulmuş gözlem sayısını ve  $n_j$  yaşayan birim sayısını yani j. aralığın başında riskte olan birim sayısını gösterebilir. Durdurmanın j. aralık boyunca tek düze gerçekleştiği varsayımı altında bu aralık boyunca riskte olan birim sayısı  $n'_j = n_j - (c_j / 2)$  ile, j. aralıkta başarısızlık olasılığı  $m_j / n'_j$  ile ve karşılık gelen yaşam olasılığı  $(n'_j - m_j) / n'_j$  ile hesaplanır. Yaşam fonksiyonunun yaşam tablosu tahmini,

$$S^*(t) = \prod_{j=1}^k \left( \frac{n'_j - m_j}{n'_j} \right) \quad t'_k \leq t < t'_{k+1}, k=1,2,\dots,m$$

biçiminde elde edilir [35].

##### 3.5.1.2. Kaplan Meier Tahmini

Kaplan Meier tahmini, Product Limit tahmini olarak da bilinir. Bu tahmin yöntemi, yaşam olasılıklarını elde etmek için en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Kaplan Meier tahmin edicisi sürekli yaşam verilerini kullanarak yaşam fonksiyonunu bulur. Gözlem sınırlarının bilinmesi gerekli değildir ve az sayıdaki birim için de kullanışlıdır.

n birim üzerinden gözlenen ve  $k \leq n$  olmak üzere başarısızlık süreleri  $t_1 < \dots < t_k$  şeklinde sıralandığında,  $t_j$ 'deki başarısızlıkların sayısı  $m_j$  ile ve yaşam süreleri gözlenmemiş birimler için durdurma zamanları  $L_j$  ile gösterildiğinde  $S(t)$ 'nin Kaplan Meier tahmini,

$$\hat{S}(t) = \prod_{j < t} \left( \frac{n_j - m_j}{n_j} \right)$$

şeklinde tanımlanır. Burada  $n_j$ ,  $t_j$  zamanında riskte olan yani  $t_j$ 'den hemen önce durdurulmamış ve yaşayan birimlerin sayısıdır. Durdurma zamanı  $L_j$ , gözlenen başarısızlık zamanına eşitse durdurma zamanının başarısızlık zamanından  $\varepsilon$  kadar büyük olduğu varsayılır. Bu varsayım durdurulmuş birime ait başarısızlık zamanının kendi durdurma zamanından büyük olacağı varsayımından kaynaklanmaktadır. Durdurma yoksa,  $n_1 = n$  ve  $n_{j+1} = n_j - m_j$  ( $j=1,2,\dots,k$ )

olur ve  $\hat{S}(t) = (\text{Yaşam süresi} \geq t \text{ olan gözlemlerin sayısı})/n$ ,  $t \geq 0$  olarak gösterilen deneysel yaşam fonksiyonuna dönüşür.

Durdurma olduğunda yaşam fonksiyonunun varyans tahmini,

$$\text{Var}(\hat{S}(t)) = \hat{S}^2(t) \sum_{j:t_j < t} \frac{m_j}{n_j(n_j - m_j)}$$

eşitliği ile hesaplanır. Durdurma olmadığında ise varyans tahmini,

$$\text{Var}(\hat{S}(t)) = \frac{\hat{S}(t)[1 - \hat{S}(t)]}{n}$$

biçimindedir [36].

### 3.5.2. Yaşam Eğrilerinin Karşılaştırılmasında Kullanılan Yöntemler

Kaplan Meier tahmini ile elde edilen iki ya da daha fazla yaşam olasılığının karşılaştırılmasında kullanılan parametrik olmayan testler vardır. Bu testlerden bazıları, log-rank, Gehan, Peto-Peto ve Tarone-Ware testleridir [37,38]. Orantılı tehlikeler varsayımı sağlandığı durumda en çok kullanılan test log-rank testidir. Bu test Mantel Haenszel testi olarak da bilinir. Log-rank testi ile  $i$ . düzey için başarısız olan birimlerin gözlenen sayısı ile beklenen sayısı arasındaki farklılık incelenir.

Birinci düzey için başarısız olan birimlerin beklenen gözlem sayısı,

$$e_{ij} = \frac{n_{1j}m_j}{n_j} \quad j=1, 2, \dots, k \quad \text{ve} \quad i=1,2$$

biçiminde elde edilir. Burada  $m_{1j}$ ,  $j$ . başarısızlık zamanında birinci düzeydeki durdurma sayısı,  $m_{2j}$   $j$ . başarısızlık zamanındaki ikinci düzeydeki durdurma sayısı olmak üzere  $m_j = m_{1j} + m_{2j}$ 'dir.  $n_{1j}$ ,  $j$ . başarısızlık zamanındaki birinci düzeyde riskte olan birim sayısı ve  $n_{2j}$ ,  $j$ . başarısızlık zamanında ikinci düzeyde riskte olan birim sayısı olmak üzere  $n_j = n_{1j} + n_{2j}$ 'dir.

$O_i$ , başarısız olan birimlerin gözlenen sayısı ve  $E_i$ , başarısız olan birimlerin beklenen sayısı olmak üzere,

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^k (m_{ij} - e_{ij}) \quad i=1,2$$

biçimindedir ve  $O_i - E_i$  farkının varyansı,

$$\hat{\text{Var}}(O_i - E_i) = \sum_{j=1}^k \frac{n_{1j}n_{2j}m_j(n_j - m_j)}{n_j^2(n_j - 1)} \quad i=1,2$$

olmak üzere log-rank test istatistiği,

$$U_L = \frac{(O_i - E_i)^2}{\text{Var}(O_i - E_i)}$$

eşitliği ile hesaplanır.

$$v_{1j} = \frac{n_{1j}n_{2j}m_j(n_j - m_j)}{n_j^2(n_j - 1)}$$

olarak gösterilmek üzere  $U_L$  varyansı,

$$\text{Var}(U_L) = \sum_{j=1}^r v_{1j}$$

biçimindedir. Başarısızlık zamanlarının yeterli olması durumunda,

$$\frac{U_L}{\sqrt{\text{Var}(U_L)}} \sim N(0,1)$$

olduğundan,

$$\frac{U_L^2}{\text{Var}(U_L)} \sim \chi_1^2$$

ifadesi bir serbestlik derecesi ile ki-kare dağılımı gösterir.

Orantılı tehlikeler varsayımı sağlanmadığında Gehan ve Peto-Peto testlerinin diğer testlerden daha güçlü olduğu, log-rank testinin ise böyle durumlarda uygun olmadığı, tersi durumda ise log-rank testinin en yüksek güce sahip olduğu ifade edilmektedir [39].

Log-rank testi tüm başarısızlıklara eşit ağırlık verirken Gehan ve Peto-Peto testleri erken görülen başarısızlıklara daha fazla ağırlık vermektedir. Bu nedenle, Gehan ve Peto-Peto testlerinin iki yaşam dağılımlarındaki erken farklılıkları belirlemesi daha olası iken, log-rank testi sağ kuyruktaki farklılıklar için daha duyarlı olmaktadır [34, 40].

İki dağılım farklı, fakat onların tehlike ya da yaşam fonksiyonları çakışiyorsa log-rank ve Gehan çok güçlü değildir. Bu durumda Tarone-Ware gibi diğer testleri incelemek gerekmektedir. Ağırlıklandırılmış log-rank testlerinden biri olan Tarone-Ware test istatistiğinde  $f$  sabit bir fonksiyon olmak üzere en yaygın kullanılan ağırlık fonksiyonu  $w_j = f(n_j) = n_j^{1/2}$  şeklindedir ve  $w_j = 1$  olduğunda Tarone-Ware Test istatistiği log-rank test istatistiğine dönüşür [37].

### 3.5.3. Regresyon Modelleri

Birçok durumda incelenen yaşam süresinin başka faktörler tarafından da etkilenebileceği göz önünde bulundurulduğunda, bağımlı değişken olan yaşam süresi üzerinde açıklayıcı değişkenlerin de etkilerinin modellendiği regresyon modelleri yaşam çözümlemesinde önemli bir yer almaktadır. Modelleme sürecinin amacı tehlike fonksiyonunu etkileyen açıklayıcı değişkenleri belirlemek ve birime ait tehlike fonksiyonunu elde etmektir. Yaşam çözümlemesinde regresyon modelleri yarı parametrik ve parametrik regresyon modelleri olmak üzere iki bölümde incelenecektir.

#### 3.5.3.1. Yarı Parametrik Regresyon Modelleri

Cox regresyon modeli, tabakalandırılmış Cox regresyon modeli ve genişletilmiş Cox regresyon modeli yarı parametrik regresyon modelleridir.

Orantılı tehlikeler modeli olarak da bilinen Cox regresyon modeli orantılı tehlikeler varsayımına dayanmasına rağmen yaşam süreleri için olasılık dağılımının belirli bir biçimi yoktur. Cox regresyon modelinde açıklayıcı değişkenler vektörü  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  ve  $h_0(t)$  açıklayıcı değişkene sahip olmayan ( $\mathbf{x}=\mathbf{0}$ ) bir birimin temel tehlike fonksiyonu olmak üzere  $\mathbf{x}$  bilindiğinde yaşam süresi  $T$ 'nin tehlike fonksiyonu,

$$h(t | x_1, x_2, \dots, x_p) = h_0(t)g(x_1, x_2, \dots, x_p)$$

ya da

$$h(t | \mathbf{x}) = h_0(t)g(\mathbf{x})$$

biçiminde gösterilir. Cox regresyon modeli  $g(\mathbf{x})$  fonksiyonunun açıklayıcı değişkenlerin üstel fonksiyonu olduğunu varsayar ve  $\mathbf{b} = (b_1, b_2, \dots, b_p)$  açıklayıcı değişkenlerin katsayılarını göstermek üzere  $g(\mathbf{x})$ ,

$$g(\mathbf{x}) = \exp\left(\sum_{j=1}^p b_j x_j\right) = \exp(\mathbf{b}'\mathbf{x})$$

biçiminde ifade edilir. Bu durumda tehlike fonksiyonu,

$$h(t | \mathbf{x}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p b_j x_j\right) = h_0(t) \exp(\mathbf{b}'\mathbf{x})$$

biçiminde ifade edilir [34].

Uzun süreli yaşam verileri ile çözümlenmeler yapıldığında açıklayıcı değişkenlerin değerlerinin zamanla değiştiği dolayısıyla tehlike fonksiyonunun da değişime uğradığı görülmektedir. Bu durumda orantılı tehlikeler varsayımı bozulmakta ve orantısız tehlikeler ortaya çıkmaktadır. Orantılı tehlikeler varsayımının sağlanmaması durumunda Cox regresyon modeli kullanılamamaktadır.

Tabakalandırılmış Cox regresyon modelinde orantılı tehlikeler varsayımını sağlamayan değişkenler tabakalandırılır. Tabakalandırılmış veri alt gruplara ayrılır ve model her bir tabaka için uygulanır. Temel tehlike fonksiyonu tabakalar arası farklı olduğundan tehlikeler orantılı değildir [41].

Cox regresyon modelinde zamana bağlı değişkenler varsa ve gözlem süresi uzun ise orantısız tehlikeler ortaya çıkar. Bu durumda genişletilmiş Cox regresyon modeli kullanılır. Zamandan bağımsız değişkenler  $x_1, x_2, \dots, x_{p_1}$ , zamana bağlı değişkenler  $x_1(t), x_2(t), \dots, x_{p_2}(t)$ ,  $b$  ve  $\delta$  katsayılar vektörü,  $p_1$  orantılı tehlikeler varsayımını sağlayan,  $p_2$  orantılı tehlikeler varsayımını sağlamayan açıklayıcı değişkenlerin sayısı olmak üzere genişletilmiş Cox regresyon modeli,

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^{p_1} b_i x_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j x_j(t)\right]$$

biçimindedir [7, 41].

### 3.5.3.2. Parametrik Regresyon Modelleri

Yaşam süresi için belirli bir dağılım varsayımında bulunan modeller parametrik regresyon modelleridir. Parametrik regresyon modelleri için yaşam süresinin dağılımı bellidir. Bu dağılıma ait temel tehlike fonksiyonu kullanılarak parametrik regresyon modeli için koşullu tehlike fonksiyonu bulunur [42]. Parametrik regresyon modelleri için yapılan tahminler daha kesin olmaktadır. Parametrik regresyon modelleri orantılı tehlikeler modelleri ve hızlandırılmış başarısızlık süresi (accelerated failure time; AFT) modelleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Orantılı tehlikeler regresyon modelleri, üstel, Weibull ve Gompertz regresyon modelleridir. AFT modelleri ise üstel, Weibull, log-normal, log-lojistik ve genelleştirilmiş gamma regresyon modelleridir. Parametrik orantılı tehlikeler

modellerinde açıklayıcı değişkenlerin tehlike fonksiyonu üzerindeki etkileri incelenirken, AFT modellerinde açıklayıcı değişkenlerin yaşam süresi üzerindeki etkileri ölçülmektedir.

Parametrik orantılı tehlikeler modeli, Cox regresyon modelinin parametrik biçimidir. Açıklayıcı değişkenler vektörü  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  ile gösterilmek üzere t zamanındaki koşullu tehlike fonksiyonu,

$$h(t | \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\mathbf{b}'\mathbf{x})$$

biçimindedir. Üstel dağılım ve Weibull dağılımı parametrik orantılı tehlikeler modeli için en yaygın kullanılan modellerdir. Weibull dağılım için  $\lambda$  şekil parametresi,  $\alpha$  ölçek parametresi olmak üzere sırasıyla yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonu,

$$\left. \begin{aligned} S(t) &= \exp(-\lambda t^\alpha) \\ h_0(t) &= \lambda \alpha t^{\alpha-1} \end{aligned} \right\} \lambda, \alpha > 0$$

biçimindedir.  $\alpha < 1$  olduğunda tehlike oranı azalmakta,  $\alpha > 1$  olduğunda tehlike oranı artmaktadır. Üstel dağılım, Weibull dağılımın  $\alpha=1$  için özel halidir. Üstel dağılım için sırasıyla yaşam fonksiyonu ve tehlike fonksiyonu,

$$\left. \begin{aligned} S(t) &= \exp(-\lambda t) \\ h_0(t) &= \lambda \end{aligned} \right\} \lambda > 0$$

biçimindedir. Gompertz dağılımı için sırasıyla yaşam ve tehlike fonksiyonu  $\lambda > 0$  için,

$$S(t) = \exp\left(\frac{\lambda}{\theta} (1 - e^{\theta t})\right)$$

$$h(t) = \lambda \exp(\theta t)$$

biçimindedir [43].

AFT modelleri açıklayıcı değişkenlerin yaşam süresi üzerindeki etkilerini ölçer. Yaşam süresi T'nin logaritması ve açıklayıcı değişkenler arasında doğrusal bir ilişki olduğu varsayımı altında yaşam süresi T'nin logaritması genel biçimiyle,

$$\log T = a_0 + \sum_{j=1}^p a_j x_j + \sigma \varepsilon \quad (3.1)$$

olarak yazılabilir. Burada  $x_j$  ( $j=1, 2, \dots, p$ ) açıklayıcı değişkenler,  $a_j$  ( $j=1, 2, \dots, p$ ) katsayılar,  $\sigma$  bilinmeyen ölçek parametresi ve  $\varepsilon$  hata terimidir.

Eşitlik (3.1)'de  $\sigma=1$  olmak üzere üstel regresyon modelinde yaşam süresinin logaritması,



$$\log T_i = a_0 + \sum_{j=1}^p a_j x_{ji} + \varepsilon_i = \mu_i + \varepsilon_i$$

biçimindedir. T üstel dağılım gösterir ve tehlike, yoğunluk ve yaşam fonksiyonu sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$h(t, \lambda_i) = \lambda_i = \exp \left[ - \left( a_0 + \sum_{j=1}^p a_j x_{ji} \right) \right] = \exp(-\mu_i)$$

$$f(t, \lambda_i) = \lambda_i \exp(-\lambda_i t)$$

$$S(t, \lambda_i) = \exp(-\lambda_i t)$$

i. birimin tehlikesi  $h_i(t, \lambda_i)$ , j. birimin tehlikesi  $h_j(t, \lambda_j)$  olmak üzere bu iki birimin tehlike oranı,

$$\frac{h_i(t, \lambda_i)}{h_j(t, \lambda_j)} = \frac{\lambda_i}{\lambda_j} = \exp \left[ -(\mu_i - \mu_j) \right] = \exp \left[ - \sum_{k=1}^p a_k (x_{ki} - x_{kj}) \right]$$

biçimindedir. Bu oran zamandan bağımsızdır ve orantılı tehlikeler modelinin özel bir durumudur.

Weibull regresyon modelinde i. birimin yaşam süresinin logaritması,

$$\log T_i = a_0 + \sum_{k=1}^p a_k x_{ki} + \sigma \varepsilon_i = \mu_i + \sigma \varepsilon_i \quad (3.2)$$

biçiminde gösterilir. Burada  $\mu_i = a_0 + \sum_{k=1}^p a_k x_{ki}$ 'dir. T,  $\lambda_i = \exp(-\mu_i/\sigma)$  ve  $\gamma = 1/\sigma$  parametreleriyle Weibull dağılımı gösterir ve tehlike, yoğunluk ve yaşam fonksiyonları sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$h(t, \lambda_i, \gamma) = \lambda_i \gamma t^{\gamma-1}$$

$$f(t, \lambda_i, \gamma) = \lambda_i \gamma t^{\gamma-1} h(t, \lambda_i, \gamma) = \lambda_i \gamma t^{\gamma-1} \exp(-\lambda_i t^\gamma)$$

$$S(t, \lambda_i, \gamma) = \exp(-\lambda_i t^\gamma)$$

Herhangi iki birimin tehlike oranı,

$$\frac{h_i}{h_j} = \exp \left( - \frac{\mu_i - \mu_j}{\sigma} \right) = \exp \left( - \frac{1}{\sigma} \sum_{k=1}^p a_k (x_{ki} - x_{kj}) \right)$$

biçimindedir ve zamandan bağımsızdır. Bu model de orantılı tehlikeler modelinin özel bir durumudur.

Log-normal regresyon modelinde  $i$ . birimin yaşam süresi  $T$  genel biçimiyle Eşitlik (3.2)'deki gibi gösterilir. Bu modelde  $T$  log-normal dağılım gösterir ve yoğunluk ve yaşam fonksiyonları sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$f(t, \mu_i, \sigma^2) = \frac{\exp\left[-(\log t - \mu_i)^2 / 2\sigma^2\right]}{\sqrt{2\pi\sigma}t}$$

$$S(t, \mu_i, \sigma^2) = 1 - \Phi\left(\frac{\log t - \mu_i}{\sigma}\right)$$

Tehlike fonksiyonu ise  $x_1, x_2, \dots, x_p$  açıklayıcı değişkeleri, bilinmeyen  $\sigma$  parametresi ve  $a_0, a_1, \dots, a_p$  katsayılarıyla aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\log h(t, \sigma, a_0, a_1, \dots, a_p) = \log h_0 [t \exp(-\mu)] - \mu$$

Tehlike fonksiyonu zamandan bağımsız olmadığı için orantılı tehlikeler modeli değildir.

Log-lojistik modelde ise  $T$  log-lojistik dağılım gösterir.  $\alpha_i = \exp(-\mu_i/\sigma)$ ,  $\gamma = 1/\sigma$  ve  $\mathbf{b} = (a_0, a_1, \dots, a_p, \sigma)$  olmak üzere yaşam fonksiyonu,

$$\log \frac{S(t, \mathbf{b})}{1 - S(t, \mathbf{b})} = -\log(\alpha t^\gamma) = \frac{\mu}{\sigma} - \gamma \log t$$

ya da

$$\log \frac{S(t, \mathbf{b})}{1 - S(t, \mathbf{b})} = \frac{a_0}{\sigma} + \frac{1}{\sigma} \sum_{k=1}^p a_k x_k - \gamma \log t$$

biçimindedir.

Genelleştirilmiş gamma modelinde ise  $\Gamma(\gamma)$  gamma dağılımı,  $I(a, x)$  tamamlanmamış gamma fonksiyonunu göstermek üzere  $\lambda_i = \exp(-\mu_i)$ ,  $\alpha = \frac{\delta}{\sigma}$  ve  $\gamma = \frac{1}{\delta^2}$  parametreleri ile  $T$ , sırasıyla aşağıdaki yoğunluk ve yaşam fonksiyonları ile genelleştirilmiş gamma dağılımı gösterir [34]:

$$f(t, \alpha, \lambda, \gamma) = \frac{|\alpha| \gamma^\gamma \lambda_i^{\alpha\gamma} t^{\alpha\gamma-1} \exp\left[-\gamma(\lambda_i t)^\alpha\right]}{\Gamma(\gamma)}$$

$$S(t, \alpha, \lambda, \gamma) = \begin{cases} \mathbf{I}\left(\gamma(\lambda_i t)^\alpha, \gamma\right) & \alpha < 0 \\ 1 - \mathbf{I}\left(\gamma(\lambda_i t)^\alpha, \gamma\right) & \alpha > 0 \end{cases}$$

## 4. YAŞAM VERİLERİNİN META ANALİZİ

Bir olay zamanı ile ilgilenen ve durdurulmuş veri içeren yaşam verilerinin meta analizinde özel yöntemlere ihtiyaç duyulur. Yaşam verilerinin birleştirilmesi için birçok yaklaşım kullanılır. Sabit noktada yaşam oranı farklarını ağırlıklandıran ve birleştiren, yaşam eğrilerini tanımlayan özet parametreleri hesaplayan ve birleştiren, yaşam verilerinde sıklıkla kullanılan tehlike oranlarını birleştiren teknikler mevcuttur [12].

### 4.1. Log Tehlike Oranlarının Tahmini ve Birleştirilmesi

En çok kullanılan özet tahmin log tehlike oranıdır, çünkü hem durdurulmuş gözlem hem de başarısız olmuş gözlem için kullanılan tek özet istatistiktir ve aynı zamanda iki Kaplan Meier eğrisi arasındaki farkın bir ölçümüdür. Birleştirme için sadece denemedeki tehlike oranını ve varyansını bilmek yeterlidir. Log tehlike oranı ve varyansı, her bir araştırma grubu için olayın gözlenen değeri ve olayın log-rank beklenen değerinden hesaplanabilir, ayrıca dolaylı olarak log-rank, Mantel Haenszel ya da ki-kare testi için hesaplanan p değerinden tahmin edilebilir. Bunlardan hiç biri yoksa yaşam eğrilerinden tahmin edilebilir. Başarısızlık süresi ve durdurma yoksa log tehlike oranı log risk oranına dönüşür.

Her deneme gurubunda karşılaştırılan bir araştırma grubu ve bir kontrol grubu için verilen veriler k tane çalışma için elde edilir ve birleştirilmiş log tehlike oranları  $\ln(\text{HR})$  ve varyansı  $\text{Var}(\ln\text{HR})$  aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\ln(\text{HR}) = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{\ln(\text{HR}_i)}{\text{Var}[\ln(\text{HR}_i)]}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{\text{Var}[\ln(\text{HR}_i)]}} \quad (4.1)$$

$$\text{Var}[\ln(\text{HR})] = \left[ \sum_{i=1}^k \frac{1}{\text{Var}[\ln(\text{HR}_i)]} \right]^{-1} \quad (4.2)$$

Log tehlike oranları her çalışma için doğrudan verilmediğinde bu oranları tahmin etmek için farklı yöntemler geliştirilmiştir [44].

#### 4.1.1. Log Tehlike Oranlarının ve Varyansının Doğrudan Tahmin Edilmesi

Log tehlike oranlarının doğrudan tahmini için iki yöntem geliştirilmiştir.

$O_{ri}$ : i. çalışmadaki araştırma grubunda gözlenen olay sayısı,

$O_{ci}$ : i. çalışmadaki kontrol grubunda gözlenen olay sayısı,

$E_{ri}$ : i. çalışmadaki araştırma grubunda log rank beklenen olay sayısı,

$E_{ci}$ : i. çalışmadaki kontrol grubunda log rank beklenen olay sayısı,

$1/V_{ri}$  : i. çalışmadaki log tehlike oranının Mantel Haenszel varyansı olmak üzere;

$$\ln(HR_i) = \ln\left(\frac{O_{ri}/E_{ri}}{O_{ci}/E_{ci}}\right) \quad (4.3)$$

ya da

$$\ln(HR_i) = \left(\frac{O_{ri} - E_{ri}}{V_{ri}}\right) \quad (4.4)$$

biçiminde hesaplanabilir. Bu formüllerden genellikle ilki tercih edilir. Ancak bir çalışmadaki toplam olay sayısı 25'ten küçük olduğu zaman bu iki formül birbirinden farklı sonuçlar verecektir. Bu iki log tehlike oranının varyans tahminleri,

$$\left[\frac{1}{E_{ri}} + \frac{1}{E_{ci}}\right] \quad (4.5)$$

ya da

$$\frac{1}{V_{ri}} \quad (4.6)$$

biçiminde hesaplanır. Yine bir çalışmadaki toplam olay sayısı küçük olduğunda bu iki formül farklı sonuçlar verecektir [44].

#### 4.1.2. Log Tehlike Oranı Varyansının Dolaylı Tahmini

Çalışmalarda bazen log tehlike oranı verilir ancak log tehlike oranının varyansı verilmez. Bu durumda  $(1-\alpha_i)$  güven düzeyi için log tehlike oranı güven aralığı sınırlarından yararlanarak log tehlike oranı varyansı aşağıdaki gibi tahmin edilir:

$$\text{Var}(\ln(HR_i)) = \left[\frac{GAUS_i - GAAS_i}{2\Phi^{-1}(1-\alpha_i/2)}\right]^2 \quad (4.7)$$

Burada, GAUS ve GAAS,  $\ln(HR_i)$  için sırasıyla güven aralığı üst sınırı ve alt sınırı değerleridir. Çalışmalarda genellikle tehlike oranı için güven aralığı sınırları verilir, bu durumda verilen sınırların logaritma değeri hesaplanarak varyans elde edilir. Güven aralıkları genellikle %95 güven düzeyi için verildiğinden payda  $2 \times 1.96$  değerini alır [44].

#### 4.1.3. Log Tehlike Oranının ve Varyansının Dolaylı Tahmini

Bazı çalışmalarda log-rank ya da Mantel Haenszel testi için p değeri verilir. Verilen diğer bir değer ise ki-kare istatistiği olabilir. Log-rank ve Mantel Haenszel ki-kare istatistikleri arasında fark olmadığı düşünülür. Çalışmalarda verilecek diğer bilgi ise iki grup için gözlenen olayların toplam sayısıdır. Log-rank testinin Mantel Haenszel yöntemi ile

hesaplanan  $V_{ri}$  tahmini için araştırma (tedavi) grubunun etkisi çok geniş olmadıkça ve iki gruptaki rastgelelik oranı 1:1 olduğu sürece ve  $O_i$  iki gruptaki toplam başarısızlık sayısı olmak üzere;

$$V_{ri} \approx O_i/4 \quad (4.8)$$

değerini alır ve  $\chi_{M-H}^2$  log-rank istatistiğinin Mantel Haenszel versiyonu,  $p_i$  iki yönlü p değeri ve  $\Phi$  normal dağılımın birikimli dağılım fonksiyonu olmak üzere;

$$\frac{O_{ri} - E_{ri}}{\sqrt{V_{ri}}} = \sqrt{\chi_{M-H}^2} = \Phi^{-1}(1-p_i/2) \quad (4.9)$$

biçiminde hesaplanır. Eşitlik (4.8) ve Eşitlik (4.9) birleştirildiğinde,

$$(O_{ri} - E_{ri}) = 1/2 \times \sqrt{O_i} \times \Phi^{-1}(1-p_i/2) \quad (4.10)$$

biçiminde elde edilir. İki grup için rastgelelik oranı 1:1 olmadığına  $R_{ri}$  ve  $R_{ci}$  sırasıyla araştırma ve kontrol gurubu için rastgeleştirilmiş sayılar olmak üzere Eşitlik (4.8);

$$O_i R_{ri} R_{ci} / (R_{ri} + R_{ci})^2 \quad (4.11)$$

biçimindedir.  $V_{ri}$ 'nin diğer bir tahmini ise

$$O_{ri} O_{ci} / O_i \quad (4.12)$$

ile hesaplanır.  $V_{ri}$ 'nin tahmini için Eşitlik (4.8), Eşitlik (4.11) ve Eşitlik (4.12) arasında en iyi seçim log tehlike oranı büyüklüğünün birleşimine ve gözlenen olay sayısına bağlıdır. Ancak her zaman bir tahmini diğerine tercih etmeye karar vermek için yeterli bilgiye sahip olunmaya bilinir. Bu nedenle tüm yöntemlerle tahmin edip karşılaştırma yapılabilir. Parmar vd.'nin (1998) yaptığı çalışmada Eşitlik (4.8) ve Eşitlik (4.11) en iyi sonucu vermiştir. Eşitlik (4.11) ve Eşitlik (4.12) kullanılarak,

$$O_{ri} - E_{ri} = \frac{\sqrt{O_i R_{ri} R_{ci}}}{(R_{ri} + R_{ci})} \times \Phi^{-1}\left(1 - \frac{p_i}{2}\right) \quad (4.13)$$

ve

$$O_{ri} - E_{ri} = \sqrt{\frac{O_{ri} O_{ci}}{O_i}} \times \Phi^{-1}\left(1 - \frac{p_i}{2}\right) \quad (4.14)$$

elde edilir. Eşitlik (4.10), Eşitlik (4.13) ve Eşitlik (4.14)'ten herhangi biri Eşitlik (4.4)'te kullanılarak log tehlike oranı tahmin edilir.  $1/V_{ri}$  tahmini için de Eşitlik (4.8), Eşitlik (4.11) ya da Eşitlik (4.12) kullanılır [44].

#### 4.1.4. Log Tehlike Oranı ve Varyansının Tahmin Edilmesinde Orantılı Tehlike Modeli Tahminlerinin Kullanımı

Araştırma ve kontrol grubu karşılaştırmalarında Cox orantılı tehlike modelinde log tehlike oranı tahmini doğrudan verilebilir ya da p değeri ile log tehlike oranı tahmin edilebilir. Bu tahmin için kullanılacak standart hata verilmemişse varyans daha önce anlatılan dolaylı tahmin yöntemlerinden Eşitlik (4.7) ya da Eşitlik (4.8) kullanılarak hesaplanabilir. Ancak beklenenin aksine Cox model log rank oranı tahminini Mantel Haenszel yöntemine göre daha doğru tahmin etmez. Tahminin büyüklüğünü etkiler [44].

#### 4.1.5. Log Tehlike Oranı ve Varyansının Yaşam Eğrilerinden Tahmin Edilmesi

Yukarıda bahsedilen yaklaşımlardan hiç biri log tehlike oranı tahmini için kullanılamıyorsa yaşam eğrilerinden yararlanılabilir. Zaman eksenini her deneme için T aralığa bölünür ve her bir aralık için log tehlike oranları tahmin edilip aralıklar üzerinden tabakalandırma ile log tehlike oranları birleştirilir ve her bir aralık için log tehlike oranı elde edilir. Bu hesaplamalar yapılırken aşağıdaki adımlar izlenir:

**Adım 1.** k tane denemede her bir grup (araştırma ve kontrol) için önceden belirlenmiş zaman noktalarında Kaplan-Meier eğrisinden yaşam olasılıkları elde edilir. Hastaların minimum ve maksimum takip süreleri çalışmadan elde edilir. Zaman aralığının başlangıcındaki ve zaman aralığı boyunca riskte olan hastaların sayıları arasındaki farka ihtiyaç vardır. Bu fark zaman aralığı boyunca durdurma sayısını verecektir.  $(t-1, t)$  zaman aralığı için  $t_s$  aralığın başlangıç zamanını ve  $t_e$  aralığın bitiş zamanını gösterir.

**Adım 2.** Her bir zaman aralığı için yaşayanların ve riskte olanların sayısı hesaplanır. Bunu hesaplamak için her zaman aralığındaki durdurma sayısı için minimum ve maksimum takip sürelerini kullanan algoritmadan yararlanır. N araştırma grubundaki toplam hasta sayısı,  $F_{\min}$  denemedeki minimum takip süresi,  $F_{\max}$  denemedeki maksimum takip süresi,  $t_s$   $(t-1, t)$  zaman aralığının başlangıç zamanı,  $t_e$   $(t-1, t)$  zaman aralığının bitiş zamanı ve  $R_{ri}(t_s)$   $(t-1, t)$  zaman aralığının başlangıcında riskte olan hasta sayısı olsun.  $t_s \geq F_{\min}$  ve  $F_{\min} \leq t_e \leq F_{\max}$  ise  $(t-1, t)$  zaman aralığı boyunca durdurmanın sabit bir oranla olduğu varsayımı altında  $(t-1, t)$  zaman aralığında durdurulmuş hasta sayısı  $x/2$ 'dir.

$$\frac{(F_{\max} - t_s)}{R_{ri}(t_s)} = \frac{(t_e - t_s)}{x}$$

eşitliğinden yararlanılarak,

$$x = R_{ri}(t_s) \frac{(t_e - t_s)}{(F_{\max} - t_s)}$$

eşitliği elde edilir. Bu durumda (t-1, t) zaman aralığında durdurulmuş hasta sayısı,

$$R_{ri}(t_s) \left\{ \frac{1}{2} \frac{(t_e - t_s)}{(F_{max} - t_s)} \right\} \quad (4.15)$$

ile elde edilir. Maksimum ve minimum takip sürelerinin tahmini için önerilen biçimi aşağıdaki gibidir:

$t_s < F_{min}$  ve  $t_e < F_{min}$  ise durdurulmuş hasta sayısı = 0'dır.

$t_s < F_{min}$  ve  $F_{min} \leq t_e \leq F_{max}$  ise  $t_s = F_{min}$  olur ve Eşitlik (4.15)'ten durdurulmuş hasta sayısı bulunur.

$t_s < F_{min}$  ve  $t_e > F_{max}$  ise  $t_s = F_{min}$  ve  $t_e = F_{max}$  olur ve Eşitlik (4.15)'ten durdurulmuş hasta sayısı bulunur.

$t_s > F_{min}$  ve  $t_e > F_{max}$  ise  $t_e = F_{max}$  olur ve Eşitlik (4.15)'ten durdurulmuş hasta sayısı bulunur.

Bu yöntem zaman aralığı boyunca hastaların sabit bir hızla durdurulduğunu varsayar. (t-1, t) aralığı boyunca araştırma grubundaki ölüm riskindeki hastaların sayısı;

$$R_{ri}(t) = R_{ri}(t-1) - D_{ri}(t-1) - C_{ri}(t)$$

ile verilir. Burada,  $R_{ri}(t-1)$ , (t-2, t-1) zaman aralığı boyunca araştırma grubundaki riskte olan hastaların sayısı,  $D_{ri}(t-1)$ , (t-2, t-1) zaman aralığı boyunca araştırma grubundaki ölüm sayısı,  $C_{ri}(t-1)$ , (t-2, t-1) zaman aralığı boyunca araştırma grubundaki durdurulmuş hasta sayısıdır. Kontrol grubu için de benzer şekilde ifadeler tanımlanabilir.  $R_{ri}(0)$  ve  $R_{ci}(0)$  araştırma ve kontrol grubunu içeren toplam hasta sayısını verir.  $D_{ri}(0) = D_{ci}(0) = C_{ri}(0) = C_{ci}(0) = 0$ 'dır. (t-1, t) aralığı boyunca durdurulmuş hasta sayısını hesaplamak için bu zaman aralığının başlangıcında yaşayan ve riskte olan hastaların sayısına ihtiyaç duyulur. Araştırma gurubu için riskte olan hastaların sayısı,

$$R_{ri}(t_s) = R_{ri}(t-1) - D_{ri}(t-1)$$

olur. Kontrol grubu için de benzer biçimde ifade edilebilir. (t-1, t) zaman aralığı boyunca durdurulmuş hasta sayısı Eşitlik (4.15) ile tahmin edilebilir. (t-1, t) zaman aralığı başlangıcında riskte olan hasta sayısı ve aynı aralıkta durdurulmuş hasta sayısı ile araştırma grubunda aralık boyunca riskte olan hasta sayısı,

$$R_{ri}(t) = R_{ri}(t_s) - C_{ri}(t)$$

ile ifade edilir. Kontrol grubu için de benzer eşitlik verilebilir. Riskte olanların sayısı yayımlanan çalışmalarda yaşam eğrileriyle verilmişse bunlar  $R_{ri}(t_s)$  ve  $R_{ci}(t_s)$  değerlerinin tahmini olarak kullanılabilir. Araştırma gurubunda (t-1, t) zaman aralığındaki ölüm sayısı,

$$D_{ri}(t) = \left[ R_{ri}(t) \times \left( \frac{S_{ri}(t_s) - S_{ri}(t_e)}{S_{ri}(t_s)} \right) \right]$$

eşitliği ile bulunur. Burada  $S_{ri}(t_s)$ , araştırma gurubunda (t-1, t) zaman aralığı başlangıcındaki Kaplan Meier eğrisinden elde edilen yaşam olasılığının tahmini ve  $S_{ri}(t_e)$  araştırma gurubunda (t-1, t) zaman aralığı sonundaki Kaplan Meier eğrisinden elde edilen yaşam olasılığının tahminidir.

**Adım 3.** Olay ve durdurma zamanları hesaplamalarda gerçek değerleri olmadığından tehlike oranı görel risk (relative risk) ile tahmin edilebilir. (t-1, t) zaman aralığında tahmin edilen log tehlike oranı ve varyansı sırasıyla,

$$\ln(HR_i(t)) = \ln \left( \frac{D_{ri}(t)/R_{ri}(t)}{D_{ci}(t)/R_{ci}(t)} \right)$$

$$\text{Var}[\ln(HR_i(t))] = \frac{1}{D_{ri}(t)} + \frac{1}{R_{ri}(t)} + \frac{1}{D_{ci}(t)} + \frac{1}{R_{ci}(t)}$$

eşitlikleriyle hesaplanır. Araştırma ya da kontrol grubundaki ölüm sayısı yani  $D_{ri}(t)$  ya da  $D_{ci}(t)$ , 0'a eşit olursa varyansı hesaplamak güçleşecektir. Böyle bir durumda ölüm sayısının  $10^{-6}$  olduğu varsayılır.

**Adım 4.**  $t=1,2,\dots,T$  için  $HR_i(t)$  tehlike oranları bağımsızdır. Her deneme için genel (overall) log tehlike oranlarının tahmini Eşitlik (4.1)'e benzer bir biçimde verilir. Her bir deneme için genel log tehlike oranı her bir (t-1, t) zaman aralığı boyunca log tehlike oranı tahminlerinin ağırlıklandırılmış (her bir tahminin varyansının tersiyle) toplamıyla aşağıdaki gibi verilir:

$$\ln(HR_i) = \frac{\sum_{t=1}^T \frac{\ln(HR_i(t))}{\text{Var}[\ln(HR_i(t))]} }{\sum_{t=1}^T \frac{1}{\text{Var}[\ln(HR_i(t))]}}$$

Bu tahminin varyansı Eşitlik (4.2)'ye benzer şekilde,

$$\text{Var}[\ln(HR_i)] = \left[ \sum_{t=1}^T \frac{1}{\text{Var}[\ln(HR_i(t))]} \right]^{-1}$$



biçiminde tahmin edilebilir. Varyans tahminine alternatif bir yaklaşım her bir grupta hesaplanan ölümlerin toplam sayısıdır ve Eşitlik (4.8) kullanılarak bulunabilir.

Yayınlanmış yaşam eğrilerinden log tehlike oranlarını tahmin ederken birçok sorun ortaya çıkar. Yayınlanmış eğriler doğru okumak için çok küçük olabilir ve büyütme mümkün olmayabilir. Zaman aralıklarının uzunluğunun seçimi bu yöntemi tamamlayan önemli bir bileşendir. En iyi sonuç için zaman aralıkları, bu aralık içinde olay hızı daha küçük olacak şekilde seçilmelidir. Her bir zaman aralığı içinde olay hızı zaman aralığı başındakinin %20'sinden fazla olmaması istenir fakat bu her zaman mümkün değildir. Ayrıca son aralık aralığın bitişi maksimum takip süresi ( $F_{max}$ ) olacak şekilde seçilmelidir. Zaman aralıklarının eşit uzunlukta seçilmesine gerek yoktur, genellikle de olay hızları zaman içinde değişmeye eğilimli olduğu için aralıklar eşit uzunlukta değildir. Ancak araştırma ve tedavi grupları için genel yaşam eğrileri oluşturulacaksa meta analizinde zaman aralıklarının eşit seçilmesi tercih edilir.

Bu yaklaşımda zaman üzerinde tek düze durdurma olduğu varsayılır. Diğer bir varsayım hastaların bilgilerinin düzenli aralıklarla alındığıdır. Ancak zayıf iletişim ve zayıf takipten dolayı bitiş noktasında bir miktar bilgi kaybı olur. Bu durumda verilen herhangi bir zaman aralığında bu durdurulmuşlara yüzde 10 eklemek bir çözüm olacaktır ve Eşitlik (4.15)'te  $R_{ri}(t_s)$  terimi  $1.1 \times R_{ri}(t_s)$  olacaktır [44].

#### **4.2. Araştırma ve Kontrol Grupları İçin Denemelere Karşı Genel Yaşam Eğrilerinin Tahmin Edilmesi**

Araştırma ve kontrol grubu için genel yaşam eğrilerinin grafiksel bir tahmini yaşam eğrilerinden log tehlike oranının ve varyansının tahmin edilmesinde kullanılan yöntemlerin uyarlanması ile olabilmektedir. Log tehlike oranı ve varyansının yaşam eğrilerinden tahmin edilmesi için kullanılan adımlar 1. adımdan 3. adıma kadar izlenir. Her bir zaman aralığı boyunca bütün denemeler üzerinden genel tehlike oranı tahmini elde edilir. Meta analizindeki  $i=1,2,\dots,k$  deneme için  $(t-1, t)$  zaman aralığı için Eşitlik (4.1)'e benzer şekilde log tehlike oranı ve varyansı sırasıyla,

$$\ln(HR(t)) = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{\ln(HR_i(t))}{\text{Var}[\ln(HR_i(t))]}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{\text{Var}[\ln(HR_i(t))]}}$$

$$\text{Var}[\ln(\text{HR}(t))] = \left[ \sum_{i=1}^k \frac{1}{\text{Var}[\ln(\text{HR}_i(t))]} \right]^{-1}$$

biçiminde hesaplanır. Her bir zaman aralığı sonunda bütün denemeler üzerinden kontrol grubunda yaşayanların oranı her bir denemenin kontrol grubunda yaşayanlarının ağırlıklı ortalaması ile tahmin edilir.

$$w_{ci}(t_e) = \frac{R_{ci}(t_e)}{\sum_{i=1}^k R_{ci}(t_e)}$$

ağırlıkları vermek üzere ve

$$S_c(0) = S_{ci}(0) = 1 \text{ olmak üzere,}$$

$$S_c(t_e) = S_c(t_e - 1) \times \sum_{i=1}^k S_{ci}(t_e) \times w_{ci}(t_e)$$

biçiminde  $t_e$  zamanında kontrol grubunda genel yaşam olasılığı hesaplanır. Tedavi üzerinde genel yaşam olasılığını hesaplamak için her bir zaman aralığı boyunca kontrol gurubu için araştırma gurubunda görel ölüm riskinin sabit olduğu varsayılır. Diğer bir ifadeyle tehlikeler orantılıdır. Bu varsayım altında  $S_r(0) = 1$  olmak üzere  $t_e$  zamanında araştırma gurubundaki genel yaşam olasılığı,

$$S_r(t_e) = \exp \left[ \frac{\ln S_c(t_e)}{\text{HR}(t)} \right]$$

biçiminde elde edilir. Bu yöntemde log tehlike oranının her bir zaman aralığı içinde sabit, zaman aralıkları arasında değişken olduğu varsayılır. Bu yöntemin log tehlike oranlarının yaşam eğrilerinden tahmin edildiği yöntemle benzer sorunları vardır, ayrıca bir ya da birden çok çalışma için yaşam eğrisi verilmemiş olabilir. Böyle bir durumda bu çalışmalar genel yaşam eğrilerini oluşturmak için kullanılamaz [44].

### 4.3. Birleştirilmiş Yaşam Hızlarının Hesaplanması

Bu yöntem  $P_t$ 'yi kullanarak belirtilen zaman noktalarında her bir çalışmadan elde edilmiş bireysel yaşam hızlarını birleştirir. Burada  $P_t$  ile gösterilen meta analizi ile tahmin edilmiş,  $t$  zamanında birleştirilmiş yaşam hızıdır (pooled survival rates).  $S_{ij}$ ,  $j$ . çalışma için  $t$  zamanındaki yaşam hızı (Kaplan Meire eğrisi ya da yaşam tablosundan tahmin edilmiş Kaplan Meire tahmini ya da actüeryal tahmin olabilir);  $W_{ij}$ ,  $S_t$  varyansının tersi ve  $k$  meta analizine dahil edilen deneme sayısı olmak üzere  $P_t$ ,

$$P_t = \frac{\sum_{j=1}^k S_{tj} W_{tj}}{\sum_{j=1}^k W_{tj}}$$

biçimindedir.  $S_t$  varyansı her deneme için Greenwood formülü ile hesaplanmak üzere,

$$\text{Var}(S_t) = \sum_{i=1}^h \frac{D_t}{R_t(R_t - D_t)}$$

biçimindedir. Burada  $h$ , yaşam analizinde bölünmüş, 0 zamanından  $t$  zamanına izlenen zaman aralıklarının sayısıdır.  $D_t$  ise her bir zaman aralığındaki ölümlerin sayısı ve  $R_t$  aynı zaman aralığında risk altındaki hasta sayısıdır.

Verilen bir noktada her bir denemedeki yaşayanların oranı tahmin edildiğinde risk farkı ya da odds oranı gibi çıktılar için kullanılan sabit ya da rastgele etkili modeller kullanılarak çalışmalar birleştirilebilir [12, 45].

#### 4.4. Hunink ve Wong Yöntemi

Çalışmaları birleştirme heterojenliğe sebep olduğundan çalışmalar arası farklılıkları düzeltmek için açıklayıcı değişkenleri kullanarak farklı kaynaklardan gelen başarısızlık zamanı verilerini birleştiren bir yöntemdir. Bu modelde orantılı tehlikeler modeli ve Kaplan Meire yaklaşımı bireysel hasta verisi gerektirdiği için yaşam tablosu yaklaşımı kullanılır. Bu model yaşamın her aralıkta üstel dağıldığını varsayar. Bu model ile kontrollü çalışmalarda olduğu kadar kontrollü olmayan kohort çalışmaların sonuçları da birleştirilebilir. Bu yöntem rastgele etkili modelde ve her bir çalışma için yaşam tablolarının elde edilebileceği veriler gerektirir. Ancak her çalışma için bunlara ulaşmak mümkün değildir. Adımlar şöyle özetlenebilir:

1. Her bir çalışma için yaşam tablosu formunda mevcut veriler özetlenir.
2. Her aralık için referans düzeyin tehlike hızını tahmin etmek için veriler birleştirilir.
3. Her düzey için tehlike oranı ve yaşam eğrisi hesaplanır [12].

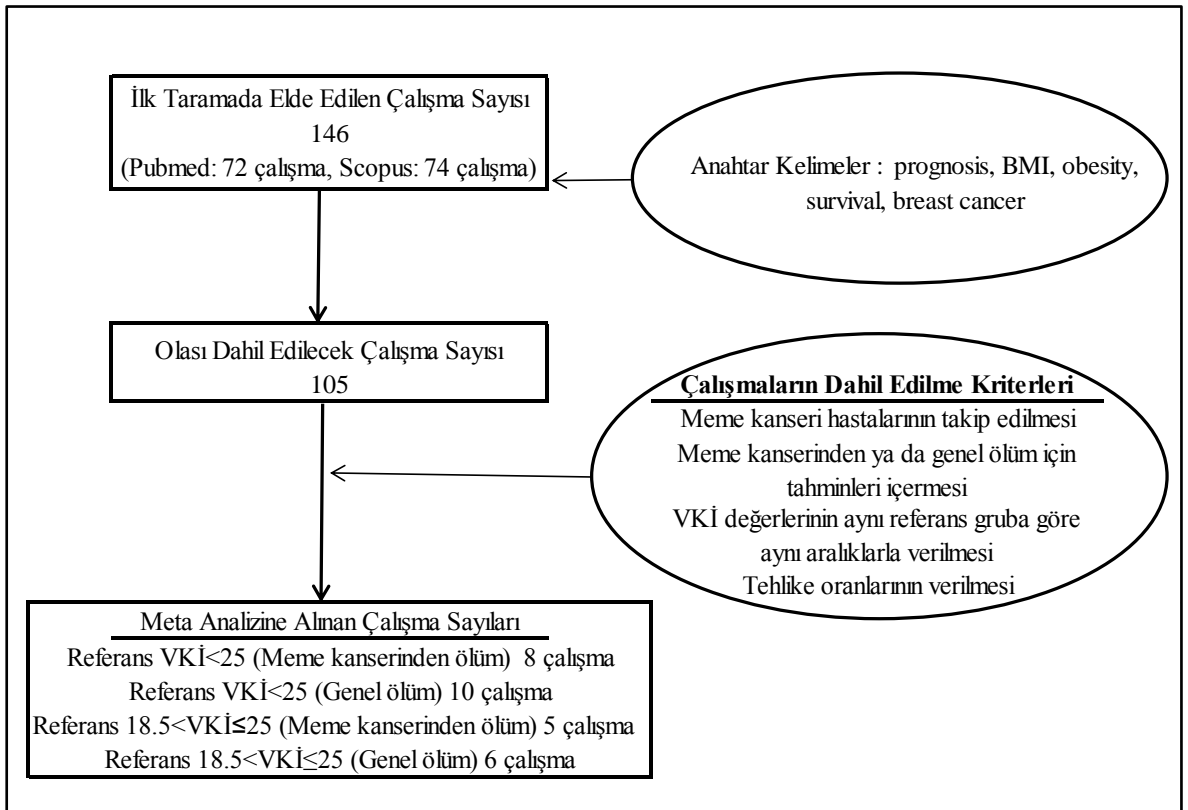
## 5. UYGULAMA

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen ve ölüme neden olan kanser tipidir. Meme, süt bezleri ve burada üretilen sütü meme başına taşıyan kanallardan oluşur. Bu süt bezleri ve kanalları döşeyen hücrelerin kontrol dışı çoğalmaları ve vücudun çeşitli yerlerine giderek çoğalmaya devam etmelerine meme kanseri denir [46]. Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen ve aynı zamanda da en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Ortalama riske sahip bir kadın için yaşam boyunca meme kanserine yakalanma riski %7.8 ve mortalitesi de %2.3’tür [47]. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bir kadının ömrü boyunca meme kanserine yakalanma olasılığı %12’den fazladır (her 8 kadından 1’i) ve meme kanserinden ölüm oranı, akciğer kanseri hariç diğer tüm kanser türlerinden daha yüksektir. 2013 yılı itibariyle, ABD’de 2.8 milyondan fazla kadın meme kanseriyle ilgili bir durum yaşamıştır (tedavisi tamamlanmış veya tedavisi halen devam etmekte) ve 1989 yılından beri ölüm oranı azalmasına rağmen, 2013 yılı içerisinde 39.620 kadının meme kanserinden dolayı öleceği tahmin edilmektedir [48].

İnsanlarda meme kanserinin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Meme kanseri genetik ve çevresel faktörler arasında güçlü etkileşimin olduğu karmaşık bir hastalıktır. Son yıllarda araştırmalar kadınlarda meme kanserini tetikleyen faktörlerin ne olduğunu bulmaya yönelmiştir. Literatürde obezitenin meme kanseri hastalarında bir risk faktörü oluşturduğu yönünde birbirinden farklı sonuçlar veren çalışmalar vardır. Ayrıca son yıllarda zayıf olmanın da meme kanseri hastalarında risk oluşturduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) meme kanseri ölümleri ve genel ölümler (herhangi bir sebepten ölüm) üzerinde bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. VKİ kolay ulaşılabilen, cinsiyet ayrımı yapılmadan tüm bireylere uygulanabilen, yaygın ve geçerli bir boy – ağırlık indeksidir [49]. VKİ, tıbbın birçok alanında hem hasta gruplarını tanımlamada kullanılan bir ölçüttür, hem de kendisi bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [50]. VKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile belirlenmektedir ve obezite çalışmalarında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da kabul edilen bir yöntemdir.

Meta analizi için “prognosis, BMI, obesity, survival, breast cancer” anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed ve Scopus literatür erişim sistemleri taranmış ve Kasım 2013’e kadar yapılmış 105 çalışmaya ulaşılmıştır. Obezitenin ölçütü olarak VKİ belirlenmiş, meme kanseri hastalarını takip eden çalışmalardan meme kanserinden ölüm ve genel ölüm için tehlike oranları verilmiş çalışmalar meta analizinde incelenmiştir. VKİ değerleri aynı

referans gruba göre karşılaştıran çalışmalar meta analizine dahil edilmiştir. VKİ iki farklı sınıflandırma için ayrı ayrı incelenmiştir. Birinci uygulamada, VKİ'nin 25'ten küçük olduğu durum referans alınmış, 25-30 aralığındaki değerleri fazla kilolu olarak, 30 ve 30'dan büyük değerleri obez olarak sınıflandıran çalışmalar incelenmiştir. İkinci uygulamada ise VKİ 18.5-25 aralığı (normal kilolu) referans alınmış, 18.5'ten küçük olduğunda zayıf, 25-30 aralığındaki değerleri fazla kilolu ve 30 ve 30'dan büyük değerleri obez olarak sınıflandıran çalışmalar incelenmiştir. Meta analizi için uygulanan akış şeması Şekil 5.1'de verilmiştir.



**Şekil 5.1.** Akış şeması

Belirlenen kriterlere göre meta analizine dahil edilen çalışmalar ve bu çalışmaların temel bilgileri Çizelge 5.1'de verilmiştir. Meta analizi için comprehensive meta-analysis programının deneme sürümü kullanılmıştır.

**Çizelge 5.1.** Kullanılan çalışmalar

Çalışmanın Yazarı ve Yılı	Referans VKİ	Meme Kanserinden Ölüm (Olay Sayısı) / Genel Ölüm (Olay Sayısı)	Hasta Sayısı	Çalışma Bölgesi	VKİ Ölçüm Zamanı	Takip Süresi
Berclaz vd., 2004 [51]	<25	Meme Kanserinden Ölüm, Genel Ölüm	6370	İsviçre	Veritabanı	14 yıl (ortanca)
Caan vd., 2008 [52]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (99), Genel Ölüm (162)	1692	ABD (Utah, California)	Teşhis sonrası	7 yıl (ortanca)
Dal Maso vd., 2008 [53]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (396), Genel Ölüm (501)	1450	İtalya	Teşhis öncesi	12.6 yıl (ortanca)
Dawood vd., 2008 [54]	<25	Genel Ölüm (341)	606	ABD (Teksas)	Teşhiste	8.8 yıl (ortanca)
Rosenberg vd., 2009 [55]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (354)	2285	İsveç	Teşhis öncesi	9.5 yıl (ortanca)
Keegan vd., 2010 [56]	<25	Genel Ölüm (222)	1699	ABD, Kanada, Avustralya	Teşhis öncesi	7.8 yıl (ortanca)
Ewertz vd., 2011 [57]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (5868)	18967	Danimarka	Teşhiste	11.4 yıl (ortanca)
Dawood vd., 2012 [58]	<25	Genel Ölüm (753)	2311	ABD (Teksas)	Veritabanı	39 ay (ortanca)
Ewertz vd., 2012 [59]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (815), Genel Ölüm (829)	4760	İsviçre	Veritabanı	8.7 yıl (ortanca)
Kamineni vd., 2013 [60]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (452), Genel Ölüm (464)	485	ABD (Washington)	Teşhis öncesi	10 yıl (takip süresi)
Jiralerspong vd., 2013 [61]	<25	Meme Kanserinden Ölüm (673), Genel Ölüm (951)	5993	ABD (Teksas)	Veritabanı	5.4 yıl (ortanca)

**Çizelge 5.1.** Kullanılan çalışmalar (devam)

Çalışmanın Yazarı ve Yılı	Referans VKİ	Meme Kanserinden Ölüm (Olay Sayısı) / Genel Ölüm (Olay Sayısı)	Hasta Sayısı	Çalışma Bölgesi	VKİ Ölçüm Zamanı	Takip Süresi
Natori vd., 2013 [62]	<25	Genel Ölüm	406	ABD (Teksas) ve Japonya	Veritabanı	3.1 yıl (Japonya); 2.5yıl (ABD) (ortanca)
Dignam vd., 2003 [63]	18.5-25	Meme Kanserinden Ölüm (595), Genel Ölüm (983)	2355	ABD (Pittsburgh)	Veritabanı	166 ay (ortanca)
Abrahamson vd., 2006 [64]	18.5-25	Genel Ölüm (281)	935	ABD (New Jersey, Atlanta)	Teşhis sonrası	4.2 ay (ortanca)
Moon vd., 2009 [65]	18.5-25	Meme Kanserinden Ölüm, Genel Ölüm	4345	Kore	Veritabanı	-
Nichols vd., 2009 [66]	18.5-25	Meme Kanserinden Ölüm (121), Genel Ölüm (419)	3987	ABD (New Hampshire, Massachusetts)	Teşhis öncesi	6.3 yıl (ortalama)
Chen vd., 2010 [67]	18.5-25	Meme Kanserinden Ölüm, Genel Ölüm	5042	Çin	Teşhiste	46 ay (ortanca)
Emaus vd., 2010 [68]	18.5-25	Meme Kanserinden Ölüm, Genel Ölüm	1364	Norveç	Teşhis öncesi	8.2 yıl (ortalama)

### 5.1. Meme Kanserinden Ölüm İçin Meta Analizi

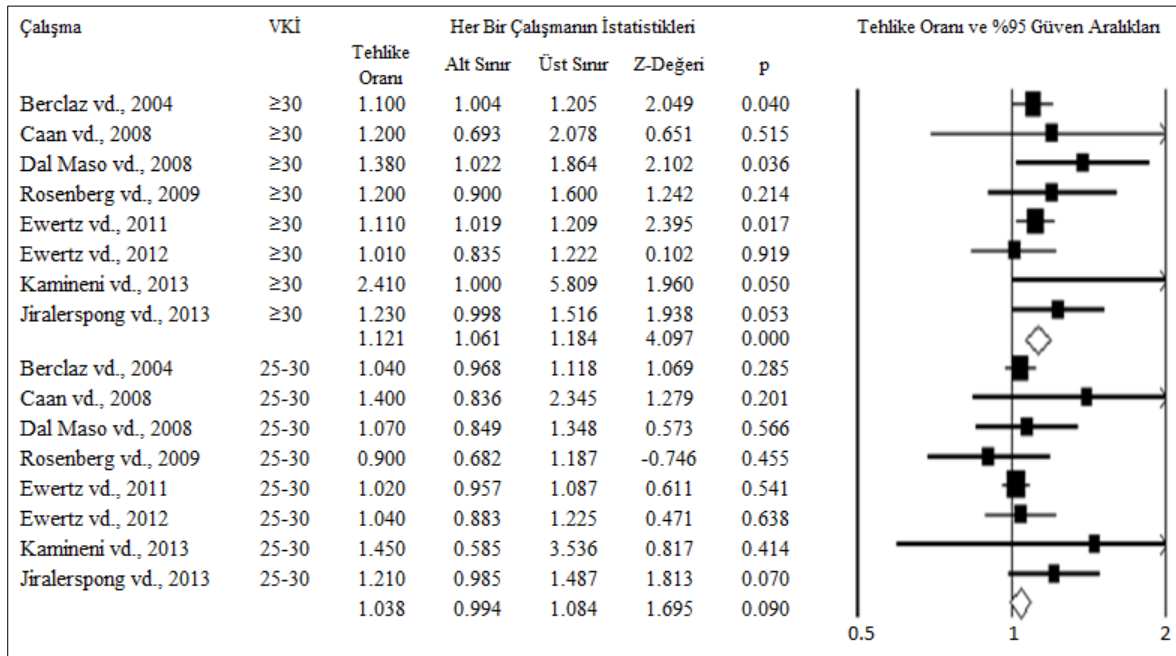
Belirlenen VKİ değerleri için meme kanseri ölümleri incelenmiştir. Referans grup VKİ'nın 25'ten küçük olduğu durum için 8 çalışma üzerinden meta analizi uygulanmıştır. Çalışmaların homojenliğinin tespiti için yapılan Q istatistiği sonuçları Çizelge 5.2'de verilmiştir.

**Çizelge 5.2.** Meme kanserinden ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans VKİ<25)

VKİ	Q istatistiği	p	Model
25-30	5.341	0.618	Sabit etkili model
≥30	7.141	0.414	Sabit etkili model

Çizelge 5.2 incelendiğinde her iki VKİ düzeyleri için çalışmalardaki meme kanserinden ölümler için etki büyüklüklerinin eşitliği hipotezi %95 güven düzeyinde kabul edilmiş ( $p>0.05$ ) ve çalışmaların homojen olduklarına karar verilmiştir. Bu nedenle sabit etkili model kullanılmıştır.

VKİ değeri 25-30 aralığında (fazla kilolu) ve 30'dan büyük (obez) olan meme kanseri hastalarının, VKİ değeri 25'ten küçük olan hastalara göre meme kanserinden ölümleri açısından tehlike oranları ve güven aralıkları ile VKİ değerlerine göre birleştirilmiş tehlike oranı tahmini ve güven aralıkları Şekil 5.2'de verilmiştir.



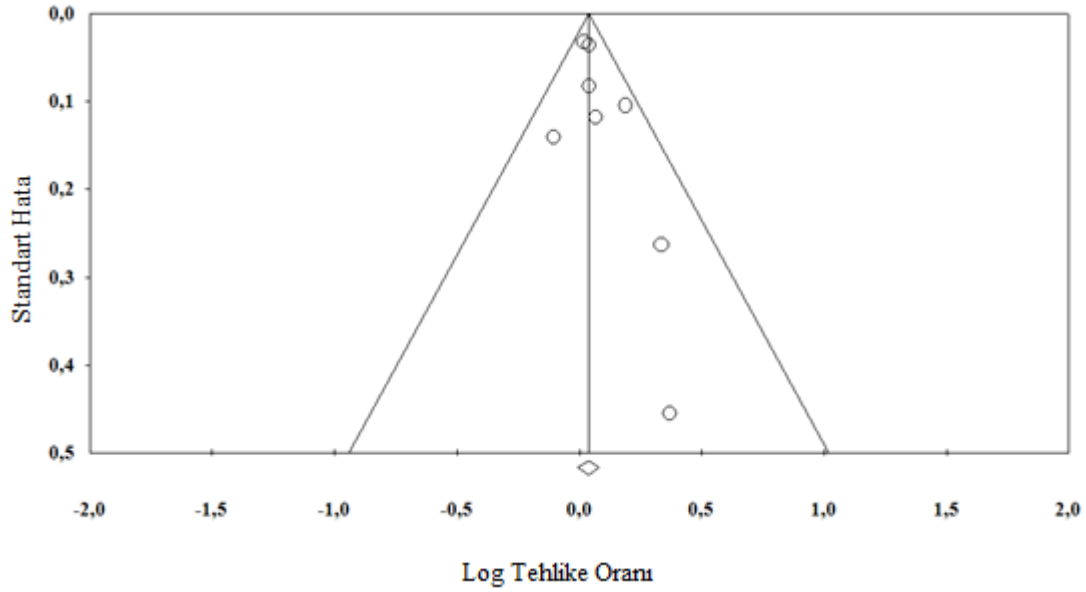
**Şekil 5.2.** Meme kanserinden ölümlerde referans VKİ<25 olduğunda forest plot

Şekil 5.2 incelendiğinde meme kanseri ölümlerini VKİ değerine göre üç grupta inceleyen 8 çalışmanın 4'ünde obez olmanın meme kanserinden ölüm riski üzerinde önemli bir faktör olduğu sonucu elde edilmişken ( $p\leq 0.05$ ), 4 çalışmada önemli bir faktör olarak



bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Meta analizi sonucunda obez olmanın meme kanserinden ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış ( $p=0.00<0.05$ ) ve obez hastaların meme kanserinden ölüm riskinin referans gruptan 1.121 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fazla kilolularda ise 8 çalışmanın tamamında fazla kilonun meme kanserinden ölümü etkilemediği görülmüş ( $p>0.05$ ) ve meta analizi yapıldığında da aynı sonuç elde edilmiştir ( $p=0.09>0.05$ ).

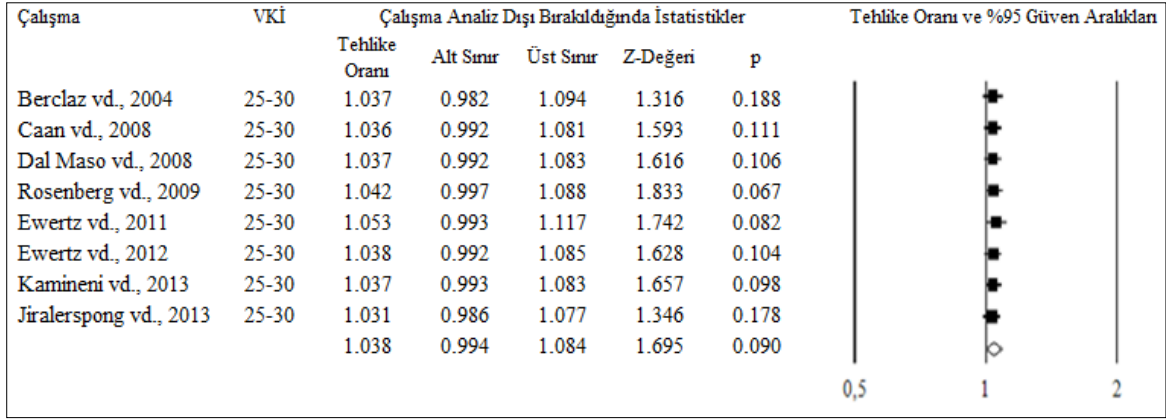
$25 \leq VKİ < 30$  için 8 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.3'te verilmiştir.



**Şekil 5.3.** Meme kanserinden ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $VKİ < 25$ ) için funnel plot

Şekil 5.3 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.32230>0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.18213>0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

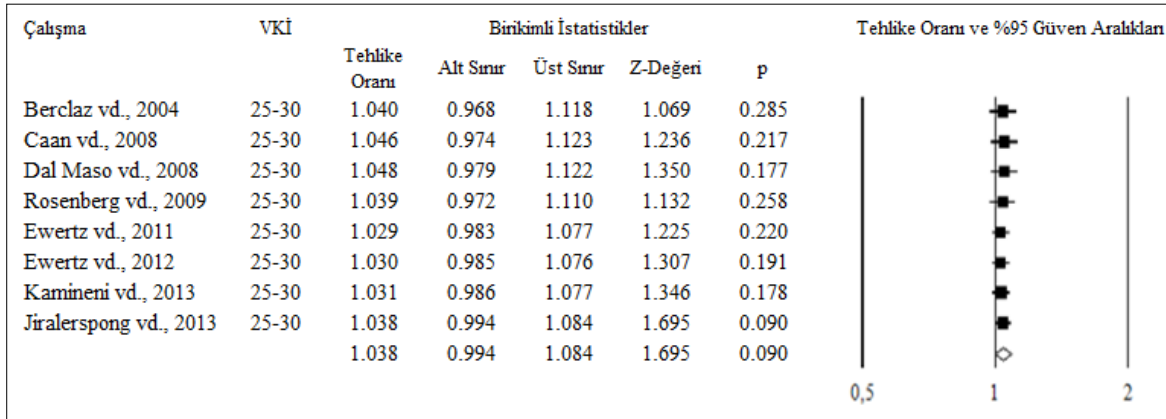
$25 \leq VKİ < 30$  için meta analizinde 8 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.4'te verilmiştir.



**Şekil 5.4.** Meme kanserinden ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $VKİ < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.4 incelendiğinde fazla kiloluların meme kanserinden ölümleri için meta analizine alınan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

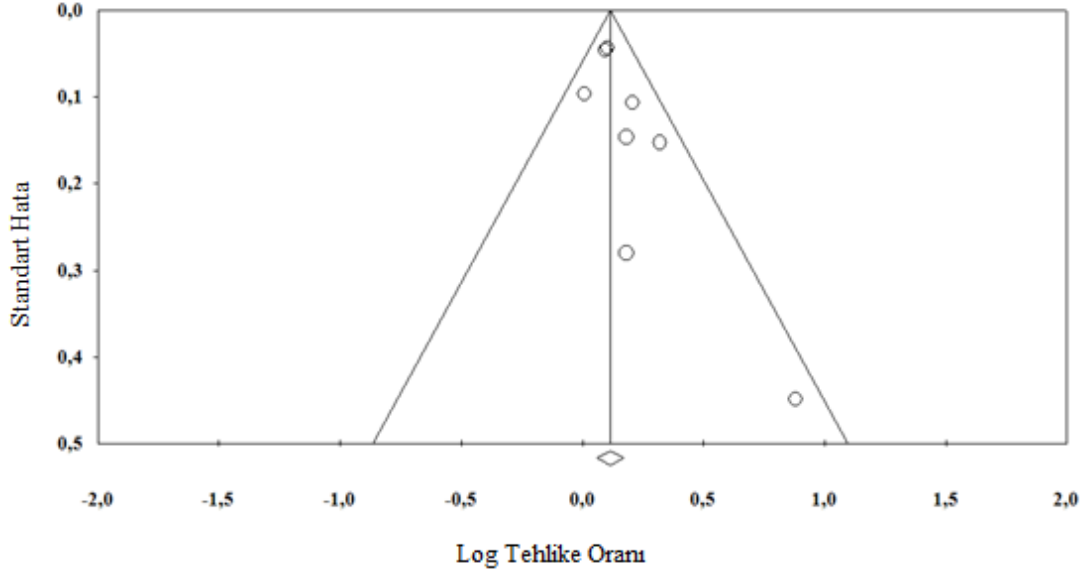
$25 \leq VKİ < 30$  için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.5'te verilmiştir.



**Şekil 5.5.** Meme kanserinden ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $VKİ < 25$ ) için birikimli analizlerinin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.5 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

$VKİ \geq 30$  için 8 çalışmada yayın yanını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.6'da verilmiştir.



**Şekil 5.6.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ $\geq$ 30 (Referans VKİ<25) için funnel plot

Şekil 5.6 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.08326>0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.06392>0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

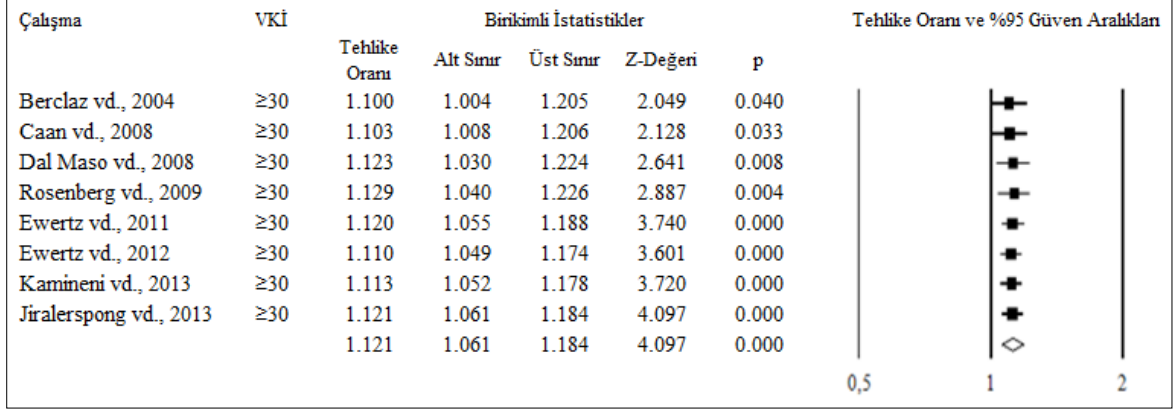
VKİ, 30 ve üzeri olan hastalarda meme kanserinden ölümleri için yapılan çalışmaların meta analizinde 8 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.7’de verilmiştir.

Çalışma	VKİ	Çalışma Analiz Dışı Bırakıldığında İstatistikler					Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralıkları		
		Tehlike Oranı	Alt Sınır	Üst Sınır	Z-Değeri	p			
Berclaz vd., 2004	$\geq 30$	1.133	1.058	1.213	3.583	0.000		■	
Caan vd., 2008	$\geq 30$	1.120	1.060	1.183	4.052	0.000		■	
Dal Maso vd., 2008	$\geq 30$	1.113	1.053	1.176	3.778	0.000		■	
Rosenberg vd., 2009	$\geq 30$	1.118	1.058	1.182	3.932	0.000		■	
Ewertz vd., 2011	$\geq 30$	1.128	1.051	1.211	3.336	0.001		■	
Ewertz vd., 2012	$\geq 30$	1.131	1.069	1.198	4.245	0.000		■	
Kamineni vd., 2013	$\geq 30$	1.118	1.058	1.180	3.983	0.000		■	
Jiralerspong vd., 2013	$\geq 30$	1.113	1.052	1.178	3.720	0.000		■	
		1.121	1.061	1.184	4.097	0.000		◇	

**Şekil 5.7.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ $\geq$ 30 (Referans VKİ<25) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.7 incelendiğinde obez hastaların meme kanserinden ölümleri için meta analizine alınan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

VKİ $\geq$ 30 için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.8’de verilmiştir.



**Şekil 5.8.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ $\geq$ 30 (Referans VKİ<25) için birikimli analizlerine ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.8 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

VKİ değerine göre dört grupta incelenen çalışmalarda referans grup 18.5-25 alınmış, VKİ 18.5’ten küçük ve 25-30 aralığında olan hastalar için meme kanseri ölümleri açısından tehlike oranlarının verildiği 5 çalışmaya ulaşılmış, ancak bunlardan birinde VKİ $\geq$ 30 olan hastaların tehlike oranı bilgisi yer almadığından bu grup için meta analizi 4 çalışma üzerinden uygulanmıştır. Çalışmaların homojenliğinin tespiti için yapılan Q istatistiğinin sonuçları Çizelge 5.3’te verilmiştir.

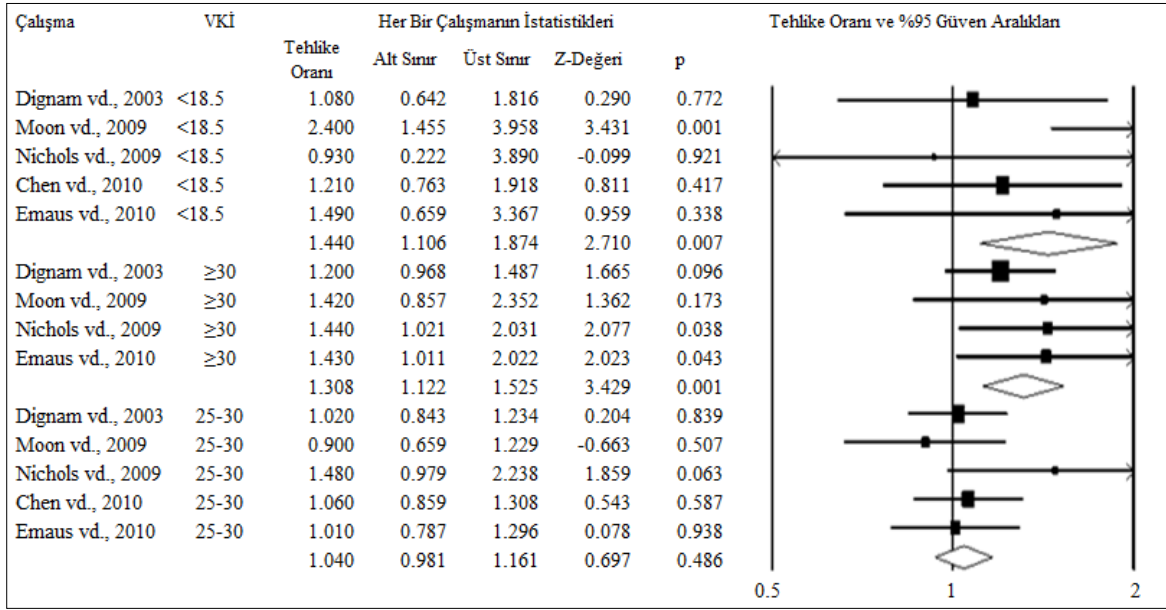
**Çizelge 5.3.** Meme kanserinden ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans 18.5 $\leq$ VKİ<25)

VKİ	Q istatistiği	p	Model
<18.5	6.097	0.192	Sabit etkili model
25-30	3.752	0.441	Sabit etkili model
$\geq$ 30	1.275	0.735	Sabit etkili model

Çizelge 5.3 incelendiğinde üç VKİ düzeyi için de çalışmalardaki meme kanserinden ölümler için etki büyüklüklerinin eşitliği hipotezi %95 güven düzeyinde kabul edilmiş ( $p>0.05$ ) ve çalışmaların homojen olduklarına karar verilmiştir. Bu nedenle bu çalışmalarda sabit etkili model kullanılmıştır.

VKİ değeri 18.5’ten küçük (zayıf), 25-30 aralığında (fazla kilolu) ve 30’dan büyük (obez) olan meme kanseri hastalarının, VKİ değeri 18.5-25 aralığında (normal kilolu) olan

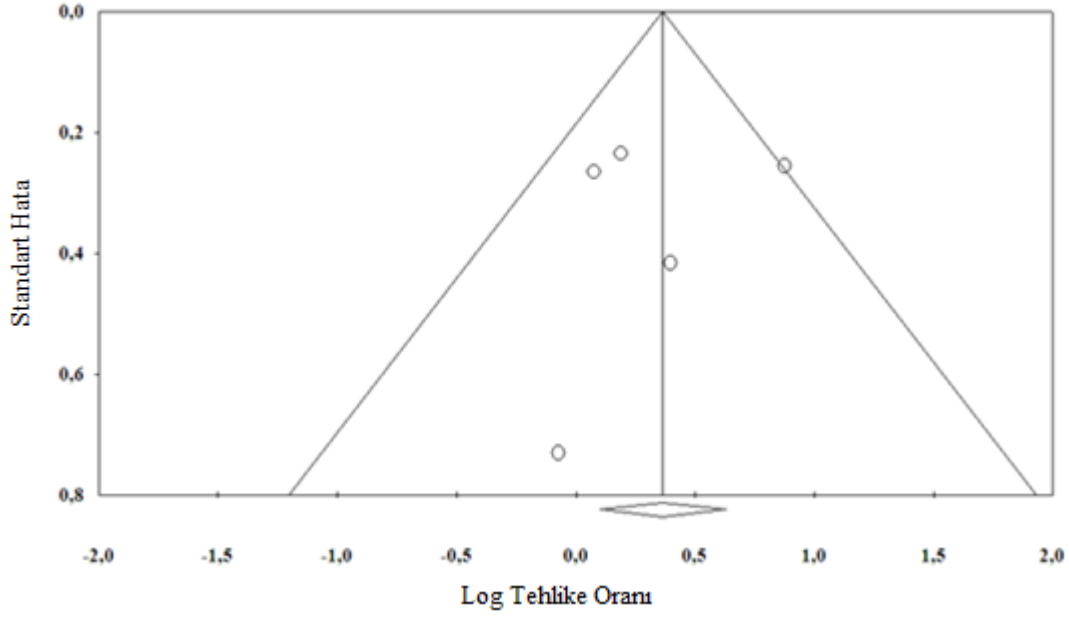
hastalara göre meme kanserinden ölümleri açısından tehlike oranları ve güven aralıkları ile VKİ değerlerine göre birleştirilmiş tehlike oranı tahmini ve güven aralıkları Şekil 5.9'da verilmiştir.



Şekil 5.9. Meme kanserinden ölümlerde referans  $18.5 \leq VKİ < 25$  olduğunda forest plot

Şekil 5.9 incelendiğinde meme kanseri ölümlerini inceleyen 5 çalışmanın 4'ünde zayıflığın, meme kanserinden ölümü etkilemediği ( $p > 0.05$ ), birinde ise meme kanserinden ölüm riski üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Meta analizi sonucunda zayıf olmanın meme kanserinden ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış ( $p = 0.007 < 0.05$ ) ve zayıflığın meme kanserinden ölüm riskini 1.440 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Obez hastalar için ulaşılan 4 çalışmanın 2'sinde obez olmanın meme kanserinden ölüm riski üzerinde önemli bir faktör olduğu sonucu elde edilmişken ( $p < 0.05$ ), 2 çalışmada önemli bir faktör olarak bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Meta analizi sonucunda obez olmanın meme kanserinden ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış ( $p = 0.001 < 0.05$ ) ve obez hastaların meme kanserinden ölüm riskinin referans gruptan 1.308 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fazla kilolularda ise 5 çalışmanın tamamında fazla kilonun meme kanserinden ölümü etkilemediği görülmüş ( $p > 0.05$ ) ve meta analizi yapıldığında da aynı sonuç elde edilmiştir ( $p = 0.486 > 0.05$ ).

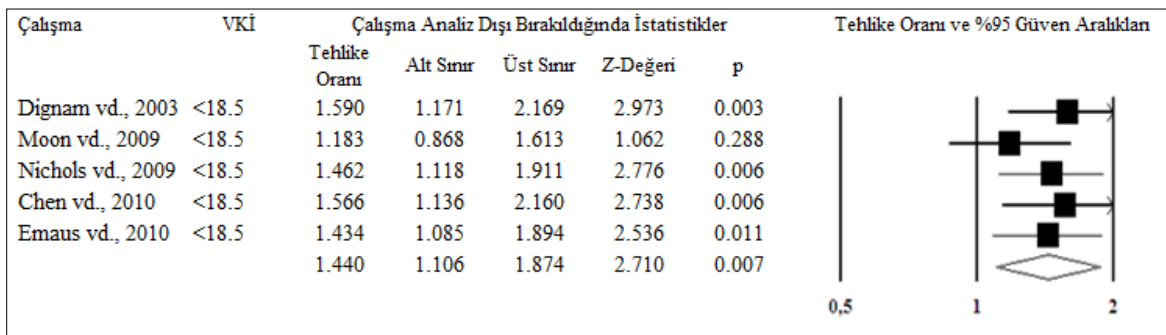
VKİ < 18.5 için 5 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.10'da verilmiştir.



**Şekil 5.10.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ<18.5 (Referans  $18.5 \leq \text{VKİ} < 25$ ) için funnel plot

Şekil 5.10 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=1.00 > 0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.7652 > 0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

VKİ<18.5 olan hastalarda meme kanserinden ölümleri için yapılan çalışmaların meta analizinde 5 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.11’de verilmiştir.

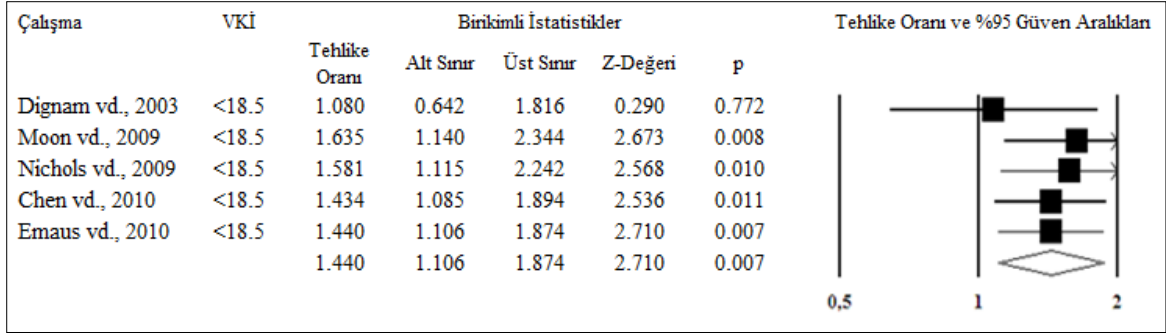


**Şekil 5.11.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ<18.5 (Referans  $18.5 \leq \text{VKİ} < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.11 incelendiğinde zayıf hastaların meme kanserinden ölümleri için meta analizine alınan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün yalnızca ikinci çalışmanın analiz dışı bırakılması durumunda genel sonucun tersi yönünde bir

sonuca neden olduğu görülmektedir. Diğer çalışmaların analiz dışı bırakılması durumunda elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

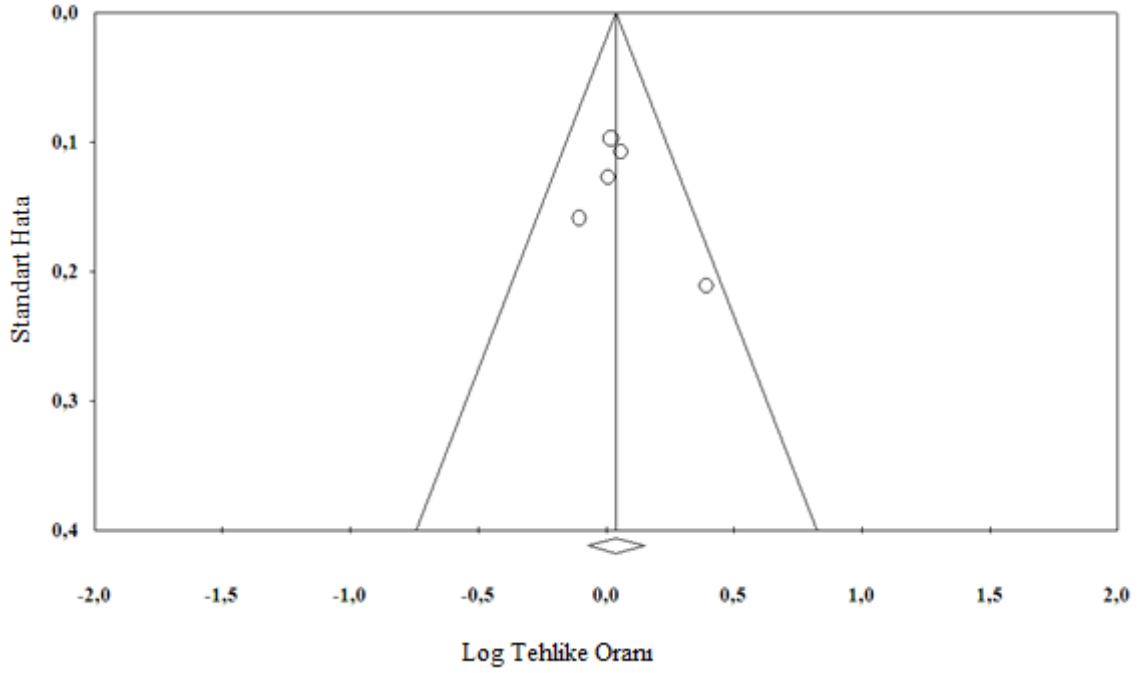
VKİ<18.5 için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.12’de verilmiştir.



**Şekil 5.12.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ<18.5 (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.12 incelendiğinde yalnızca birinci çalışma olduğunda genel sonucun tersi yönünde bir sonuca ulaşılmıştır. Yalnızca birinci çalışma olduğunda zayıf olmanın meme kanserinden ölümü etkilemediği görülmektedir. Sırasıyla diğer çalışmalar eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

$25 \leq VKİ < 30$  için 5 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.13’te verilmiştir.



**Şekil 5.13.** Meme kanserinden ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için funnel plot

Şekil 5.13 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=1.00 > 0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.4247 > 0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

$25 \leq VKİ < 30$  olan hastalarda meme kanserinden ölümler için yapılan çalışmaların meta analizinde 5 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.14'te verilmiştir.

Çalışma	VKİ	Çalışma Analiz Dışı Bırakıldığında İstatistikler					Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralıkları
		Tehlike Oranı	Alt Sınır	Üst Sınır	Z-Değeri	p	
Dignam vd., 2003	25-30	1.050	0.918	1.202	0.710	0.478	
Moon vd., 2009	25-30	1.062	0.944	1.194	0.996	0.319	
Nichols vd., 2009	25-30	1.012	0.903	1.135	0.209	0.834	
Chen vd., 2010	25-30	1.032	0.907	1.175	0.485	0.628	
Emaus vd., 2010	25-30	1.047	0.926	1.184	0.789	0.460	
		1.040	0.981	1.161	0.697	0.486	

**Şekil 5.14.** Meme kanserinden ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları



Şekil 5.14 incelendiğinde fazla kilolu hastaların meme kanserinden ölümleri için meta analizine katılan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

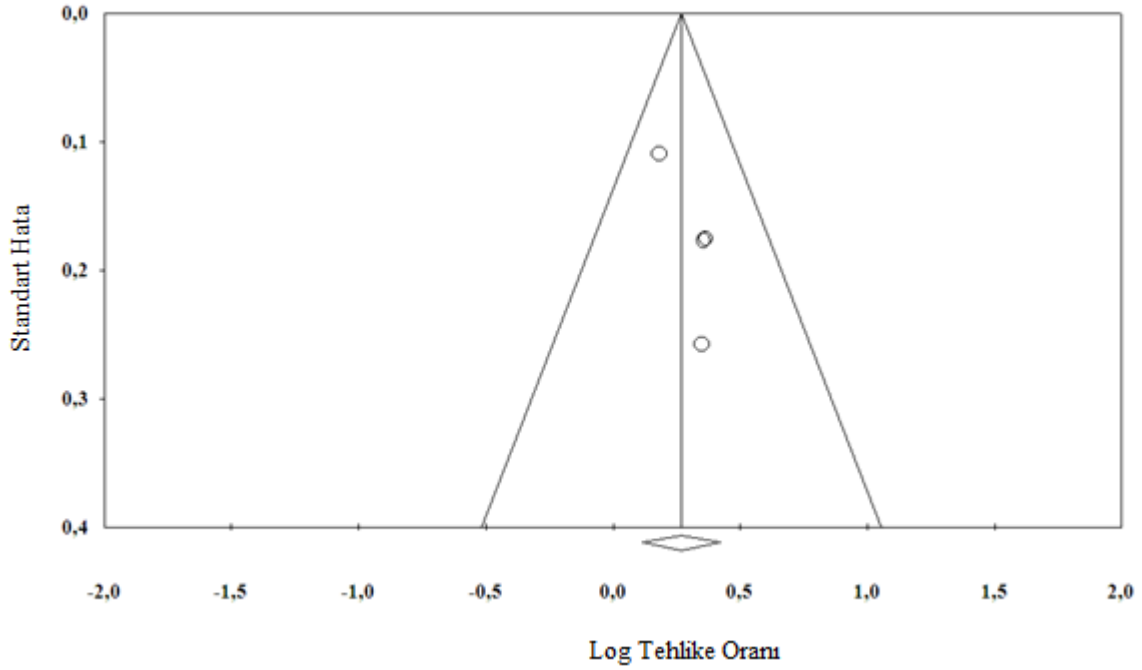
$25 \leq VKİ < 30$  için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.15'te verilmiştir.

Çalışma	VKİ	Birikimli İstatistikler				Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralıkları	
		Tehlike Oranı	Alt Sınır	Üst Sınır	Z-Değeri	p	
Dignam vd., 2003	25-30	1.020	0.843	1.234	0.204	0.839	
Moon vd., 2009	25-30	0.986	0.838	1.160	-0.173	0.863	
Nichols vd., 2009	25-30	1.041	0.895	1.211	0.520	0.603	
Chen vd., 2010	25-30	1.047	0.926	1.184	0.739	0.460	
Emaus vd., 2010	25-30	1.040	0.981	1.161	0.697	0.486	
		1.040	0.981	1.161	0.697	0.486	

**Şekil 5.15.** Meme kanserinden ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.15 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

$VKİ \geq 30$  olan 4 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.16'da verilmiştir.



**Şekil 5.16.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ $\geq$ 30 (Referans 18.5 $\leq$ VKİ $<$ 25) için funnel plot

Şekil 5.16 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=1.00>0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.1375>0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

VKİ $\geq$ 30 olan hastalarda meme kanserinden ölümler için yapılan çalışmaların meta analizinde 4 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.17’de verilmiştir.

Çalışma	VKİ	Çalışma Analiz Dışı Bırakıldığında İstatistikler					Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralıkları
		Tehlike Oranı	Alt Sınır	Üst Sınır	Z-Değeri	p	
Dignam vd., 2003	$\geq$ 30	1.432	1.150	1.784	3.203	0.001	
Nichols vd., 2009	$\geq$ 30	1.297	1.104	1.524	3.164	0.002	
Chen vd., 2010	$\geq$ 30	1.277	1.076	1.516	2.796	0.005	
Emaus vd., 2010	$\geq$ 30	1.280	1.079	1.519	2.825	0.005	
		1.308	1.122	1.525	3.429	0.001	

**Şekil 5.17.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ $\geq$ 30 (Referans 18.5 $\leq$ VKİ $<$ 25) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.17 incelendiğinde obez hastaların meme kanserinden ölümleri için meta analizine alınan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

VKİ $\geq$ 30 için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.18’de verilmiştir.

Çalışma	VKİ	Birikimli İstatistikler				Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralıkları	
		Tehlike Oranı	Alt Sınır	Üst Sınır	Z-Değeri	p	
Dignam vd., 2003	$\geq$ 30	1.200	0.968	1.487	1.665	0.096	
Nichols vd., 2009	$\geq$ 30	1.231	1.011	1.500	2.065	0.039	
Chen vd., 2010	$\geq$ 30	1.280	1.079	1.519	2.825	0.005	
Emaus vd., 2010	$\geq$ 30	1.308	1.122	1.525	3.429	0.001	
		1.308	1.122	1.525	3.429	0.001	

**Şekil 5.18.** Meme kanserinden ölümlerde VKİ $\geq$ 30 (Referans  $18.5 \leq$  VKİ  $< 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.18 incelendiğinde yalnızca birinci çalışma olduğunda obezitenin meme kanserinden ölüm için risk faktörü olmadığı ancak sırasıyla diğer çalışmalar eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

## 5.2. Genel Ölüm İçin Meta Analizi

Belirlenen referans gruplara göre VKİ değerleri için meme kanseri hastaların genel ölümleri incelenmiştir. Referans grup VKİ’nin 25’ten küçük olduğu durum için 10 çalışma üzerinden meta analizi uygulanmıştır. VKİ değerlerine göre genel ölüm için homojenlik testi sonuçları Çizelge 5.4’te verilmiştir.

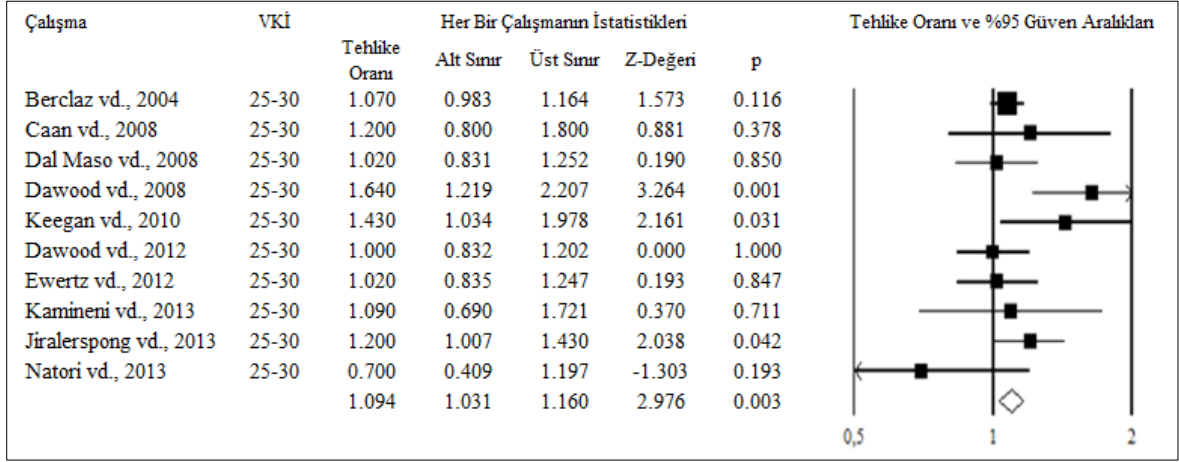
**Çizelge 5.4.** Genel ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans VKİ  $< 25$ )

VKİ	Q istatistiği	p	Model
25-30	15.776	0.072	Sabit etkili model
$\geq$ 30	19.784	0.019	Rastgele etkili model

Çizelge 5.4 incelendiğinde VKİ 25-30 aralığındaki çalışmalarda genel ölüm için etki büyüklüklerinin eşitliği hipotezi %95 güven düzeyinde kabul edilmiştir ( $p > 0.05$ ). Bu VKİ düzeyi için çalışmaların homojen olduğuna karar verilmiş ve sabit etkili model kullanılmıştır. VKİ, 30 ve daha büyük olan çalışmalarda genel ölüm için etki büyüklüklerinin eşitliği hipotezi %95 güven düzeyinde reddedilmiştir ( $p < 0.05$ ). Bu VKİ düzeyi için çalışmaların homojen olmadığına karar verilmiş ve rastgele etkili model kullanılmıştır.

VKİ değeri 25-30 aralığında olan meme kanseri hastalarının, VKİ değeri 25’ten küçük olan hastalara göre genel ölümleri açısından tehlike oranları ve güven aralıkları ile VKİ

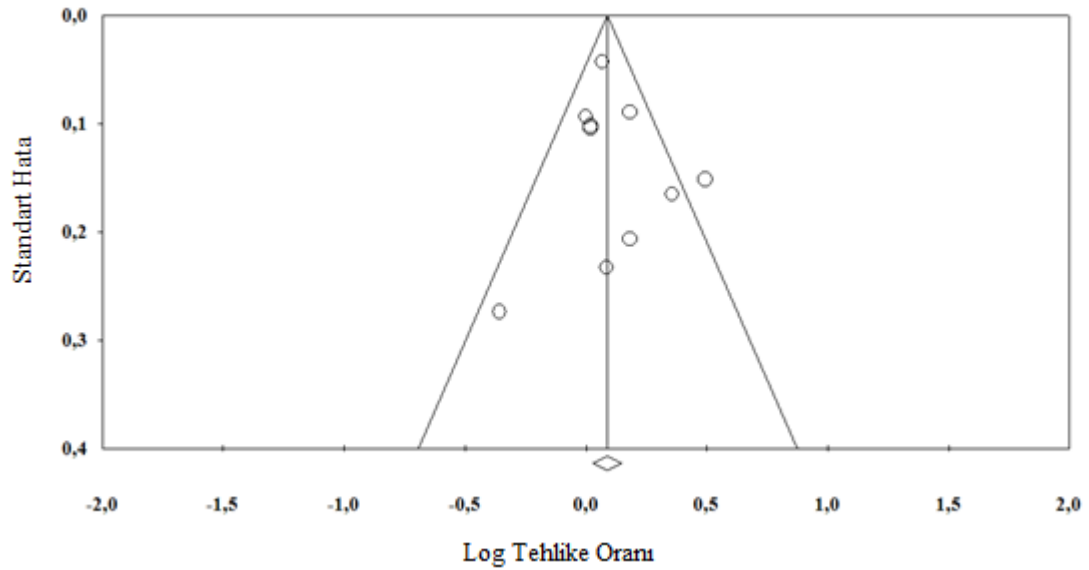
değerlerine göre birleştirilmiş tehlike oranı tahmini ve güven aralıkları Şekil 5.19'da verilmiştir.



Şekil 5.19. Genel ölümden 25≤VKİ<30 (Referans VKİ<25) için forest plot

Şekil 5.19 incelendiğinde genel ölümleri inceleyen 10 çalışmanın 7'sinde fazla kilolu olmanın genel ölümü etkilemediği ( $p>0.05$ ), 3'ünde genel ölüm riski üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Meta analizi sonucunda fazla kilolu olmanın genel ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış ( $p=0.003<0.05$ ) ve fazla kilolu olmanın genel ölüm riskini 1.094 kat artırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

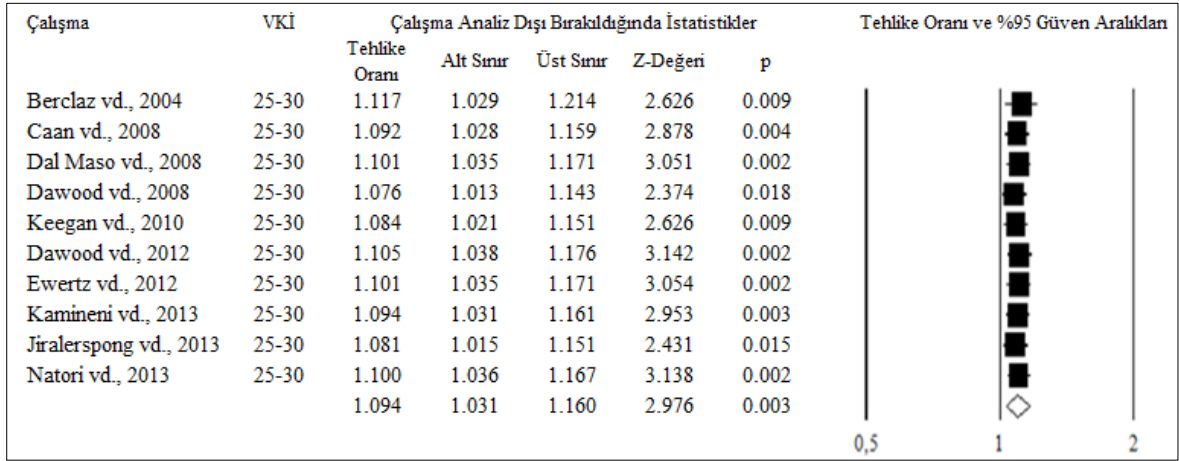
25≤VKİ<30 için 10 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.20'de verilmiştir.



Şekil 5.20. Genel ölümden 25≤VKİ<30 (Referans VKİ<25) için funnel plot

Şekil 5.20 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.7874>0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.5759>0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

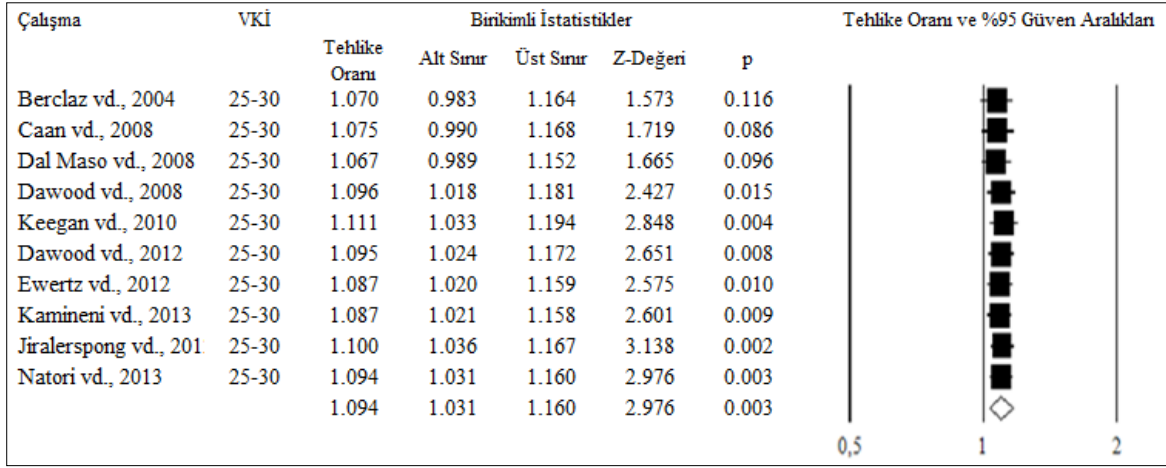
$25 \leq VKİ < 30$  olan hastalarda genel ölümleri için yapılan çalışmaların meta analizinde 10 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.21’de verilmiştir.



**Şekil 5.21.** Genel ölümlerde  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $VKİ < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.21 incelendiğinde fazla kilolu hastaların genel ölümleri için meta analizine katılan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

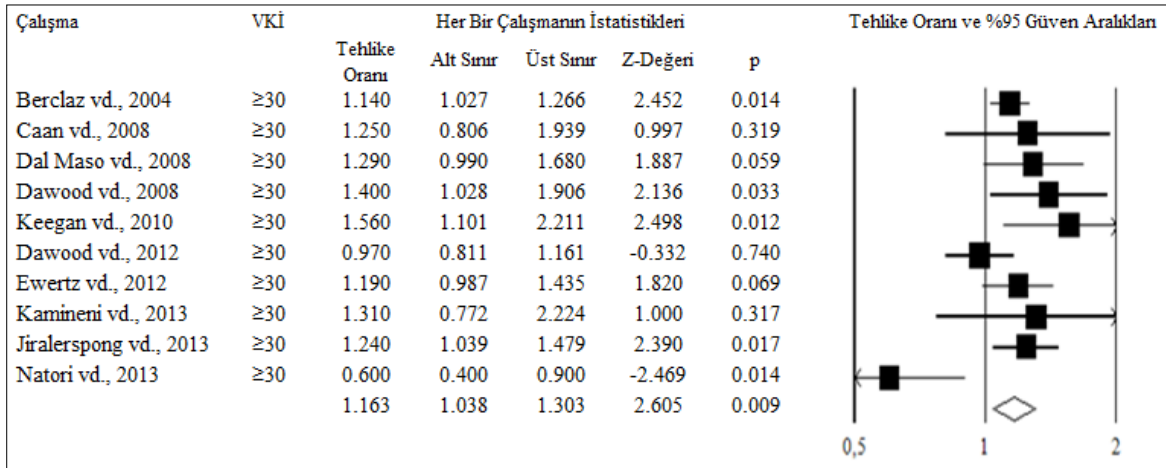
$25 \leq VKİ < 30$  için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.22’de verilmiştir.



**Şekil 5.22.** Genel ölüme  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $VKİ < 25$ ) için birlikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.22 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde ilk üç çalışma için fazla kilolu olmak önemli bir faktör değildir ancak sonraki çalışmalar eklendiğinde elde edilen sonucun genel sonuçtan farklı olmadığı görülmektedir.

VKİ değeri 30'dan büyük olan meme kanseri hastalarının, VKİ değeri 25'ten küçük olan hastalara göre genel ölümler açısından tehlike oranları ve güven aralıkları ile VKİ değerlerine göre birleştirilmiş tehlike oranı tahmini ve güven aralıkları Şekil 5.23'te verilmiştir.

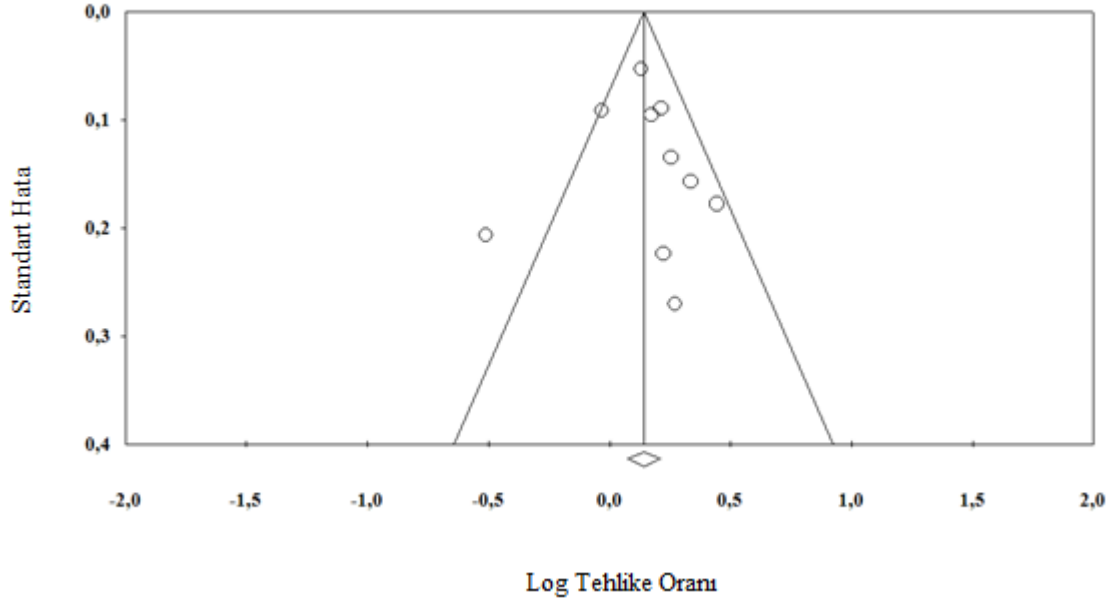


**Şekil 5.23.** Genel ölüme  $VKİ \geq 30$  (Referans  $VKİ < 25$ ) için forest plot

Şekil 5.23 incelendiğinde genel ölümleri inceleyen 10 çalışmanın 5'inde obez olmanın genel ölümü etkilemediği ( $p > 0.05$ ), 4'ünde genel ölüm riskini arttıran bir faktör olduğu, 1'inde ölüm riskini azaltan bir faktör olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Meta analizi sonucunda fazla kilolu olmanın genel ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış

( $p=0.009<0.05$ ) ve fazla kilolu olmanın genel ölüm riskini 1.163 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

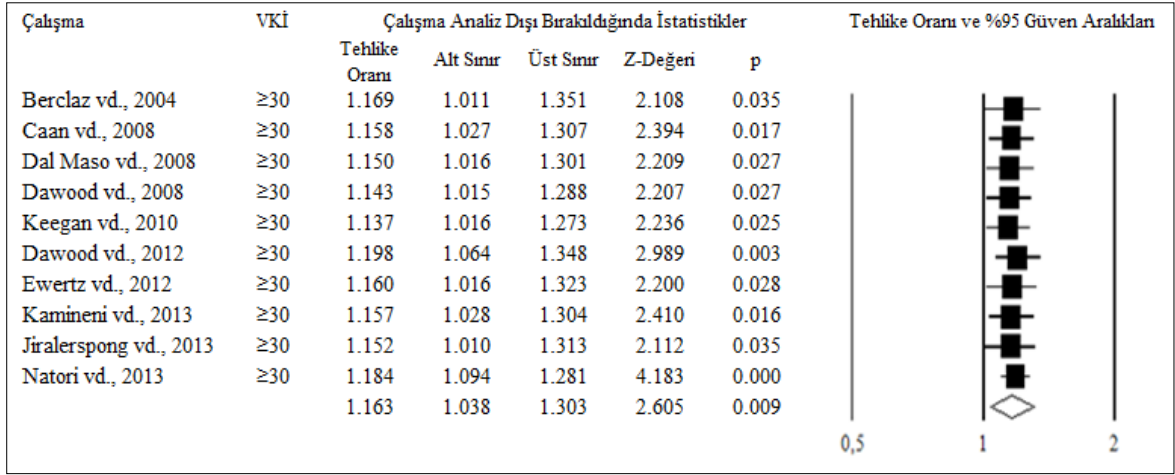
VKI $\geq$ 30 için 10 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.24'te verilmiştir.



**Şekil 5.24.** Genel ölümden VKI $\geq$ 30 (Referans VKI $<$ 25) için funnel plot

Şekil 5.24 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.5312>0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.8235>0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

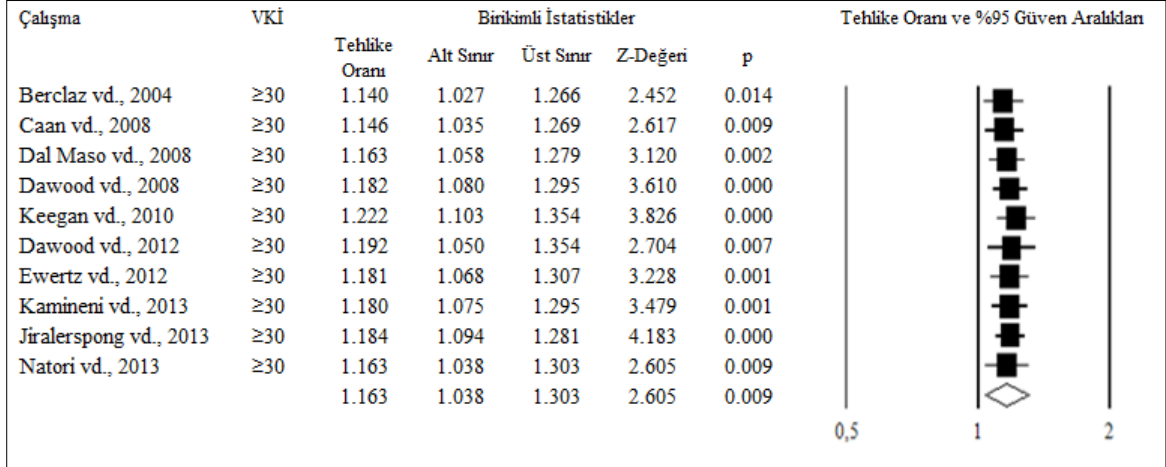
VKI $\geq$ 30 olan hastalarda genel ölümleri için yapılan çalışmaların meta analizinde 10 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.25'te verilmiştir.



**Şekil 5.25.** Genel ölümdе VKİ≥30 (Referans VKİ<25) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.25 incelendiğinde obez hastaların genel ölümleri için meta analizine katılan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

VKI≥30 için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.26’da verilmiştir.



**Şekil 5.26.** Genel ölümdе VKİ≥30 (Referans VKİ<25) için birlikli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.26 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

Genel ölümlerde VKİ değerine göre dört grupta incelenen çalışmalarda referans grup 18.5-25 alınmıştır. 18.5’ten küçük olan hastaların genel ölümleri için tehlike oranlarının



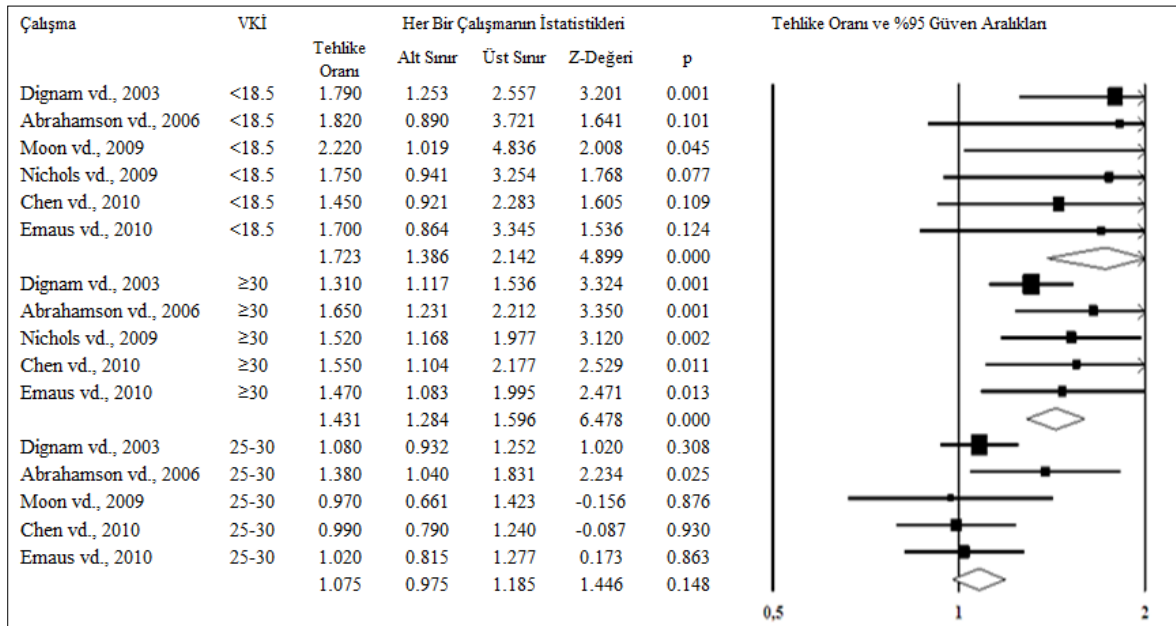
verildiği 6 çalışmaya ulaşılmış, diğer iki VKİ düzeyleri için meta analizi 5 çalışma üzerinden uygulanmıştır. Çalışmaların homojenliğinin tespiti için yapılan Q istatistiğinin sonuçları Çizelge 5.5'te verilmiştir.

**Çizelge 5.5.** Genel ölümlerde homojenlik testi sonucu (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ )

VKİ	Q istatistiği	p	Model
<18.5	1.033	0.960	Sabit etkili model
25-30	4.004	0.405	Sabit etkili model
$\geq 30$	2.534	0.639	Sabit etkili model

Çizelge 5.5. incelendiğinde üç VKİ düzeyi için de çalışmalardaki genel ölümler için etki büyüklüklerinin eşitliği hipotezi %95 güven düzeyinde kabul edilmiş ( $p > 0.05$ ) ve çalışmaların homojen olduklarına karar verilmiştir. Bu nedenle bu çalışmalarda sabit etkili model kullanılmıştır.

VKİ değeri 18.5'ten küçük, 25-30 aralığında ve 30'dan büyük olan meme kanseri hastalarının, VKİ değeri 18.5-25 aralığında olan hastalara göre genel ölümleri açısından tehlike oranları ve güven aralıkları ile VKİ değerlerine göre birleştirilmiş tehlike oranı tahmini ve güven aralıkları Şekil 5.27'de verilmiştir.

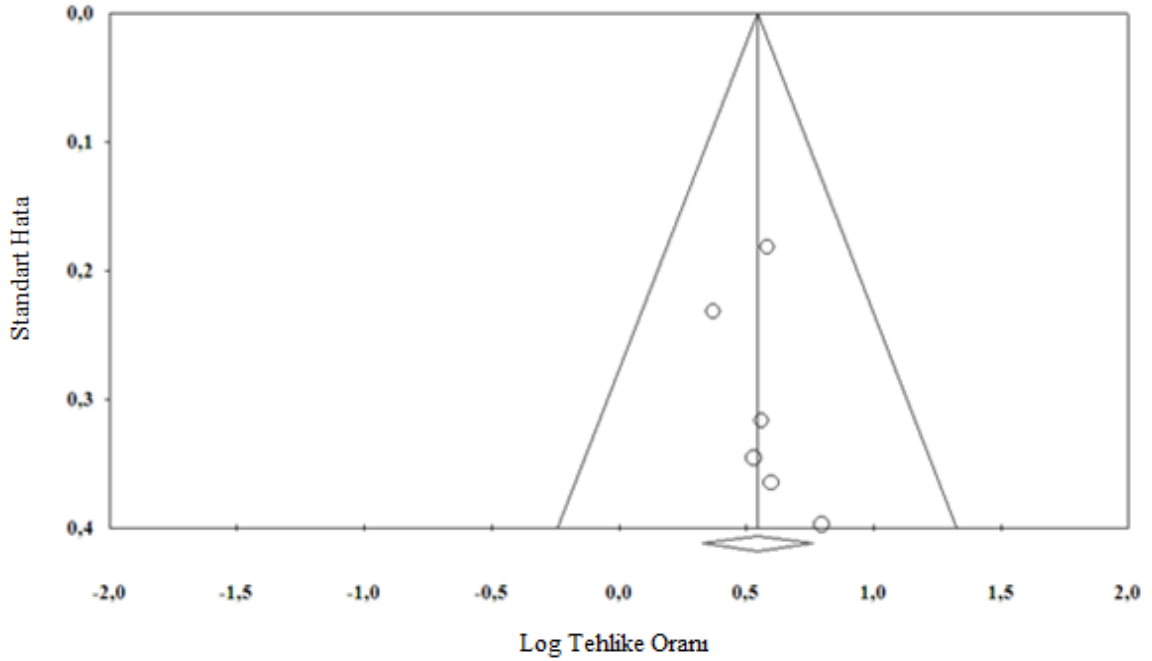


**Şekil 5.27.** Genel ölümlerde referans  $18.5 \leq VKİ < 25$  için forest plot

Şekil 5.27 incelendiğinde meme kanseri hastalarının genel ölümlerini inceleyen 6 çalışmanın 4'ünde zayıflığın ölümü etkilemediği ( $p > 0.05$ ), 2'sinde ise ölüm riski üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu sonucu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Meta analizi sonucunda zayıf olmanın meme kanserinden ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış ( $p = 0.00 < 0.05$ ) ve

zayıflığın meme kanserinden ölüm riskini 1.723 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Obez hastalar için ulaşılan 5 çalışmanın tamamında ölüm riski üzerinde önemli bir faktör olduğu sonucu elde edilmiştir ( $p<0.05$ ). Meta analizi sonucunda obez olmanın ölüm riskini etkilediği sonucuna varılmış ( $p=0.00<0.05$ ) ve obez hastaların meme kanserinden ölüm riskinin referans gruptan 1.431 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fazla kilolularda ise 5 çalışmanın birinde fazla kilonun ölüm riski üzerinde önemli bir faktör olduğu ( $p<0.05$ ), 4'ünde fazla kilolu olmanın ölümü etkilemediği bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Meta analizi sonucunda fazla kilolu olmanın ölüm riskini etkilemediği sonucuna varılmıştır ( $p=0.148>0.05$ ).

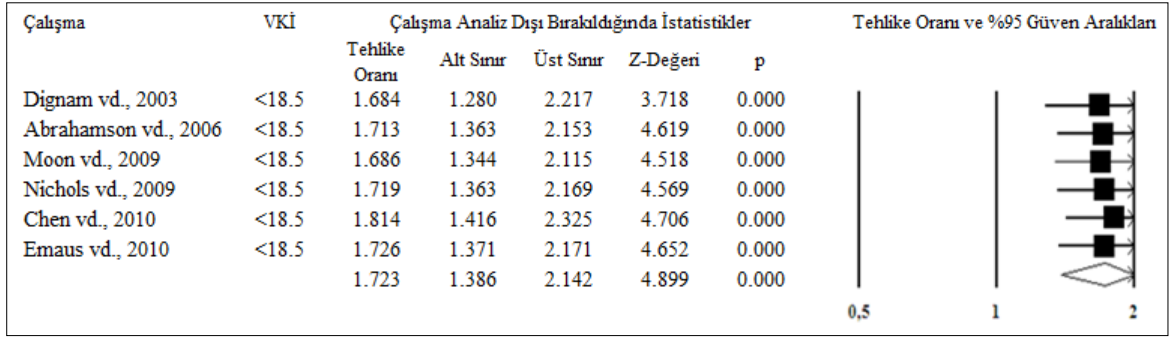
VKİ<18.5 için 6 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.28'de verilmiştir.



**Şekil 5.28.** Genel ölümden VKİ<18.5 (Referans  $18.5 \leq \text{VKİ} < 25$ ) için funnel plot

Şekil 5.28 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.3475>0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.4705>0.05$ ) yayın yanı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

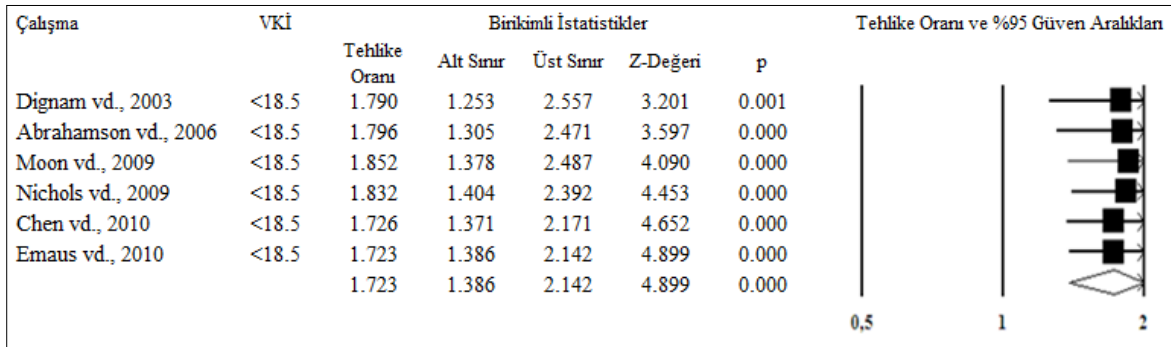
VKİ<18.5 olan hastalarda genel ölümler için yapılan çalışmaların meta analizinde 6 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.29'da verilmiştir.



**Şekil 5.29.** Genel ölümden VKİ<18.5 (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için k. çalışmaları çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.29 incelendiğinde zayıf hastaların genel ölümleri için meta analizine alınan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

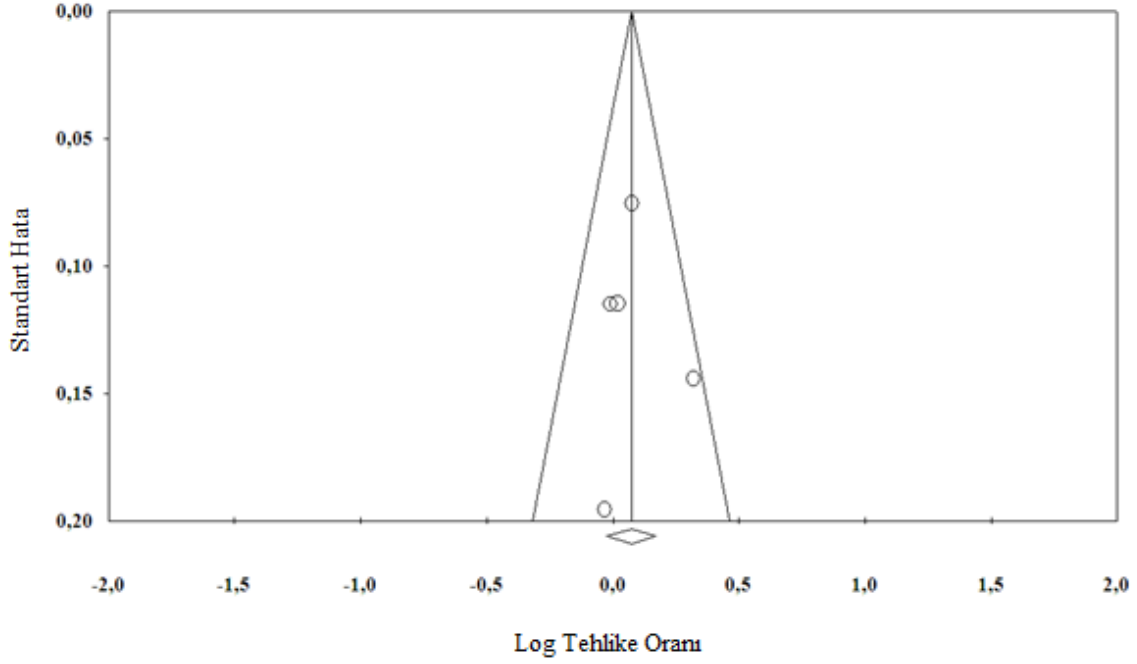
VKİ<18.5 için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.30’da verilmiştir.



**Şekil 5.30.** Genel ölümden VKİ<18.5 (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.30 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

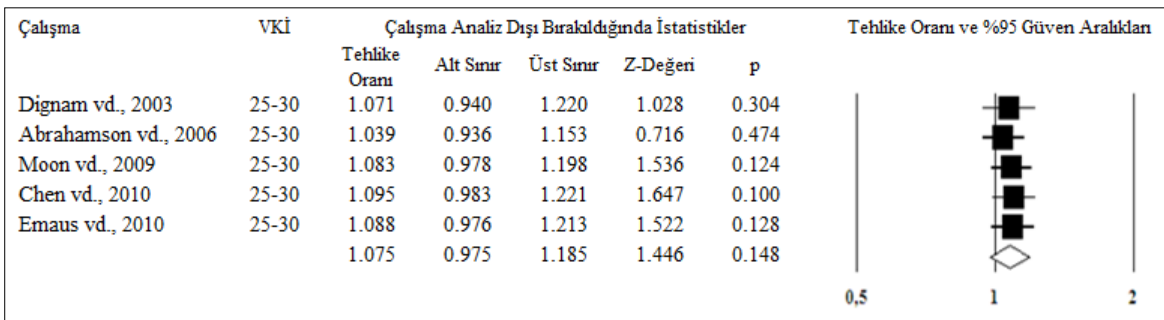
$25 \leq VKİ < 30$  için 5 çalışmada yaygın olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.31’de verilmiştir.



**Şekil 5.31.** Genel ölümdede  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için funnel plot

Şekil 5.31 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanısı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanısı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.6242 > 0.05$ ) ve doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.9038 > 0.05$ ) yayın yanısı olmadığı %95 güvenle söylenebilir.

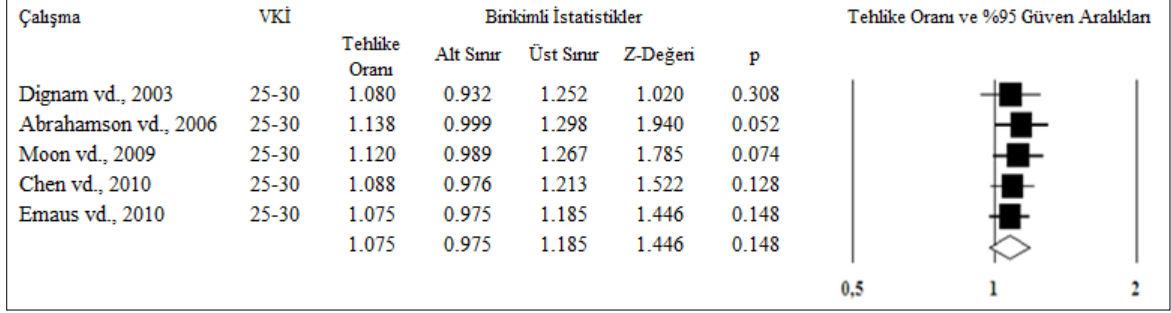
$25 \leq VKİ < 30$  olan hastalarda genel ölümleri için yapılan çalışmaların meta analizinde 5 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.32’de verilmiştir.



**Şekil 5.32.** Genel ölümdede  $25 \leq VKİ < 30$  (Referans  $18.5 \leq VKİ < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.32 incelendiğinde fazla kilolu hastaların genel ölümleri için meta analizine katılan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

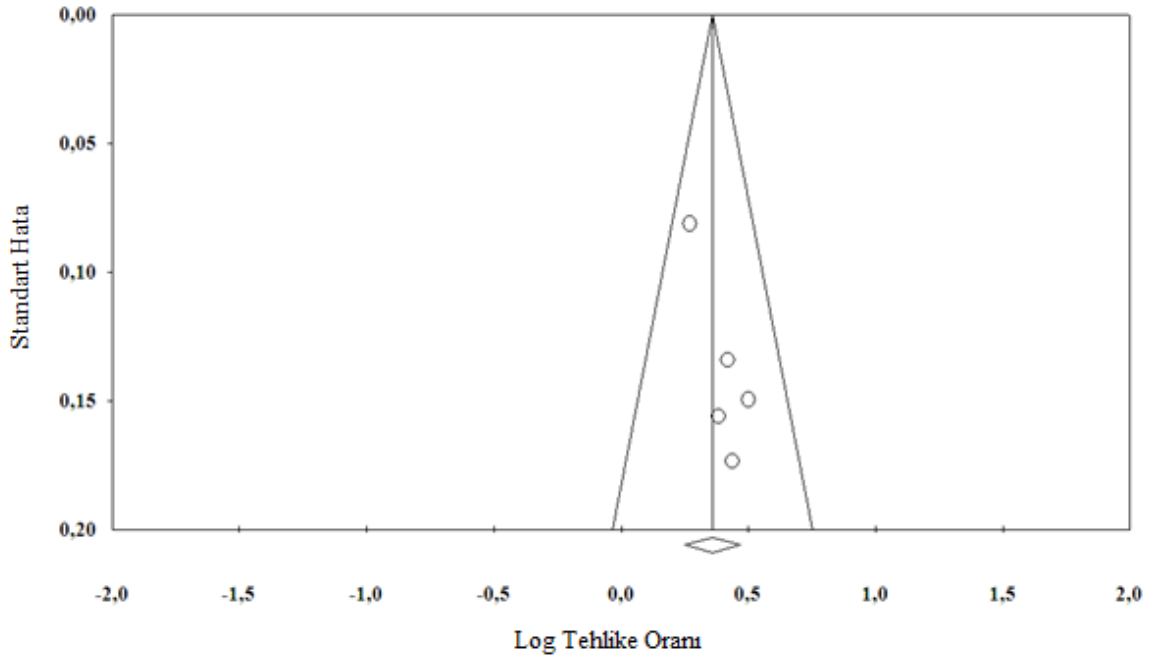
$25 \leq VKI < 30$  için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.33'te verilmiştir.



**Şekil 5.33.** Genel ölümdede  $25 \leq VKI < 30$  (Referans  $18.5 \leq VKI < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.33 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

$VKI \geq 30$  için 5 çalışmada yayın yanı olup olmadığını incelemek amacıyla elde edilen funnel plot Şekil 5.34'te verilmiştir.

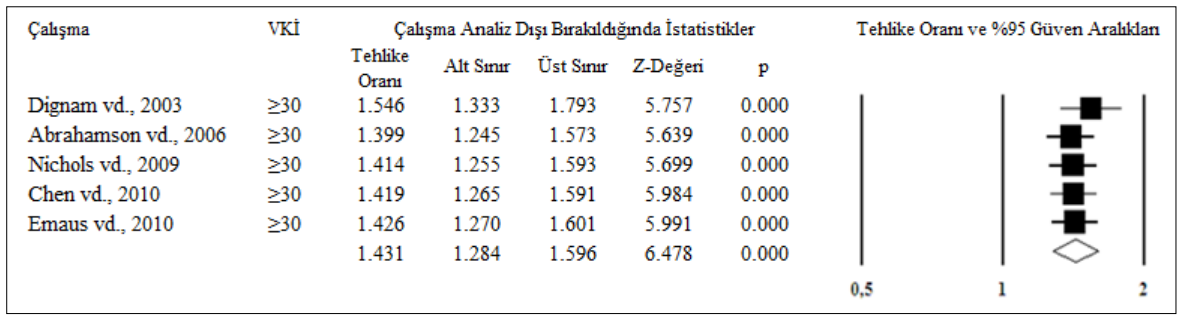


**Şekil 5.34.** Genel ölümdede  $VKI \geq 30$  (Referans  $18.5 \leq VKI < 25$ ) için funnel plot

Şekil 5.34 incelendiğinde huni biçiminde bir görüntü net olarak elde edilmemekte ve yayın yanı olup olmadığı söylenememektedir. Yayın yanı olup olmadığını incelemek için kullanılan testler olan rank korelasyon testi sonucunda ( $p=0.6242 > 0.05$ ) yayın yanı

yokken, doğrusal regresyon testi sonucunda ( $p=0.0361<0.05$ ) yayın yanı olduğu görülmektedir. Doğrusal regresyon testi rank korelasyon testinden daha güçlü bir testtir. 5 çalışmanın tamamında obez olmak ölüm üzerinde etkilidir ve meta analizi sonucunda da beklenen genel sonuç obez olmanın bir risk faktörü oluşturacağıdır. Burada yayın yanı sonuçlara neden olabileceği için ileride çalışma sayısı artırılarak tekrar inceleme yapılabilir.

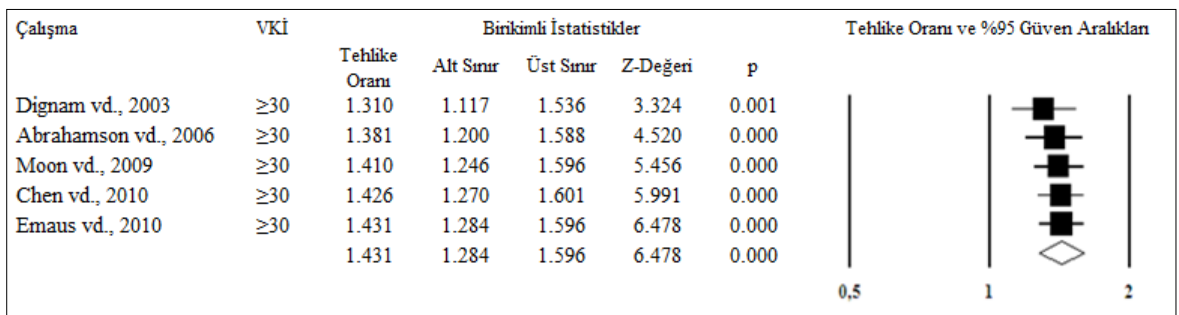
VKİ $\geq 30$  olan hastalarda genel ölümleri için yapılan çalışmaların meta analizinde 5 çalışmadan her biri sırasıyla analiz dışında bırakılarak meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.35'te verilmiştir.



**Şekil 5.35.** Genel ölümden VKİ $\geq 30$  (Referans  $18.5 \leq \text{VKİ} < 25$ ) için k. çalışma çıkarıldığında etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.35 incelendiğinde obez hastaların genel ölümleri için meta analizine katılan çalışmalar sırasıyla analiz dışı bırakıldığında elde edilen etki büyüklüğünün önemli derecede değişmediği görülmektedir.

VKİ $\geq 30$  için meta analizine tek çalışmayla başlayıp sırasıyla diğer çalışmalar analize dahil edilerek meta analizi tekrarlandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.36'da verilmiştir.



**Şekil 5.36.** Genel ölümden VKİ $\geq 30$  (Referans  $18.5 \leq \text{VKİ} < 25$ ) için birikimli analizlere ilişkin etki tahminleri ve güven aralıkları

Şekil 5.36 incelendiğinde her bir çalışma kendinden önceki çalışmalara eklendiğinde elde edilen etki büyüklüklerinin genel etki büyüklüğünden farklı bir sonuca götürmediği görülmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada meta analizi ve yaşam çözümlenmesi hakkında bilgi verilmiş, yaşam verilerinin meta analizi için kullanılan yöntemler incelenmiş ve meme kanseri hastalarında VKİ'nin hastaların meme kanserinden ölümlerine ve genel ölümlerine olan etkilerini inceleyen çalışmalardan elde edilen tehlike oranları kullanılarak meta analizi uygulanmıştır.

Meta analizi, uygulanması basit bir yöntem gibi düşünülse de, doğru sonuçlar elde edebilmek için, analize katılacak çalışmaların sistemli ve dikkatli bir şekilde seçilmesini, incelenmesini, uygun istatistiksel modelin kullanılmasını ve elde edilen analiz sonuçlarının doğru yorumlanmasını gerektirmektedir.

Literatürde meme kanseri hastalarının meme kanserinden ölümü ve genel ölümü için VKİ değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda VKİ değerleri için aynı sınıflamaları kullanmayı göz ardı ederek farklı referans grupların alındığı çalışmaları da analize dahil ederek meta analizi uygulanmıştır.

Niraula ve ark.'nın (2012) yaptığı çalışmada obezitenin meme kanserinden ve genel ölüme etkisini hormon reseptör düzeyi (pozitif, negatif), östrojen reseptör düzeyi (pozitif, negatif) ve menopoiz durumları (menopoiz öncesi, menopoiz sonrası) için alt gruplarda obez olanları obez olmayanlara göre karşılaştıran çalışmalar birleştirilmiştir. Bu çalışmada farklı referans VKİ değerleri ve VKİ değerleri için farklı sınıflamalar kullanan çalışmalar da analize alınmıştır [69].

Protani ve ark.'nın (2010) yaptığı çalışmada ise obezitenin ölçütü olarak VKİ değerleri kullanılmış ancak bu çalışmada da referans grupları farklı VKİ değerleri olan farklı VKİ sınıflamaları kullanan çalışmalar da analize alınmıştır. Obez olanların obez olmayanlarla karşılaştırıldığı çalışmalar birleştirilmiş ve obez olmanın meme kanserinden ölüm için bir risk faktörü oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır [70].

Yapılan bu tez çalışmasında VKİ'nin meme kanseri hastalarının ölümlerine etkisi için 105 çalışmaya ulaşılmış olmasına rağmen farklı VKİ sınıflarının kullanılması, VKİ ile ilgili tehlike oranlarının verilmemesi, odds oranı gibi farklı sonuçların verilmesi, Kaplan Meier eğrileriyle verilmiş grafiklerin okunamaması gibi nedenlerden dolayı tüm çalışmalar analize alınamamıştır. Diğer taraftan yalnızca nüks ile ilgilenen çalışmalar hastaların ölümleri ile ilgili bilgilere yer vermediklerinden bu çalışmalar analize dahil edilememişlerdir.



Meme kanseri hastalarının meme kanseri nedeniyle ölümleri üzerinde VKİ'nin etkisi incelendiğinde meta analizi sonucunda referans olan değeri VKİ, 25'ten küçük olanlara göre fazla kilolu olmak ( $25 \leq \text{VKİ} < 30$ ) bir risk faktörü oluşturmazken, obez olmak ( $\text{VKİ} \geq 30$ ) bir risk faktörü oluşturmaktadır. Obez hastaların meme kanserinden ölüm riski VKİ değeri 25'ten küçük olan hastalara göre 1.121 kat daha fazladır. Referans olarak normal kilolu hastalar ( $18.5 \leq \text{VKİ} < 30$ ) alındığında fazla kilolu olmanın meme kanserinden ölüme etkisi yokken, zayıf ( $\text{VKİ} < 18.5$ ) ya da obez ( $\text{VKİ} \geq 30$ ) olmak meme kanserinden ölüm riski üzerinde önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Zayıf hastaların normal kilolu hastalara göre meme kanserinden ölüm riski 1.440 kat, obez hastaların normal kilolu hastalara göre meme kanserinden ölüm riski ise 1.308 kat daha fazladır. Meme kanseri hastalarının herhangi bir sebepten ölümleri üzerinde VKİ'nin etkisi incelendiğinde meta analizi sonucunda referans değeri VKİ değeri 25'ten küçük olan hastalara göre fazla kilolu olmak ve obez olmak ölümü etkilemektedir. Fazla kilolu hastaların ölüm riski VKİ 25'ten küçük olanlara göre 1.094 kat daha fazladır. Obez hastaların ölüm riski VKİ değeri 25'ten küçük olanlara göre 1.163 kat daha fazladır. Referans olarak normal kilolu hastalar alındığında fazla kilolu olmak ölüm üzerinde etkiye sahip değilken, zayıf ya da obez olmak ölüm riski üzerinde önemli bir risk faktörüdür. Zayıf meme kanseri hastalarının ölüm riski normal kilolu hastalara göre 1.723 kat, obez meme kanseri hastalarının ölüm riski ise normal kilolu hastalara göre 1.431 kat daha fazladır.

## KAYNAKLAR

- [1] Kınay, E., *Üniversite Giriş Sınavı Yordama Yeterliliği Çalışmalarının Meta Analizi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2012**.
- [2] Anonim, Meta Analysis, <http://en.wikipedia.org/wiki/Meta-analysis> (Kasım, **2013**).
- [3] O'Rourke, K., An Historical Perspective on Meta-Analysis: Dealing Quantitatively with Varying Study Results, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100, 579-582, **2007**.
- [4] Hedges, L.V., Olkin, I., *Statistical Methods for Meta Analysis*, Academic Press, **1985**.
- [5] Hedges, L.V., Meta Analysis, *Journal of Educational Statistics*, 17(4), 279- 296, **1992**.
- [6] Orer, H., Meta Analizlerin Rolü, [http://168.144.121.167/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mse2-ppt/pdf/10\\_hakan\\_orer\\_word.pdf](http://168.144.121.167/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mse2-ppt/pdf/10_hakan_orer_word.pdf) (Ağustos, **2013**).
- [7] Kleinbaum, D.G., Klein, M., *Survival Analysis A Self-Learning Text*, Third Edition, Springer, **2012**.
- [8] Allison, P.D., *Event History Analysis Regression for Longitudinal Event Data*, Sage Publications, **1984**.
- [9] Matter, U., A Short Introduction to Survival Analysis, [http://wwz.unibas.ch/fileadmin/wwz/redaktion/wipo/Ulrich\\_Matter/Matter\\_Intro\\_SurvivalAnalysis\\_20062012.pdf](http://wwz.unibas.ch/fileadmin/wwz/redaktion/wipo/Ulrich_Matter/Matter_Intro_SurvivalAnalysis_20062012.pdf) (Ekim, **2013**).
- [10] Johnson, R.E., Johnson, N., *Survival Models and Data Analysis*, John Wiley and Sons, New York, **1980**.
- [11] Bruno, R.M., *Statistical Analysis of Survival Data*, Masters of Science in Mathematical Science, University of North Florida College of Arts and Sciences, **1994**.
- [12] Sutton, A.J., Abrams, K.R., Jones, D.R., Sheldon, T.A., Song, F., *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*, John Wiley & Sons, **2000**.
- [13] Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, T.L., *Modern Epidemiology*, 3rd Edition., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2008**.
- [14] Akçil, M., *Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta-Analizi*, Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **1995**.
- [15] Marubini, E., Valsecchi, M.G., *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*, John Wiley and Sons, **1994**.
- [16] Temel, M.A., Karaağaoğlu, E., Tıpta Meta Analizi, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 32(2), 184-190, **2001**.
- [17] Elwood M., *Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials*, 3rd. Edition, Oxford Medical Publications, New York, 198-217, **2003**.

- [18] Anonim, Random and Fixed Effects Models in Meta-analysis, [http://www.campbellcollaboration.org/artman2/uploads/1/2\\_Pigott\\_RandomFixedModels.pdf](http://www.campbellcollaboration.org/artman2/uploads/1/2_Pigott_RandomFixedModels.pdf), (Kasım, 2013).
- [19] Pigott, T.D., *Advances in Meta-Analysis*, Springer, 2012.
- [20] Cohen, L., Manion, L., Morrison, K., *Research Methods in Education*, 6th Edition, Routledge, Canada, 2007.
- [21] Petitti, D.B., *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*, Oxford University Press, 1994.
- [22] Jenicek, M., Meta Analysis in Medicine: Where We Are and, Where We Want to Go, *Journal of Clinical Epidemiology*, 42, 35 - 44p, 1989.
- [23] Hasselblad, V., Hedges, L.V. Meta-Analysis of Screening and Diagnostic Tests, *Psychological Bulletin*, 117, 167-178, 1995.
- [24] Hunter, J.E., Schmidt, F.L., *Methods of Meta-Analysis*, First Printing, Sage Publications, 1990.
- [25] Field, A.P., Meta Analysis of Correlation Coefficients: A Monte Carlo Comparison of Fixed and Random Effects Methods, *Psychological Methods*, 6(2), 161-180, 2001.
- [26] Rosenthal, R., DiMatteo, M.R., Meta-Analysis: Recent Developments in Quantitative Methods for Literature Reviews, *Annual Review of Psychology*, 52, 59-82, 2001.
- [27] Kurt, S., *Meta Analizinin Klinik Çalışmalarda Kullanımı Üzerine Bir Uygulama*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 2009.
- [28] Gail, M., Simon, R., Testing for Qualitative Interaction Between Treatment Effects and Patient Subsets, *Biometrics*, 41, 361 – 372, 1985.
- [29] Biggerstaff, B.J., Tweedie, R.L., Incorporating Variability in Estimates of Heterogeneity in the Random Effects Model in Meta-Analysis, *Statistics in Medicine*, 16(7), 753–768, 1997.
- [30] Hardy, R.J., Thompson, S.G., A Likelihood Approach to Meta-Analysis with Random Effects, *Statistics in Medicine*, 15(6), 619–629, 1996.
- [31] Anonim, Publication Bias, <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod15-2.htm>, (Kasım, 2013).
- [32] Sertkaya, D., *Değişim Noktalı Sabit Hazard Modeli*, Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1996.
- [33] Cox, D.R., Oakes, D., *Analysis of Survival Data*, Chapman and Hall, London, 1984.
- [34] Lee, E.T., Wang, J.W., *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, John Wiley and Sons, New Jersey, 2003.
- [35] Williamson, P.R., Smith, C.T., Hutton, J.L., Marson, A.G., Aggregate Data Meta Analysis with Time to Event Outcomes, *Statistics in Medicine*, 21, 3337-3351, 2002.

- [36] Collett, D., *Modelling Survival Data in Medical Research*, Chapman and Hall, **1994**.
- [37] Tarone, R.E., Ware, J., On Distribution-Free Tests for Equality of Survival Distributions, *Biometrika*, 64(1), 156–160, **1977**.
- [38] Leton, E., Zuluaga, P., Equivalence Between Score and Weighted Tests for Survival Curves, *Communications in Statistics-Theory Methods*, 30(4), 591-608, **2001**.
- [39] Schonfeld, D., The Asymptotic Properties of Nonparametric Tests for Comparing Survival Distribution, *Biometrika*, 68, 316-319, **1981**.
- [40] Prentice, R. L., Marek, P., A Quantitative Discrepancy Between Censored Data Rank Tests, *Biometrics*, 35, 861-867, **1979**.
- [41] Şimşek, G., *Bireysel Emeklilik Süresini Etkileyen Faktörlerin Yaşam Çözümlemesi ile İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2013**.
- [42] Klein, J.P., Moeschberger, M.L., *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*, Springer-Verlang, New York, **1997**.
- [43] Qi, J., *Comparison of Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Models*, Master Thesis, Department of Mathematics and Statistics University of Saskatchewan, Saskatoon, **2009**.
- [44] Parmar, M.K.B., Torri, V., Stewart, L., Extracting Summary Statistics to Perform Meta-Analysis of the Published Literature for Survival Endpoints, *Statistics in Medicine*, 17, 2815-2834, **1998**.
- [45] Karasoy, D., Ata, N., Yaşam Verilerinin Meta Analizi, *SDÜ Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi(E-Dergi)*, 3(2), 211-218, **2008**.
- [46] Tükel, S., Meme Tarama ve Tanı Merkezi, <http://www.metam.org/meme-hastalklar.html>, (Kasım, **2013**).
- [47] Anonim, Meme Kanseri ve Mamografi, <http://www.kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/mamografi.pdf>, (Kasım, **2013**).
- [48] Anonim, U.S. Breast Cancer Statistics, [http://www.breastcancer.org/symptoms/understand\\_bc/statistics](http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics) (Kasım, **2013**).
- [49] Ergün, A., Erten, S.F., Öğrencilerde Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Değerlerinin İncelenmesi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 57(2), 57-61, **2004**.
- [50] Çatalyürek, H., Oto, Ö., Örer, A., Hazan, E., Açıkeli, Ü., Farklı Hasta Gruplarında Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması, *Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 7, 71-74, **1999**.
- [51] Berclaz, G., Li, S., Price, K. N. et al., Body Mass Index as a Prognostic Feature in Operable Breast Cancer: the International Breast Cancer Study Group Experience, *Annals of Oncology*, 15, 875-884, **2004**.

- [52] Caan, B.J., Kwan, M.L., Hartzell, G., Castillo, A., Slattery, M.L., Sternfeld, B., Weltzien, E., Pre-diagnosis Body Mass Index, Post-diagnosis Weight Change, and Prognosis Among Women with Early Stage Breast Cancer, *Cancer Causes Control*, 19(10), 1319-1328, **2008**.
- [53] Dal Maso, L., Zucchetto, A., Talamini, R., Serraino, D., Stocco, C. F., Vercelli, M., Falcini, F., Franceschi, S., Effect of Obesity and Other Lifestyle Factors on Mortality in Women with Breast Cancer, *International Journal of Cancer*, 123, 2188-2194, **2008**.
- [54] Dawood, S., Broglio, K., Gonzalez-Angulo, A. M. et al., Prognostic Value of Body Mass Index in Locally Advanced Breast Cancer, *Clinical Cancer Research*, 14: 1718-1725, **2008**.
- [55] Rosenberg, L., Czene, K., Hall, P., Obesity and Poor Breast Cancer Prognosis: an Illusion Because of Hormone Replacement Therapy?, *British Journal of Cancer*, 100(9), 1486-1491, **2009**.
- [56] Keegan, T. H. M., Milne, R. L., Andrulis, I. L., Chang, E. T., Sangaramoorthy, M., Philips, K., Giles, G. G., Goodwin, P. J., Apicella, C., Hopper, J. L., Whittemore, A. S., John, E. M., Past Recreational Physical Activity, Body Size, and All-Cause Mortality Following Breast Cancer Diagnosis: Results from the Breast Cancer Family Registry, *Breast Cancer Research and Treatment*, 123(2), 531-542, **2010**.
- [57] Ewertz, M., Jensen, M., Gunnarsdottir, K. A., Hojris, I., Jakobsen, E. H., Nielsen, D., Stenbygaard, L. E., Tange, U. B., Cold, S., Effect of Obesity on Prognosis After Early-Stage Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 29, 25-31, **2011**.
- [58] Dawood, S., Lei, X., Litton, J. K., Buchholz, T. A., Hortobagyi, G. N., Gonzalez-Angulo, A. M., Impact of Body Mass Index on Survival Outcome Among Women With Early Stage Triple-Negative Breast Cancer, *Clinical Breast Cancer*, 12(5), 364-372, **2012**.
- [59] Ewertz, M., Gray, K. P., Regan, M. M., Ejlertsen, B., Price, K. N., Thürlimann, B., Bonnefoi, H., Forbes, J. F., Paridaens, R. J., Rabaglio, M., Gelber, R. D., Colleoni, M., Lang, I., Smith, I. E., Coates, A. S., Goldhirsch, A., Mouridsen, H. T., Obesity and Risk of Recurrence or Death After Adjuvant Endocrine Therapy With Letrozole or Tamoxifen in the Breast International Group 1-98 Trial, *Journal of Clinical Oncology*, 30, 3967-3975, **2012**.
- [60] Kamineni, A., Anderson, M. L., White, E., Taplin, S. H., Porter, P., Ballard-Barbash, R., Malone, K., Buist, D. S. M., Body Mass Index, Tumor Characteristics, and Prognosis Following Diagnosis of Early-Stage Breast Cancer in a Mammographically Screened Population, *Cancer Causes Control*, 24, 305-312, **2013**.
- [61] Jiralerspong, S., Kim, E. S., Dong, W., Feng, L., Hortobagyi, G. N., Giordano, S. H., Obesity, Diabetes, and Survival Outcomes in a Large Cohort of Early-Stage Breast Cancer Patients, *Annals of Oncology*, 24, 2506-2514, **2013**.
- [62] Natori, A., Hayashi, N., Soejima, K., Deshpande, G. A., Takahashi, O., Cristofanilli, M., Ueno, N. T., Yamauchi, H., A Comparison of Epidemiology, Biology, and Prognosis of Inflammatory Breast Cancer in Japanese and US Populations, *Clinical Breast Cancer*, Vol. 13, No. 6, 460-464, **2013**.

- [63] Dignam, J. J., Wieand, K., Johnson, K. A., Fisher, B., Xu, L., Mamounas, E. P., Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women With Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, Bo. 19, 1467-1476, **2003**.
- [64] Abrahamson, P.E., Gammon, M.D., Lund, M.J. et al., General and Abdominal Obesity and Survival among Young Women with Breast Cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention*, 15, 1871-1877, **2006**.
- [65] Moon, H.G., Wonshik, H., Noh, D.Y., Underweight and Breast Cancer Recurrence and Death: A Report From the Korean Breast Cancer Society, *Journal of Clinical Oncology*, 27, 5899-5905, **2009**.
- [66] Nichols, H. B., Trentham-Dietz, A., Egan, K. M. et al., Body Mass Index Before and After Breast Cancer Diagnosis: Associations with All-Cause, Breast Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18: 1403-1409, **2009**.
- [67] Chen, X., Lu, W., Zheng, W., Gu, K., Chen, Z., Zheng, Y., Shu, O. Z., Obesity and Weight Change in Relation to Breast Cancer Survival, *Breast Cancer Research and Treatment*, 122, 823-833, **2010**.
- [68] Emaus, A., Bragelien, M.B., Tretli, S., Finstad, S. E., Selmer, R., Furberg, A., Bernstein, L., Schlichting, E., Thune, I., Metabolic Profile, Physical Activity and Mortality in Breast Cancer Patients, *Breast Cancer Research and Treatment*, 121, 651–660, **2010**.
- [69] Niraula, S., Ocana, A., Ennis, M., Goodwin, P.J., Body Size and Breast Cancer Prognosis in Relation to Hormone Receptor and Menopausal Status: A Meta Anlaysia, *Breast Cancer Research and Treatment*, 134, 769-781, **2012**.
- [70] Protani, M., Coory, M., Martin, J.H., Effect of Obesity on Survival of Women with Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis, *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 627-635, **2010**.

## ÖZGEÇMİŞ

### **Kimlik Bilgileri**

Adı Soyadı : Hatice Yeniay  
Doğum Yeri : Ankara  
Medeni Hali : Bekar  
E-posta : haticeyeniay@hacettepe.edu.tr  
Adresi : Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümü / Ankara

### **Eğitim**

Lise : 2000-2003 Bahçelievler Deneme Lisesi  
Lisans : 2004-2009 Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümü  
Yüksek Lisans : 2009-2013 Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümü

### **Yabancı Dil Düzeyi**

İngilizce, İyi

### **İş Deneyimi**

2011(Şubat-Haziran) Formosa Uluslararası Ticaret A.Ş.  
2013-... Hacettepe Üniversitesi Araştırma Görevlisi

### **Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi**

### **Tezden Üretilmiş Yayınlar**

### **Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar**