

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**META ANALİZİNDE AYKIRI DEĞERLERİN
İNCELENMESİ VE AYKIRI DEĞERLERİN OLDUĞU
DURUMDA KULLANILAN YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Mümtaz Mutlu UMAROĞLU

**Biyoistatistik Programı
BÜTÜNLEŞİK DOKTORA TEZİ**

Ankara

2020

TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasında ve düzenlenmesinde bilgilerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Özdemir'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Reha Alpar olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Tez izleme komitesinde tez çalışmamı dikkatle dinleyen, yönlendiren ve değerli katkılarda bulunan Prof. Dr. Mehtap Akçil Ok ve Prof. Dr. Reha Alpar'a,

Tez çalışmalarımı sürdürebilmem konusunda gerekli desteği sağladığı için Sayın Doç. Dr. Ünal Erkorkmaz'a,

Doktora eğitimim boyunca her türlü manevi desteği ile yanımda olan anabilim dalı sekreterimiz Sayın Menekşe Tarla'ya,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme,

Hayatımın adeta bir parçası olan ve her an desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Merve Nur Umaroğlu'na çok teşekkür ederim.

ÖZET

Umaroğlu, M.M., Meta Analizde Aykırı Değerlerin İncelenmesi Ve Aykırı Değerlerin Olduğu Durumda Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Programı Bütünleşik Doktora Tezi, Ankara, 2020, Bu tezde meta analizinde aykırı değerlerin belirlenmesi, aykırı değer olduğu durumda kullanılan yöntemlerden hangisi ya da hangilerinin etki büyüklüğü ve çalışmalar arası varyansın kestiriminde daha etkili olduğunun bulunması amaçlanmıştır. Meta analizi ile aynı araştırma konusuyla ilgili yapılmış bilimsel çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri niceliksel olarak birleştirilir. Çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerinin birbirinden farklılıkları, heterojenlik olarak ifade edilir. Meta analizi çalışmalarında heterojenliğin ortaya çıkma nedenlerinden biri de bir veya birden çok çalışmadan elde edilecek olan etki büyüklüklerinin diğerlerinden farklı olacak şekilde değer alması olabilir. Diğer etki büyüklüklerinden farklılık gösteren bu değerlerin aykırı değer olup olmadığı istatistiksel olarak belirlenmelidir. Bu tez çalışmasında standart etki büyüklüğü birleştirme yöntemleri (sabit etkiler modeli ve rasgele etkiler modeli) ve son zamanlarda geliştirilmiş diğer yöntemler benzetim çalışması ile karşılaştırılmıştır. Benzetim çalışması ile aykırı değer içeren bir meta analizi çalışmasında doğruya en yakın kestirimi veren yöntemin belirlenmesi amacıyla yöntemler yanlılık, hata kareler ortalaması ve kapsama oranı açısından incelenmiştir. Benzetim çalışması sonucunda etki büyüklüğü açısından aykırı değerden en az etkilenen yöntemler karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi olarak elde edilmiştir. Çalışmalar arası varyans olarak adlandırılan τ^2 değeri açısından bakıldığında, çalışma sayısı az olduğunda Hunter Schmidt ve en çok olabilirlik yöntemleri etkinliği yüksek kestirimler yapmıştır. Kapsama oranı açısından bakıldığında karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi en iyi sonuçlara sahiptir. Yüksek heterojenlik veya büyük etki büyüklükleri için t dağılımı yöntemini kullanmak daha uygun sonuçlar vermektedir. Çalışma sayısı arttıkça hemen hemen tüm sonuçlar birbirine yaklaşmakta ve yöntemler arasındaki fark ortadan kalkmaktadır.

Anahtar Kelimeler:

Meta analizi, aykırı değerler, heterojenlik, rasgele etkiler modeli, dayanıklı yöntemler

ABSTRACT

Umaroğlu, M.M., Examination of Outliers in Meta-Analysis and Comparison of Methods Used in Outliers, Hacettepe University Graduate School Health Sciences Integrated PhD. Dissertation in Biostatistics, Ankara, 2020, In this thesis, it is aimed to determine outliers in meta-analysis, and if there is an outlier, it is aimed to find out which method is more efficient in predicting effect size and variance among studies and better to predict the correct effect size. The findings (effect sizes) obtained from scientific studies on the same research subject are combined by meta-analysis. The diversity of the effect sizes obtained from the studies is defined as heterogeneity. One reasons of the heterogeneity in meta-analysis is that the effect sizes obtained from the studies are different from each other. In meta-analysis studies, it should be determined statistically whether the effect sizes of the studies highly differing from the effect sizes of the rest studies are outlier. In this thesis, the traditional effect size combining methods and the novel methods are compared by using simulation methods in terms of bias, mean square error and coverage ratio to determine which method is the most efficient and the least biased in a meta-analysis. As a result of the simulation study, the least affected methods from an outlier are the mixture method and t distribution method in terms of bias and mean square error. According to between-study variance (τ^2), Hunter Schmidt method and maximum likelihood method produce more efficient estimations when the number of studies is small. In terms of coverage ratio, mixture method and t distribution method have the best results. The t distribution method provides more accurate results for the data generated under high heterogeneity or large effect sizes. As the number of studies increases, almost all methods produce similar results and difference among the methods decreases.

Key Words:

Meta-analysis, outliers, heterogeneity, random effect model, robust methods

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Etki Büyüklüğü	6
2.1.1. Sürekli Sayısal Değişkenler için Etki Büyüklüğü	6
2.1.2. İki Durumlu (Dichotomous) Değişkenler için Etki Büyüklüğü	9
2.2. Meta Analizinde Kullanılan İstatistiksel Modeller	13
2.2.1. Sabit Etkiler Modeli (SEM)	13
2.2.2. Rasgele Etkiler Modeli (REM)	15
2.2.3. Dayanıklı (Robust) Modeller	23
2.3. Heterojenlik Ölçüleri	25
2.3.1. Cochran'ın Q İstatistiği	25
2.3.2. Higgins ve Thompson'ın I ² İstatistiği	26
2.3.3. τ^2 İstatistiği	26

2.4. Meta Analizde Kullanılan Grafikselle Araçlar	27
2.4.1. Forest Grafiği	27
2.4.2. Radyal Grafik	28
2.4.3. Baujat Grafiği	29
2.5. Aykırı ve Etkili Gözlemlerin Belirlenmesi	30
2.5.1. Artıkların İncelenmesi	31
2.5.2. DFFITS Değerleri	32
2.5.3. Cook Uzaklığı	33
2.5.4. Şapka Değerleri	33
2.5.5. Dfbetas Değerleri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Benzetim Algoritması ve Senaryoları	35
3.2. Benzetim Sonuçlarına İlişkin Başarım Ölçütleri	37
4. BULGULAR	39
4.1. Gerçek Veri Setine İlişkin Bulgular	39
4.2. Benzetim Çalışmasına İlişkin Bulgular	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	77
6. KAYNAKLAR	81
7. EKLER	85
Ek – 1: Turnitin Ekran Görüntüsü	
Ek – 2: Dijital Makbuz	

SİMGELER ve KISALTMALAR

AR	Atfedilen risk
DB	Deneysel Bayes
DL	DerSimonian Laird
EB	Etki büyüklüğü
GR	Görel risk
HE	Hedges kestiricisi
HKO	Hata kareler ortalaması
HS	Hunter Schmidt
ln	Doğal logaritma
ML	En çok olabilirlik
OO	Odds oranı
PM	Paule Mandel
REM	Rasgele etkiler modeli
REML	Kısıtlanmış en çok olabilirlik
SEM	Sabit etkiler modeli
SH	Standart hata
SJ	Sidik Jonkman
Var	Varyans

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Sabit Etkiler Modeli.	14
2.2. Rasgele Etkiler Modeli.	16
2.3. Örnek Forest Grafiği.	28
2.4. Örnek Radyal Grafik.	29
2.5. Örnek Baujat Grafiği.	30
4.1. CDP-Kolin verisi için forest grafiği.	41
4.2. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için forest grafiği.	41
4.3. CDP-Kolin verisi için radyal grafik.	42
4.4. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için radyal grafik.	42
4.5. CDP-Kolin verisi için Baujat grafiği.	43
4.6. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için Baujat grafiği.	43
4.7. Kestirilen etki büyüklüğü.	51
4.8. Kestirilen etki büyüklüğüne ait yanlılık.	55
4.9. Kestirilen etki büyüklüğüne ait hata kareler ortalaması.	59
4.10. Kestirilen çalışmalar arası varyans.	63
4.11. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait yanlılık.	67
4.12. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait hata kareler ortalaması.	71
4.13. Güven aralığı için kapsama oranı.	75

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. İki durumlu veriler üzerinden etki büyüklüğü hesaplamak için kullanılacak ölçüler.	9
4.1. CDP- Kolin verisi.	39
4.2. CDP-Kolin verisi için etki büyüklüğü ve artık değerler.	40
4.3. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için etki büyüklüğü ve artık değerler.	40
4.4. CDP-Kolin verisi için meta analizi sonuçları.	44
4.5. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için meta analizi sonuçları.	44
4.6. CDP-Kolin verisi için model yeterliği ölçüleri.	45
4.7. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için model yeterliği ölçüleri.	46
4.8. Kestirilen etki büyüklüğü.	49
4.9. Kestirilen etki büyüklüğüne ait yanlılık.	53
4.10. Kestirilen etki büyüklüğüne ait hata kareler ortalaması.	57
4.11. Kestirilen çalışmalar arası varyans.	61
4.12. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait yanlılık.	65
4.13. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait hata kareler ortalaması.	69
4.14. Güven aralığı için kapsama oranı.	73

1. GİRİŞ

Teknolojinin gelişimi ve istatistiksel yazılımların yaygınlaşmasıyla birlikte yapılan bilimsel çalışma sayısında hızlı bir artış görülmüştür. Özellikle Internet'in yaygınlaşması ile birlikte bilimsel yayınlara ulaşmak da kolaylaşmıştır. Artan bilimsel çalışma sayısı ve bilimsel yayınlara ulaşım kolaylığı ile birlikte alanyazında benzer konularda yapılmış olan çok sayıda araştırma ile karşılaşmaktadır. Alanyazında yer alan bu çalışmalarda benzer yönde ama niceliksel olarak farklı sonuçların elde edilmesinin yanı sıra farklı yönde de sonuçların bulunduğu sıklıkla rastlanmaktadır. Aynı konuda yapılmış farklı araştırmaların sonuçlarının birbiriyle farklı ya da çelişkili olması, sorulan araştırma sorusuna verilmesi gereken yanıtın ne olacağı konusunda bir netlik sağlamamaktadır. Bu çelişkili yanıtlar arasında hem istatistiksel hem de klinik açıdan farklılıklar bulunabilmektedir. Zaman içerisinde bu farklılıkları inceleyebilmek, nedenlerini ortaya koyabilmek ve tüm bu çalışmalardan araştırma sorusuna ortak bir yanıt bulabilmeye ilişkin yöntem arayışına girilmiştir.

İlk kez 1904 yılında Pearson (1) "*Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics*" isimli makalesinde İngiliz askerlerinin aşılama oranı ile tifo mortalitesi arasındaki korelasyonlardan yola çıkarak bazı önemli metodolojik sorunları ortaya çıkarmıştır. 1954 yılında Cochrane (2) bağımsız çalışmalarda elde edilen sonuçların ortalamasının alınabileceği yöntemleri tartışmıştır. Glass (3) 1976 yılında "*Primary, Secondary and Meta-Analysis of Research*" isimli makalesinde ilk kez meta analizi terimini kullanmıştır. Glass (3), yapılan bilimsel araştırmada istatistiksel yöntemler kullanılarak araştırma sorusuna cevap arandığı analizi birincil analiz, eski veriler ile yeni soruları cevaplamak veya daha gelişmiş istatistiksel yöntemler kullanılarak araştırma sorusuna yanıt aramak için kullanılan yöntemi ise ikincil analiz olarak tanımlamıştır. İkincil analizin ortaya çıkması ile orijinal verilerin korunmasının önemi artmıştır. Glass (3), meta analizi ifadesini daha geniş zeminde yapılan analiz olarak öne sürmüştür. Meta analizi kelime olarak analizlerin analizi anlamına gelmektedir ve bireysel çalışmalardan elde edilen bulguları birleştirmek amacıyla analiz sonuçlarının toplanarak istatistiksel olarak analiz edilmesidir.

Meta analizi ilaç şirketleri tarafından ilaçların etkinliğinin araştırılması ve hangi ilacın daha etkili olduğunun belirlenmesi, eğitim alanında uzaktan eğitim ve sınıf

içi eğitimin karşılaştırılması, psikoloji alanında kişilik ve davranış testlerinin birleştirilmesi, kriminolojide kriminal davranışların azaltılması için kullanılan çeşitli programların etkinliğinin karşılaştırılması gibi farklı alanlarda bir çok sorunun tek bir yanıtına ulaşabilmek için kullanılan bir yöntemdir (4). Meta analizi tıp alanında yapılan çalışmalarda da sıklıkla başvurulan ve son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan istatistiksel bir yöntemdir (5, 6). Bu yöntem ile aynı bilimsel araştırma sorusuna yanıt arayan, birbirinden bağımsız çalışmalardan (birincil çalışmalardan) istatistiksel olarak elde edilen bilimsel bulguları yeniden istatistiksel olarak birleştirmek (ikincil çalışma) ve o araştırma konusuyla ilgili daha yüksek kanıt düzeyinde ortak bir sonuç elde etmek amaçlanmaktadır (4). Meta analizinde ortak sonuç elde edilirken, çok sayıda çalışmadan elde edilen bulgular birleştirileceği için örneklem büyüklüğü de birincil çalışmalara göre arttırılmış olacaktır (4). Bu şekilde birincil çalışmalara göre daha geniş örneklem büyüklüğü ile araştırma sorusuna yanıt arandığı için çalışmanın istatistiksel gücü de artacaktır (7, 8).

Meta analizinde birincil çalışmalardan elde edilen bulguların birleştirilmesi ile tüm çalışmalardan elde edilmiş istatistiklerin özet bir istatistiği verilir (4, 9). Birincil çalışmalarda olduğu gibi bir veri setinin özetlenmesinde kullanılacak istatistiğe karar verirken verinin dağılımı önemlidir (10). Meta analizinde de kullanılan verilerin (istatistiklerin) dağılımı bu istatistikleri özetlemek için önemlidir. Çalışmalardan elde edilen sonuçların birbirinden farklılıklarının (değişkenliğinin, varyasyonunun) nedenlerinin de göz önüne alınması gerekir (4). Bu nedenle ikincil analiz ile elde edilecek olan yeni istatistiğin bulunmasında kullanılan farklı yöntemler vardır. İkincil analizde kullanılmak üzere birleştirilen istatistikler genellikle etki büyüklüğü olarak ifade edilir (9). Meta analizi ile etki büyüklüklerinin birleştirilmesi amacıyla sabit etkiler modeli (*fixed effects model*) veya rasgele etkiler modeli (*random effects model*) olarak bilinen istatistiksel kestirim yönteminden yararlanılmaktadır (4, 7, 9, 11). Rasgele etkiler modeli denildiği zaman meta analizi çalışmalarında en sık kullanılan momentler yöntemi (DerSimonian Laird) akla gelmesine rağmen alışlagelmiş olarak kullanılan çeşitli rasgele etkiler modeli yöntemleri de alanyazında yer almaktadır (11, 12). Bu yöntemlere ek olarak son yıllarda çeşitli yöntemler geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir.

Meta analizi yaparken kullanılacak olan yöntem, birleştirilecek sonuç yani ortak etki büyüklüğünün belirlenmesinde doğrudan etkilidir (4, 9). Çünkü seçilen yönteme göre çalışmaların meta analizi içerisindeki ağırlıkları değişecektir (12). Pek çok araştırmacı meta analizi çalışmasında uygun modeli seçerken sadece çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerinin homojen olup olmamasına göre karar vermektedir. Araştırmacılar bu kararı verirken çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri homojen ise sabit etkiler modelini, homojen değilse rasgele etkiler modelini tercih etmektedir (13). Üstelik rasgele etkiler modeli altında bile pek çok yöntem yer almasına rağmen yapılan meta analiz çalışmalarının büyük bir bölümünde momentler yöntemi kullanılmaktadır (12).

Meta analizi çalışmalarında, çalışmalar arası homojenliğin bozulmasının çeşitli sebepleri vardır (11). Bunlar; hastalığın temelinde yatan farklılık, farklı cihazların kullanılması veya izlem süresinin uzunluğundan kaynaklı nedenler gibi kliniksel; rasgelelik veya kişinin izlemde kendi isteğiyle ayrılması gibi metodolojik; bilinmeyen veya kaydedilmeyen karakteristik özellikler gibi istatistiksel nedenlerden de kaynaklanabilir (14). Homojenliğin bozulma nedenlerinden biri de bir veya birden çok çalışmadan elde edilecek olan etki büyüklüklerinin diğerlerinden farklı olacak şekilde büyük veya küçük değerler alması olabilir (15). Diğer etki büyüklüklerinden farklılık gösteren bu değerler, meta analizi çalışmasında aykırı değer sorununun olup olmayacağı tartışmasını ortaya koymaktadır. Bir meta analizi çalışmasında da tıpkı birincil çalışmalarda olduğu gibi aykırı değer olabileceği gözden kaçırılmamalı ve meta analizi çalışmalarında farklılık gösteren etki büyüklüklerinin aykırı değer olup olmadığı istatistiksel olarak belirlenmelidir (15).

Meta analizi çalışmalarında etki büyüklüklerinin homojen olup olmadığını değerlendirirken kullanılan ölçüler, etki büyüklükleri arasında homojenliği bozan bir durum olması halinde olduğundan daha yüksek çıkma eğilimindedir (15, 16). Ancak bu değerler etki büyüklükleri arasında aykırı değer olup olmadığı hakkında bilgi vermemektedir. Yapılan bir meta analizi çalışmasında etki büyüklüklerinin dağılımı heterojen ise bu heterojenlik etki büyüklükleri arasındaki farklılıktan kaynaklanabileceği gibi bir veya birden çok aykırı değerden de kaynaklanabilmektedir (17). Bu durum birincil çalışmalarda aykırı değer olması durumunda standart sapmanın olduğundan daha büyük çıkma eğiliminde olması gibi düşünülebilir.

Etki büyüklükleri arasındaki heterojenlik yüksek olduğu durumda araştırmacılar sabit etkiler modeli yerine rasgele etkiler modeline yönelmektedir (4, 11). Ancak unutulmamalıdır ki aykırı değer içeren bir veri setinde aykırı değer içeren veriler için üretilmiş özel yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Bunun en bilinen örneği aykırı değer içeren birincil çalışmada veriyi özetlemek için aritmetik ortalama yerine ortanca kullanılmasıdır. İkincil çalışma olan meta analizinde de her ne kadar homojenliğin sağlanmaması durumunda rasgele etkiler modeli kullanılsa da bu model aykırı değer varlığında ortak etki büyüklüğünü kestirmede yanlış sonuçlar ortaya koyacaktır.

Lifeng (15) meta analizi çalışmalarının dört gruba ayrılabilceğini söyler. Bu gruplar şu şekildedir:

1. Tüm çalışmaların tahminlerinin homojen olduğu durum
2. Bir veya birkaç çalışmanın tahminlerinin aykırı, diğer çalışmaların tahminlerinin homojen olduğu durum
3. Tüm çalışmaların tahminlerinin heterojen olduğu durum
4. Bir veya birkaç çalışmanın tahminlerinin aykırı, diğer çalışmaların tahminlerinin heterojen olduğu durum.

Alanyazında ilk durum söz konusu olduğunda sabit etkiler modeli kullanılması gerektiği, üçüncü durum söz konusu olduğunda ise rasgele etkiler modeli kullanılması gerektiği konusunda genel bir görüş vardır (4, 7). Hatta bazı araştırmacılara göre ilk durum söz konusu olduğunda da rasgele etkiler modeli kullanılmalıdır. Çünkü etki büyüklükleri homojen bir dağılım yapısı gösteriyorsa çalışmalar arası varyans olarak bilinen ve çalışmaların ağırlıkları üzerinde doğrudan etkili olan τ^2 istatistiği 0'a eşit olacak, dolayısıyla sabit etkiler modeli ve rasgele etkiler modeli sonuçları aynı çıkacaktır.

İkinci veya dördüncü durum söz konusu olduğunda meta analizinde hangi yöntemin kullanılması gerektiğine ilişkin alanyazında kabul görmüş bir görüş bulunmamaktadır (15). Bu durumlar için çeşitli yöntemler önerilmiştir.

Bu tezin çıkış noktası, ikinci veya dördüncü durum söz konusu olduğunda kullanılan genel kabul görmüş bir yöntemin bulunmaması nedeni ile bu durumlar söz konusu olduğunda kullanılması önerilen farklı yaklaşımların değerlendirilmesidir.

Bu problemin üstesinden gelebilmek için aykırı değer meta analiz çalışmasından çıkarılmalı veya ağırlığı azaltılarak sonuca etki ettiği bir yöntem kullanılmalıdır (16). Ancak yapılan bilimsel çalışmalarda veri silmek yanlılığa neden olacağı için (17) bilimsel açıdan bu önerilmemektedir.

Bu tezde, bir meta analizi çalışmasında aykırı değer olması durumunda, aykırı değerlerin veri setinde kalması koşulu ile meta analizi çalışmasında alışlagelmiş olarak kullanılan yöntemler ve aykırı değer olması durumunda kullanılması önerilen bazı yöntemlerden hangisi veya hangilerini hangi durumda kullanmak daha uygun olur sorusuna yanıt aranmıştır. Bu yanıt aranırken kullanılan yöntemler benzetim çalışması sonucunda elde edilen veriler; yanlılık, hata kareler ortalaması ve kapsama oranı açısından karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etki Büyüklüğü

Klinik anlamlılığın en önemli göstergesi olan etki büyüklüğü, gerçekleştirilen hipotez testi sonucunda gruplar arasındaki farkın büyüklüğünü ifade eden (4) ve gözlem sayısından etkilenmeyen bir değerdir (18). Etki büyüklüğü kavramı ilk olarak Cohen (19) tarafından 1977 yılında çalışmanın gücünün bir göstergesi olarak bulunmuştur. Etki büyüklüğü ifadesi tıp alanında klinik anlamlılığın bir göstergesi olarak da bilinmektedir (20). Bulguların anlamlı olup olmadığını ifade eden bir göstergedir (19).

Etki büyüklüğü, yapılan bilimsel çalışmanın gücünün belirlenmesinde, örneklem büyüklüğü hesaplanmasında ve meta analizi çalışmalarında kullanılan bir ölçüdür (18).

Meta analizi etki büyüklüklerinin birleştirilmesine dayalı bir yöntem (21) olduğu için meta analizine dahil edilecek çalışmalarda uygun etki büyüklüğünün seçilmesi ve etki büyüklüğünün doğru bir şekilde hesaplanması son derece önemlidir (4).

Etki büyüklüğü herhangi iki değişken arasındaki ilişkiyi gösterir (18). Bu ilişki erkek ve kadınlar arasındaki test skorları açısından fark, sigara içen ve içmeyen kişilerde akciğer kanseri görülme oranları arasındaki fark gibi tek bir değer kestirimine karşılık gelir (4). Kestirilen bu etki büyüklüğü değerleri ortalamalar arası fark olabileceği gibi odds oranı, risk farkı, korelasyon katsayısı, phi katsayısı, eta katsayısı gibi istatistikler de olabilir (19).

Etki büyüklüğünün belirlenmesinde yanıt değişkeninin türü oldukça önemlidir. Çünkü meta analizine alınacak çalışmalardaki yanıt değişkeninin niceliksel veya niteliksel olması kullanılacak olan etki büyüklüğü ölçüsünü değiştirecektir (11).

2.1.1. Sürekli Sayısal Değişkenler için Etki Büyüklüğü

Bilimsel çalışmalarda deney ve kontrol grubu olarak adlandırılan iki grubun karşılaştırılması söz konusu olabilir. Yanıt değişkeni sürekli olduğunda raporlama

yapılırken her bir grup için ortalama ($\hat{\mu}_{dk}, \hat{\mu}_{kk}$), standart sapma (s_{dk}, s_{kk}) ve gözlem sayısına (n_{dk}, n_{kk}) yer verilir (11). Burada d deney grubunu, k kontrol grubunu ve k çalışma numarasını ifade etmektedir. Sürekli değişkenlerde etki büyüklüğü hesaplayabilmek için her bir grubun örneklem büyüklüğü, ortalaması ve standart sapması bilinmelidir (11). Sürekli değişkenler için en yaygın kullanılan etki büyüklüğü ölçüleri ortalamalar arası fark ve standartlaştırılmış ortalamalar arası farktır (4). Bu ölçüler dışında varyans analizinde kullanılan eta katsayısı, korelasyon analizinde kullanılan korelasyon katsayısı gibi çeşitli etki büyüklüğü ölçüleri de (19) alanyazında yer almaktadır.

Ortalamalar Arası Fark

Meta analizine dahil edilecek tüm çalışmalarda yanıt değişkeni aynı ölçek üzerinde yer alıyorsa sürekli değişkenler için etki büyüklüğü ölçüsü olarak ortalamalar arası fark kullanılır (4). Ortalamalar arası fark deney ve kontrol grubu gibi iki grubun ortalamalarının birbirinden çıkarılması şeklinde hesaplanır. k. çalışmaya ilişkin ortalamalar arası fark kestirimi,

$$\hat{\mu}_k = \hat{\mu}_{dk} - \hat{\mu}_{kk} \quad (2.1.)$$

k. çalışmaya ilişkin varyans kestirimi,

$$\widehat{Var}(\mu_k) = \frac{s_{dk}^2}{n_{dk}} + \frac{s_{kk}^2}{n_{kk}} \quad (2.2.)$$

k. çalışmaya ilişkin iki yönlü $(1 - \alpha)$ güven aralığı,

$$(\hat{\mu}_{dk} - \hat{\mu}_{kk}) \pm z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \sqrt{\frac{s_{dk}^2}{n_{dk}} + \frac{s_{kk}^2}{n_{kk}}} \quad (2.3.)$$

şeklindedir.

Standartlaştırılmış Ortalamalar Arası Fark

Meta analizine alınacak çalışmaların tamamı aynı ölçek üzerinde yer almıyorsa, örneğin farklı psikolojik testlerden elde edilen sonuçlar birleştirilmek isteniyorsa, sürekli değişkenler için etki büyüklüğü ölçüsü olarak standartlaştırılmış ortalamalar arası fark kullanılır (4, 22). Böylece tüm yanıt değişkenlerinin aynı ölçek üzerinde yer alması, diğer bir ifade ile benzer aralıktaki değerleri alması sağlanmış olur (4, 11). Standartlaştırılmış ortalamalar arası fark iki grup ortalaması arasındaki farkın ortak standart sapmaya bölünmesi şeklinde hesaplanır (4). k. çalışmaya ilişkin standartlaştırılmış ortalamalar arası fark kestirimi,

$$\hat{d}_k = \frac{\hat{\mu}_{dk} - \hat{\mu}_{kk}}{\sqrt{((n_{dk}-1)s_{dk}^2 + (n_{kk}-1)s_{kk}^2)/(n_k-2)}} \quad (2.4.)$$

şeklindedir. Hedges (23, 24) kestirilen etki büyüklüğünde pozitif yanlılık yani değerleri olduğundan daha büyük kestirme eğilimi olduğunu ifade etmiş ve bu yanlılığın düzenlenmesini önermiştir. Bu yanlılığın düzeltilmesi amacıyla bulunan etki büyüklüğü eşitlik 2.5'te gösterilen ifade ile çarpılır.

$$J = 1 - \frac{3}{4n_k - 9} \quad (2.5.)$$

Böylece k. çalışma için ortalamalar arası fark kestirimi,

$$\hat{g}_k = J \cdot \hat{d}_k \quad (2.6.)$$

şeklinde elde edilmiştir. Bu yansız etki büyüklüğü ölçüsü Hedges'in g istatistiği olarak da ifade edilmektedir (23, 24).

$$\hat{g}_k = \left(1 - \frac{3}{4n_k - 9}\right) \frac{\hat{\mu}_{dk} - \hat{\mu}_{kk}}{\sqrt{((n_{dk}-1)s_{dk}^2 + (n_{kk}-1)s_{kk}^2)/(n_k-2)}} \quad (2.7.)$$

k. çalışmaya ilişkin varyans kestirimi Schwarzer'in (11) kitabında eşitlik 2.8'de gösterildiği şekilde tanımlanmıştır. Bu eşitlik Revman ve R programında da kullanılan formüldür.

$$\widehat{Var}(\hat{g}_k) = \frac{n_k}{n_{dk}n_{kk}} + \frac{\hat{g}_k^2}{2(n_k-3.94)} \quad (2.8.)$$

k. çalışmaya ilişkin iki yönlü $(1 - \alpha)$ güven aralığı,

$$\hat{g}_k \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{n_k}{n_{dk}n_{kk}} + \frac{\hat{g}_k^2}{2(n_k-3.94)}} \quad (2.9.)$$

şeklindedir.

2.1.2. İki Durumlu (Dichotomous) Değişkenler için Etki Büyüklüğü

Bir meta analizinde kullanılacak yanıt değişkeni iki durumlu veri türünde ise kullanılabilir etki büyüklüğü ölçüleri odds oranı, görel risk (rölatif risk, risk oranı) ve atfedilen risktir (risk farkı) (7). K çalışmanın dahil edildiği bir meta analizi için iki durumlu sonuç değişkeni Tablo 2.1'de yer alan bilgiler yardımıyla hesaplanacaktır.

Tablo 2.1. İki durumlu veriler üzerinden etki büyüklüğü hesaplamak için kullanılacak ölçüler.

Grup	Olay		Toplam
	+	-	
Deney	a_k	b_k	$n_{dk} = a_k + b_k$
Kontrol	c_k	d_k	$n_{kk} = c_k + d_k$
Toplam	$a_k + c_k$	$b_k + d_k$	n_k

Burada $a_k \sim \text{Binom}(n_{dk}, p_{dk})$ deney grubundaki olay sayısını, n_{dk} deney grubundaki toplam kişi sayısını, $c_k \sim \text{Binom}(n_{kk}, p_{kk})$ kontrol grubundaki olay sayısını, n_{kk} kontrol grubundaki toplam kişi sayısını göstermektedir (11). p_{dk} ve p_{kk}

binom dağılımının gözlenen görelî sıklık değerleridir. Bu olasılıklar $\hat{p}_{dk} = a_k / (a_k + b_k) = a_k / n_{dk}$ ve $\hat{p}_{kk} = c_k / (c_k + d_k) = c_k / n_{kk}$ şeklinde hesaplanmaktadır.

Odds Oranı

Odds oranı Cornfield (25) tarafından 1951 yılında öncül faktörler arasındaki ilişki büyüklüğünün bir ölçüsü olarak önerilmiştir. Bir olayın olma olasılığının olmama olasılığına oranına o olayın oddsu denir (26). Odds negatif olmayan bir değerdir ve odds değeri 1'den büyük olduğunda olayın olma olasılığı olmama olasılığından daha yüksek; odds değeri 1'den küçük olduğunda olayın olmama olasılığı olma olasılığından daha yüksektir (26). Odds oranı ise bir olayın deney grubunda görülme oddsunun kontrol grubunda görülme oddsuna oranıdır (4). Herhangi bir grupta olayın görülme sıklığı sıfır ise logaritmik odds oranı $-\infty$ ya da ∞ olacaktır (11). Her iki olayında görülme olasılığı sıfır ise bu durumda logaritmik odds oranı tanımsız çıkacaktır.

k. çalışma için deney grubunda olayın görülme oddsu eşitlik 2.10'daki gibi kontrol grubunda olayın görülme oddsu eşitlik 2.11'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$Odds_d = \frac{p_{dk}}{1-p_{dk}} \quad (2.10.)$$

$$Odds_k = \frac{p_{kk}}{1-p_{kk}} \quad (2.11.)$$

k. çalışma için odds oranı deney grubu için hesaplanan oddsun kontrol grubu için hesaplanan oddsa oranı olup eşitlik 2.12'deki gibi hesaplanmaktadır.

$$OO = \frac{\left(\frac{p_{dk}}{1-p_{dk}} \right)}{\left(\frac{p_{kk}}{1-p_{kk}} \right)} = \frac{p_{dk}(1-p_{kk})}{p_{kk}(1-p_{dk})} \quad (2.12.)$$

Bu ifadeyi P_{dk} ve P_{kk} 'nin elde edildiği sıklıklar açısından yazarak gerekli sadeleştirme yapıldığında odds oranı eşitlik 2.13'deki gibi bulunur.

$$OO = \frac{a_k d_k}{b_k c_k} \quad (2.13.)$$

k. çalışmanın odds oranına ilişkin varyans kestirimi,

$$\widehat{Var}(\ln(OO)) = \frac{1}{a_k} + \frac{1}{b_k} + \frac{1}{c_k} + \frac{1}{d_k} \quad (2.14.)$$

k. çalışmaya ilişkin odds oranının iki yönlü $(1 - \alpha)$ güven aralığı,

$$\exp\left(\ln(OO) \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1}{a_k} + \frac{1}{b_k} + \frac{1}{c_k} + \frac{1}{d_k}}\right) \quad (2.15.)$$

şeklindedir.

Burada kullanılan logaritmik dönüşüm simetrisinin sağlanabilmesi için gereklidir. Örnek üzerinden açıklayacak olursak, bir çalışmada olayın deney grubunda görülme riski 2 kat ve başka bir çalışmada kontrol grubunda görülme riski 2 kat olduğu varsayalım. Bu durumda aslında eşit riske sahip iki olay oran cinsinde bir ölçekte ifade edildiğinde odds oranı 2 ve 0,5'e karşılık gelmekte ve ortalaması 1,25 olmaktadır. Logaritmik birimde ise bu değerler 0,693 ve -0,693 olarak elde edilip ortalaması 0'a eşittir. Bu nedenle odds oranı ve güven aralığı ifade edilirken doğal logaritma alınarak hesaplanır (4).

Özet istatistikler sunulurken odds oranı ve güven aralığı aynı ölçek üzerinde olacak şekilde anti-logaritması alınarak orijinal haline dönüştürülür (4).

Görel Risk (Risk Oranı, Relative Risk)

Deney ve kontrol grubunda ilgilenilen olayın ortaya çıkma olasılıklarının birbirine oranıdır (11). Oranların yorumlamasının kolay olması bu etki büyüklüğünün en büyük avantajıdır (4). Hem deney hem de kontrol grubunda olasılıklar 0 veya 1'e

aynı anda yaklaştığında diğer ölçülere göre daha fazla bilgi verici bir yöntemdir (26).
k. çalışma için görel risk eşitlik 2.16'de gösterildiği gibi hesaplanmaktadır.

$$GR = \frac{p_{dk}}{p_{kk}} = \frac{\frac{a_k}{n_{dk}}}{\frac{c_k}{n_{kk}}} \quad (2.16.)$$

k. çalışmanın görel riskine ilişkin varyans kestirimi,

$$\widehat{Var}(\ln(GR)) = \frac{1}{a_k} + \frac{1}{c_k} - \frac{1}{a_k+b_k} - \frac{1}{c_k+d_k} \quad (2.17.)$$

k. çalışmaya ilişkin görel riskin iki yönlü $(1 - \alpha)$ güven aralığı,

$$\exp\left(\ln(GR) \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1}{a_k} + \frac{1}{c_k} - \frac{1}{a_k+b_k} - \frac{1}{c_k+d_k}}\right) \quad (2.18.)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

Atfedilen Risk (Risk Farkı)

İki grupta olayın gerçekleşme olasılıkları arasındaki farktır ve -1 ile +1 arasında değer alır (11). Atfedilen riskin 0 olması deney ve kontrol grubunda olayın görülme olasılığının eşit olduğu anlamına gelmektedir (26). k. çalışma için atfedilen risk,

$$AR = p_{dk} - p_{kk} = \frac{a_k}{n_{dk}} - \frac{c_k}{n_{kk}} \quad (2.19.)$$

k. çalışmanın atfedilen riskine ilişkin varyans kestirimi,

$$\widehat{Var}(AR) = \frac{a_k b_k}{(a_k+b_k)^3} + \frac{c_k d_k}{(c_k+d_k)^3} \quad (2.20.)$$

k. çalışmaya ilişkin atfedilen riskin iki yönlü $(1 - \alpha)$ güven aralığı,

$$AR \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{a_k b_k}{(a_k + b_k)^3} + \frac{c_k d_k}{(c_k + d_k)^3}} \quad (2.21.)$$

şeklindedir.

Atfedilen risk -1 ile +1 arasında değişmesine rağmen atfedilen riske ait güven aralığı -1'den küçük veya +1'den büyük çıkabilmektedir (11).

Bu etki büyüklüğü ölçüsünde, göreceli risk veya odds oranı gibi logaritmik ölçek üzerinden değil oranlar üzerinden hesaplamalar ve yorumlamalar yapılmaktadır (4).

2.2. Meta Analizde Kullanılan İstatistiksel Modeller

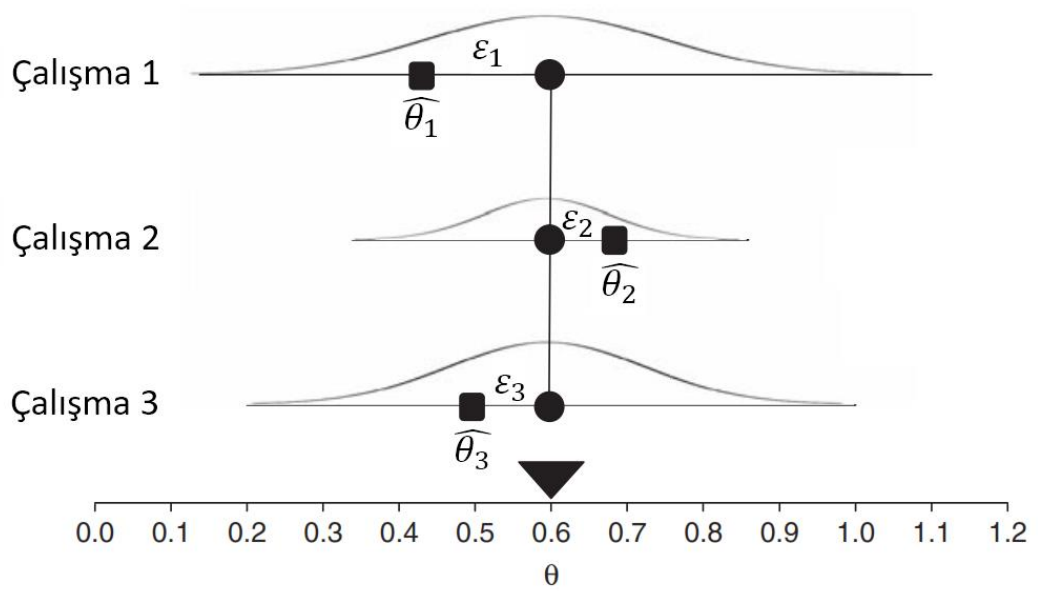
Meta analizinde daha önce yapılmış çalışma sonuçları, diğer bir ifade ile birincil çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri birleştirilir (9). Bu birleştirme işleminde jenerik ters varyans yöntemi olarak da adlandırılan çalışmaları varyansları ile ters orantılı olacak şekilde ağırlıklandırmaya dayalı yöntemden yararlanılır (11). Bir anlamda meta analizi ağırlıklı ortalama bulmaya yarayan istatistiksel bir yöntemdir (6). Çalışmaların birleştirilmesinde sabit etkiler modeli ve rasgele etkiler modeli olarak bilinen iki temel istatistiksel yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

2.2.1. Sabit Etkiler Modeli (SEM)

Meta analizine dahil edilen tüm çalışmaların aynı etkiyi (θ) gösteren evrenden geldiğini varsayan sabit etkiler modelinde çalışma sonuçları arasındaki farklılık örnekleme hatasından kaynaklanmaktadır (4, 10, 27).

$$\hat{\theta}_k = \theta + \sigma_k \epsilon_k, \quad \epsilon_k \sim N(0,1) \quad (2.22.)$$

Burada $\hat{\theta}_k$ k. çalışmadan elde edilen θ 'nın kestirilen değerini göstermektedir ve bu değer asimptotik olarak normal dağılıma ($\hat{\theta}_k \sim N(\theta, \sigma_k^2)$) sahiptir (4, 7, 11). ϵ_k hata terimini ve $\hat{\sigma}_k^2$, $\hat{\theta}_k$ değerinin varyans kestirimini ifade etmektedir.



Şekil 2.1. Sabit Etkiler Modeli.

Borenstein'in kitabından (4) esinlenilerek çizilen Şekil 2.1 ile gösterilen sabit etki modelinde kare ile gösterilen değerler k. çalışmanın etki büyüklüğünü, yuvarlak ile gösterilen değerler k. çalışmanın alındığı evrenin etki büyüklüğünü ifade etmektedir. Kareler ile yuvarlaklar arasındaki fark ise rasgele hatayı (ε) ifade etmektedir.

Meta analizinde birincil çalışmalar ağırlıkları ile orantılı olacak şekilde genel (ortak) etki büyüklüğü hesabı üzerinde dikkate alınır. Meta analizine dahil edilen çalışmaların ağırlıkları varyansları ile ters orantılı olacak şekilde hesaplanmaktadır (11). Sabit etki modelinde etki büyüklükleri arasındaki farklılık sadece çalışma içi varyanstan kaynaklandığı için (4) çalışmaların ağırlıkları da $w_k = \frac{1}{\hat{\sigma}_k^2}$ şeklinde hesaplanmaktadır. Burada w_k 'da k. çalışmanın ağırlığını ifade etmektedir.

Sabit etki modelinde genel etki büyüklüğünü $\hat{\theta}_{SEM}$ ile ifade edecek olursak en küçük varyanslı yansız kestirici (28) eşitlik 2.23'deki gibi bulunur.

$$\hat{\theta}_{SEM} = \frac{\sum_1^K \hat{\theta}_k / \hat{\sigma}_k^2}{\sum_1^K 1 / \hat{\sigma}_k^2} = \frac{\sum_1^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_1^K w_k} \quad (2.23.)$$

$\hat{\theta}_{SEM}$ değerinin varyans kestirimi,

$$\widehat{Var}(\hat{\theta}_{SEM}) = \frac{1}{\sum_1^K w_k} \quad (2.24.)$$

şeklindedir. Dolayısıyla standart hatası,

$$SH(\hat{\theta}_{SEM}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_1^K w_k}} \quad (2.25.)$$

$\hat{\theta}_{SEM}$ değerinin $1-\alpha$ güven aralığı,

$$\hat{\theta}_{SEM} \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} SH(\hat{\theta}_{SEM}) \quad (2.26.)$$

şeklindedir. Genel etki büyüklüğünün anlamlılığına ilişkin ilgili test istatistiği eşitlik 2.27 ile hesaplanır. Hem sabit etkiler modeli hem de rasgele etkiler modeli için yokluk hipotezi, birleştirilmiş etki büyüklüğünün 0'a olan eşitliğini (oran ile ilgili ölçüler için 1'e eşitliğini) test edecek şekilde kurulmuştur (4).

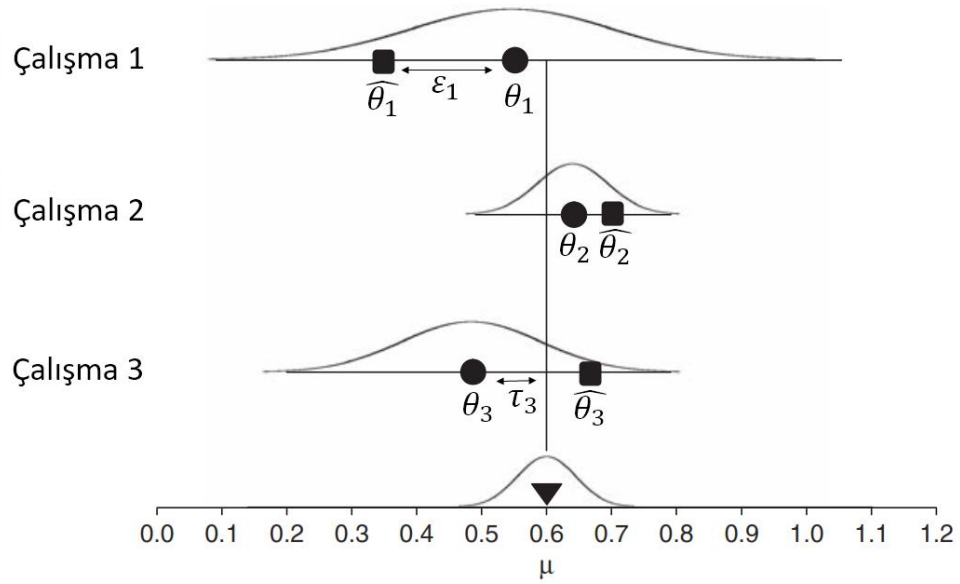
$$z = \hat{\theta}_{SEM} / SH(\hat{\theta}_{SEM}) \quad (2.27.)$$

Sabit etkiler modeli, rasgele etkiler modeline göre daha düşük varyansa sahiptir ve böylece sabit etkiler modelinde güven aralığı rasgele etkiler modeline göre daha dardır. Dolayısıyla sabit etkiler modeli rasgele etkiler modeline kıyasla daha düşük kapsama oranına sahiptir (9, 27).

2.2.2. Rasgele Etkiler Modeli (REM)

Meta analizine dahil edilen tüm çalışmaların aynı etkiyi (θ) gösteren evrenden alınmasının olası olmadığını ifade eden rasgele etkiler modelinde; çalışmaların etki büyüklükleri arasında sabit etkiler modeline göre daha fazla değişkenlik yer almaktadır (4). Bu modelde çalışma sonuçları arasındaki farklılık hem örnekleme hatasından hem de etki büyüklükleri arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (4, 7).

$$\hat{\theta}_k = \theta + u_k + \sigma_k \epsilon_k, \quad u_k \sim N(0, \tau^2), \epsilon_k \sim N(0,1) \quad (2.28.)$$



Şekil 2.2. Rasgele Etkiler Modeli.

Borenstein'in kitabından (4) esinlenilerek çizilen Şekil 2.2 ile gösterilen rasgele etkiler modelinde kare ile gösterilen değerler k. çalışmanın etki büyüklüğünü, yuvarlak ile gösterilen değerler kare ile gösterilen çalışmanın alındığı evrenin gerçek etki büyüklüğünü ve ters üçgen evrenin etki büyüklüğünü (μ) ifade etmektedir. Bu modelde yuvarlak ile gösterilen değerler sabit etkiler modelinde olduğu gibi aynı eksen üzerinde yer almamaktadır. Dolayısıyla her bir çalışma gerçekte farklı etkileri gösteren evrenlerden alınmışlardır. Rasgele etkiler modelinde kare kutular ile üçgen arasındaki fark iki bölümden oluşmaktadır. Bu bölümlerin ilki rasgele hatayı ifade eden her bir çalışmanın etki büyüklüğü (kareler), ikincisi ise o çalışmanın alındığı evrenin etki büyüklüğü (yuvarlaklar) arasındaki fark ve çalışmalar arası varyans olarak bilinen (τ^2) k. çalışmanın alındığı evrenin etki büyüklüğü (yuvarlaklar) ile gerçek etki büyüklüğü (ters üçgen) arasındaki farktır.

Rasgele etkiler modelinde u_k ve ϵ_k değerlerinin bağımsız olduğu varsayılır. Sabit etkiler modeli aynı zamanda rasgele etkiler modelinin $\tau^2 = 0$ olduğundaki özel halidir (11). Rasgele etkiler modelinde çalışmalar arası farklılık hem çalışma içi varyanstan hem de çalışmalar arası varyanstan kaynaklandığı (4) için çalışmaların ağırlıkları da eşitlik 2.29'da gösterildiği gibi hesaplanmaktadır.

$$w_k = \frac{1}{\hat{\sigma}_k^2 + \tau^2} \quad (2.29.)$$

Rasgele etkiler modelinde genel etki büyüklüğü $\hat{\theta}_{REM}$ ile gösterilirse en küçük varyanslı yansız kestirici (28) eşitlik 2.30'da gösterildiği gibi bulunur.

$$\hat{\theta}_{REM} = \frac{\sum_1^K \hat{\theta}_k / (\hat{\sigma}_k^2 + \tau^2)}{\sum_1^K 1 / (\hat{\sigma}_k^2 + \tau^2)} = \frac{\sum_1^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_1^K w_k} \quad (2.30.)$$

$\hat{\theta}_{REM}$ değerinin varyans kestirimi,

$$\widehat{Var}(\hat{\theta}_{REM}) = \frac{1}{\sum_1^K w_k} \quad (2.31.)$$

dolayısıyla $\hat{\theta}_{REM}$ değerinin standart hatası,

$$SH(\hat{\theta}_{REM}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_1^K w_k}} \quad (2.32.)$$

$\hat{\theta}_{REM}$ değerinin $1-\alpha$ güven aralığı,

$$\hat{\theta}_{REM} \pm z_{(1-\frac{\alpha}{2})} SH(\hat{\theta}_{REM}) \quad (2.33.)$$

ve genel etki büyüklüğünün anlamlılığına ilişkin ilgili test istatistiği

$$z = \hat{\theta}_{REM} / SH(\hat{\theta}_{REM}) \quad (2.34.)$$

şeklindedir.

Rasgele etkiler modelinde θ , $Var(\hat{\theta})$ ve τ^2 değerlerinin kestirimi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (12). Bunlardan en yaygın kullanılanı momentler kestiricisi yani DerSimonian Laird yöntemidir. En çok olabilirlik yöntemi, kısıtlanmış en çok olabilirlik yöntemi, deneysel Bayes yöntemi, Sidik Jonkman yöntemi, Paule Mandel yöntemi, Hunter Schmidt yöntemi ve Hedges yöntemi gibi çeşitli yöntemler de alanyazında yer almaktadır (11, 12, 29).

DerSimonian Laird (DL) Yöntemi

$\hat{\tau}^2$ 'yi kestirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir ve bir çok istatistiksel yazılım meta analizi çalışmalarında standart olarak bu yöntemden yararlanır (12). Bu yöntem $\hat{\tau}^2$ değerini kestirebilmek için momentler kestiricisinden yararlanır (30). w_k değeri sabit etkiler modeline göre k. çalışmanın ağırlığını ifade etmek üzere θ 'nın sabit etkiler modeline göre kestirim değeri eşitlik 2.35' de gösterildiği gibi hesaplanmaktadır.

$$\hat{\theta}_{SEM} = \frac{\sum_1^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_1^K w_k} \quad (2.35.)$$

Bölüm 2.3.1'de detaylı olarak anlatılan ve Cochran'ın (2) Q istatistiği olarak da bilinen meta analizi çalışmalarında kullanılan heterojenlik ölçüsü eşitlik 2.36'da gösterildiği gibi hesaplanır.

$$Q = \sum_{k=1}^K w_k (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{SEM})^2 \quad (2.36.)$$

Eşitlik 2.35 ve eşitlik 2.36 ile hesaplanan değerlerin uygun yerlere yazılmasıyla birlikte DerSimonian Laird yöntemine göre $\hat{\tau}^2$ değeri eşitlik 2.37'de gösterildiği şekilde hesaplanır.

$$\hat{\tau}_{DL}^2 = \frac{Q - (K-1)}{\sum_{k=1}^K w_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}} \quad (2.37.)$$

Doğası gereği negatif olmayan varyans değeri en büyük $\{0, \hat{\tau}^2\}$ şeklinde gösterilir (30).

Çalışmalar arası varyans küçük ise ve çalışma sayısı fazla ise yanlılık ve hata kareler ortalaması düşük çıkmakta; tersi durumda ise negatif yanlılık görülmektedir (31). Bu yöntemde, meta analizinde heterojenlik orta düzeyden yüksek düzeye doğru arttıkça negatif yanlılık artmaktadır (32). Çalışma sayısı arttığında DerSimonian Laird yöntemi asimptotik olarak yansız olmaktadır (22). Çalışma sayısı çok az olduğu durumda (k=2, 3) yüksek pozitif yanlılık söz konusu olmaktadır (33).

En Çok Olabilirlik (ML) Yöntemi

Asimptotik olarak etkin olan bu yöntem $\hat{\tau}^2$ değerini kestirebilmek için tekrarlamaya dayalı (34) en çok olabilirlik yönteminden yararlanır. Tekrarlamaya dayalı bu yöntemde $\hat{\sigma}_k^2$ yardımıyla $\hat{\theta}_{ML}$ hesaplanmaya çalışılır. $\hat{\sigma}_k^2$ için tekrarlamalı olmayan bir yöntemle elde edilen başlangıç değeri alınır ve parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmayana kadar tekrarlamaya yapılır (12, 35). $\hat{\tau}^2$ değeri eşitlik 2.38'de gösterildiği gibi hesaplanmaktadır.

$$\hat{\tau}_{ML}^2 = \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2 [(\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{ML})^2 - \hat{\sigma}_k^2]}{\sum_{k=1}^K w_k^2} \quad (2.38.)$$

Bu tekrarlamaya süreci genellikle 10 tekrarlamada sonlanmasına rağmen bazı durumlarda $\hat{\theta}_{ML}$ değeri hesaplanamamaktadır (12, 35).

$\hat{\tau}^2$ değerinin negatif çıkması durumunda $\hat{\tau}^2$ değeri 0 alınır ve en büyük $\{0, \hat{\tau}^2\}$ şeklinde gösterilir (22).

En çok olabilirlik yöntemi meta analizine dahil edilen çalışma sayısı az olduğu durumda negatif yanlı bir yöntemdir (36). Hata kareler ortalaması açısından diğer yöntemlere göre daha düşük değerlere sahip ancak yanlılık açısından diğer yöntemlere göre daha yüksek değerlere sahiptir (36).

Hem Pantiyakul (37) hem de Viechtbauer (22) yaptıkları benzetim çalışması ile bu yöntemin negatif yanlı sonuçlar verdiğini göstermiş ve bu yöntemin kullanılmamasını önermişlerdir.

Kısıtlanmış En Çok Olabilirlik (REML) Yöntemi

En çok olabilirlik kestiricisi değeri bazı durumlarda hesaplanamamaktadır (12). Varyans değerinin en çok olabilirlik kestiricisinin sıklıkla negatif yanlı olduğu bilinmektedir (22). Kısıtlanmış en çok olabilirlik kestiricisi ile bu yanlılığın azaltılması amaçlanmış ve en çok olabilirlik kestiricisine düzeltme terimi eklenmiştir (38). Böylece $\hat{\tau}^2$ değerinin kısıtlanmış en çok olabilirlik kestiricisi eşitlik 2.39'daki gibi bulunmuştur.

$$\hat{t}_{REML}^2 = \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2 \left[\frac{K}{K-1} (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{REML})^2 - \hat{\sigma}_k^2 \right]}{\sum_{k=1}^K w_k^2} \quad (2.39.)$$

\hat{t}_{REML}^2 değeri negatif çıkması durumunda \hat{t}^2 değeri 0 alınır ve en büyük $\{0, \hat{t}^2\}$ şeklinde gösterilir.

Bu yöntem her ne kadar negatif yanlı olsa da DerSimonian Laird yöntemi ve en çok olabilirlik yöntemi ile karşılaştırıldığında daha düşük negatif yanlılık söz konusudur (39). Çalışma sayısı çok fazla olduğunda ($k=100, 300$) kısıtlanmış en çok olabilirlik yöntemi neredeyse yansızdır (37). Heterojenlik arttıkça negatif yanlılık artmaktadır (22).

En çok olabilirlik yöntemine göre daha yüksek hata kareler ortalamasına sahip olan bu yöntem sayfa 22'de açıklanmış olan Hunter Schmidt yöntemine göre daha düşük hata kareler ortalamasına sahiptir (22).

Deneysel Bayes (DB) Yöntemi

Deneysel Bayes yönteminde varyans değeri M-kestiricileri yardımıyla kestirilmeye çalışılır (40). Bayes kestiricisi düşük heterojenlik söz konusu olduğunda diğer yöntemlere göre daha fazla pozitif yanlılığa sahiptir. Heterojenlik arttıkça yanlılık ve hata kareler ortalaması azalmaktadır (36). Bu yönteme göre \hat{t}^2 değerleri eşitlik 2.40'daki formülle kestirilir.

$$\hat{t}_{EB}^2 = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \left[\frac{K}{K-1} (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{DB})^2 - \hat{\sigma}_k^2 \right]}{\sum_{k=1}^K w_k} \quad (2.40.)$$

Sidik Jonkman (SJ) Yöntemi

Model artık varyans kestiricisi olarak da bilinen Sidik Jonkman yöntemi ağırlıklı en küçük kareler temelli tekrarlansız kestirime sahip bir yöntemdir (12). Bu yöntem, DerSimonian Laird yöntemine göre daha dayanıklı bir varyans kestirim modeli olarak ortaya çıkmıştır (41). Bu yönteme göre \hat{t}^2 değeri eşitlik 2.41'deki gibi kestirilir.

$$\hat{t}_{SJ}^2 = \frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K \frac{(\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{SJ})^2}{\hat{\sigma}_k^2} \quad (2.41.)$$

$$1 + \frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K (\hat{\theta}_k - \bar{\theta})^2$$

\hat{t}_{SJ}^2 değeri daima pozitiftir (32) ve en büyük $\{0,01, \hat{t}^2\}$ şeklinde ifade edilir (12). Bu yöntem, çalışmalar arası varyans küçük olduğunda yüksek pozitif yanlılığa sahip olsa da çalışma sayısı fazla olduğunda ve çalışmalar arası varyans büyük olduğunda düşük hata kareler ortalamasına sahiptir (39, 41). DerSimonian Laird yöntemine göre daha büyük etki büyüklüğü kestirimine sahiptir (42).

Hedges Kestiricileri (HE) Yöntemi

Cochran kestiricisi veya varyans bileşen türü kestirici olarak da bilinen (12) Hedges kestiricisi (Hedges Olkin yöntemi) meta analizine dahil edilen çalışmaların etki büyüklüklerinin standart sapması ve varyansları yardımıyla hesaplanır (43). Bu yöntemine göre \hat{t}^2 değeri eşitlik 2.42'deki gibi kestirilir.

$$\hat{t}_{HE}^2 = \frac{\sum_{k=1}^K (\hat{\theta}_k - \bar{\theta})^2}{K-1} - \frac{\sum_{k=1}^K \hat{\sigma}_k^2}{K} \quad (2.42.)$$

Burada $\bar{\theta}$ değeri meta analizine dahil edilen çalışmaların etki büyüklüklerinin aritmetik ortalamasıdır. Hesaplaması kolay ve tekrarlamasız bir yöntem olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmamaktadır (12). Risk farkı, ortalamalar arası fark gibi örneklem varyansı yansız olan etki büyüklüğü ölçüleri için yansız kestirim değerlerine sahiptir (22).

Hedges yöntemi, DerSimonian Laird, en çok olabilirlik ve kısıtlanmış en çok olabilirlik yöntemi ile karşılaştırıldığında yüksek etki büyüklüğü kestirimine sahiptir (30). Çalışma sayısı arttıkça \hat{t}^2 kestirim değeri 0'a yaklaşmaktadır (22). Çalışmalar arası varyans büyük olduğunda yüksek hata kareler ortalamasına sahip olan bu yöntem çalışma sayısı arttığında düşük yanlılığa sahiptir (36, 39).

Hunter Schmidt (HS) Yöntemi

Hesaplaması kolay, tekrarlamalı olmayan bu yöntemde iki varyans bileşeni yardımıyla hesaplama yapılır (32) ve \hat{t}^2 değeri eşitlik 2.43'deki gibi hesaplanır.

$$\hat{t}_{HS}^2 = \frac{\sum_{k=1}^K w_k (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{SEM})^2}{\sum_{k=1}^K w_k} - \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\sigma}_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k} \quad (2.43.)$$

Hunter Schmidt yöntemi negatif yanlıdır (22) ve düşük hata kareler ortalamasına sahiptir (12). Çalışmalar arası varyans büyüdükçe yanlılık artacak ve çalışma sayısı arttığında yanlılık azalacaktır (22).

Yansızlık önemli olduğunda bu yöntem kullanmaktan kaçınılmalıdır çünkü negatif yanlı sonuçlar hem etki büyüklükleri arasındaki heterojenliği olduğundan az göstermekte hem de ortak etki büyüklüğü kestirimindeki sonucu büyütmektedir (22).

Paule Mandel (PM) Yöntemi

DerSimonian Laird gibi momentler kestiricisinden yararlanır, ancak bu yöntemde çalışmaların ağırlıkları ve varyans kestiricileri tekrarlamalı olarak hesaplanır (32). Tekrarlamalı bir yöntem olduğu ve sürekli tekrarladığı için kapalı gösterimi yoktur (44). Q istatistiği eşitlik 2.44'de hesaplanmak üzere eşitlik 2.44 ve eşitlik 2.45'deki ifadenin eşitlik 2.46 ile gösterilen denklemde yerine yazılması ve bunun bir noktaya yakınsayana kadar devam etmesine dayanır.

$$Q = \sum_{k=1}^K \frac{1}{\hat{\sigma}_k^2 + \tau_{PM}^2} (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_{SEM})^2 \quad (2.44.)$$

$$w_k = \frac{1}{\hat{\sigma}_k^2 + \tau_{PM}^2} \quad (2.45.)$$

$$\hat{t}_{PM}^2 = \frac{Q - \sum_{k=1}^K w_k \hat{\sigma}_k^2 + \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2 \hat{\sigma}_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}}{\sum_{k=1}^K w_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}} \quad (2.46.)$$

Bu yöntem DerSimonian Laird yöntemine göre daha düşük negatif yanlılığa sahiptir (44). Çalışma sayısı az olduğunda veya çalışmalar arası varyans küçük olduğunda pozitif yanlılık; tersi durumda negatif yanlılık söz konusudur (39). Düşük heterojenlik olduğu durumda düşük hata kareler ortalamasına ve yüksek heterojenlik olduğunda yüksek hata kareler ortalamasına sahiptir (37, 39, 45).

2.2.3. Dayanıklı (Robust) Modeller

Tüm istatistiksel çalışmalarda olduğu gibi meta analizi çalışmalarında da doğruya en yakın modeli elde etmek amaçlanmaktadır. Ancak alanyazında meta analizi çalışmalarında aykırı değer olup olmadığına bakılmaksızın genellikle rasgele etkiler modeli kullanılmaktadır. Aykırı değer varlığı tıpkı birincil çalışmalarda olduğu gibi meta analizi sonuçlarını da etkileyebilmektedir.

Bir meta analizi çalışmasında aykırı değer olması durumunda birincil çalışmalarda olduğu gibi bu çalışma meta analizinden çıkarılabilir (16, 17). Ancak verileri keyfi silmek yerine tüm çalışmalarda olduğu gibi meta analizi çalışmalarında da olabildiğince tüm verilerin dahil edildiği daha uygun bir model kullanılmaya çalışılmalıdır (16, 17). Meta analizi çalışmalarında aykırı değerler yer alıyorsa bu aykırı değerlerin genel sonuca etkisi azaltılacak şekilde modele dahil edilmelidir (16). Bu amaçla aykırı değerlere karşı daha duyarsız yöntemler önerilmiştir.

t Dağılımı

Rasgele etkiler modelinde meta analizine dahil edilen çalışmaların etki büyüklükleri μ ortalamalı ve σ_k^2 varyanslı normal dağılıma uymaktadır (Bkz. Şekil 2.2) (46). Bu yaklaşım rasgele etkiler modelinde normal dağılım yerine t dağılımı kullanılmasını önerir. Değişen serbestlik derecesi nedeniyle t dağılımı kullanıldığında uç değerlerin kontrol altına alınması kolaylaşır (47-49). Bu modelde standart normal dağılım ile elde edilen başlangıç değeri yardımıyla ortak etki büyüklüğü kestirilmeye çalışılır (49). Olasılık yoğunluk fonksiyonu eşitlik 2.47'deki gibidir.

$$f = \frac{1}{\sqrt{2\pi\hat{\sigma}_k^2}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(\frac{-(\hat{\theta}_k - \hat{\theta} - \eta)^2}{2\hat{\sigma}_k^2}\right) g(\eta|\tau, v) d\eta \quad (2.47.)$$

Burada $g(\eta|\tau, v)$ v serbestlik dereceli t dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu olmak üzere bu ifade eşitlik 2.48'e eşittir.

$$g(\eta|\tau, \phi) = \frac{\Gamma\left(\frac{v+1}{2}\right)}{\tau\sqrt{\pi v}\Gamma\left(\frac{v}{2}\right)} \left(1 + \frac{\eta^2}{v\tau^2}\right)^{-\frac{v+1}{2}} \quad (2.48.)$$

Burada yer alan Γ ifadesi gama fonksiyonunu belirtmektedir. Bu olasılık yoğunluk fonksiyonu integral temelli tekrarlamalı bir yöntem ile hesaplanmaktadır (48). T dağılımının simetrik yapıda olması nedeni ile bu yöntemin esnekliği sınırlıdır (49).

Karışım Modeli (Robust Mixture Method)

Beath (47, 48) tarafından önerilen bu modelde meta analizine dahil edilen tüm çalışmaların yer aldığı iki sınıf bulunmaktadır. Her iki sınıfta da birbirinden bağımsız olacak şekilde çalışmalar arası varyans vardır. Bu iki varyanslardan büyük olan aykırı değerlerin yer aldığı sınıfa aittir.

$$\hat{\theta}_{l|L} = \theta + u_{l|L} + \epsilon_l \quad (2.49.)$$

Bu modelde, L toplam sınıf sayısını göstermek üzere sınıfı göstermek üzere $l=1$ aykırı değer içermeyen çalışmaların olduğu sınıfı, $l=2$ aykırı değeri içeren çalışmanın olduğu sınıfı göstermektedir. Bu modelde hata terimi aykırı değer içermeyen çalışmalara aittir. τ_1^2 ve τ_2^2 çalışmalar arası varyanslı bu sınıflarda π_1 ve π_2 bir çalışmanın l . sınıfa atanma olasılığı olmak üzere olasılık yoğunluk fonksiyonu eşitlik 2.50'deki gibidir.

$$f = \sum_{l=1}^2 \pi_l \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{\hat{\sigma}_k^2 + \tau_l^2}\right)^{0,5} \exp\left(-\frac{(\hat{\theta}_k - \hat{\theta})^2}{2(\hat{\sigma}_k^2 + \tau_l^2)}\right) \quad (2.50.)$$

2.3. Heterojenlik Ölçüleri

Tıp ve sağlık alanında yapılan bilimsel araştırmalarda herhangi bir araştırma konusu ile ilgili onlarca farklı hatta birbiri ile çelişkili sonuçlar bulunabilmektedir. Bu sonuçların farklılığına istatistiksel heterojenlik adı verilmekte (50) ve bu farklılıkları niceliksel olarak incelemek için birtakım yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bilimsel araştırma bulguları arasındaki farklılığı sayısal olarak değerlendiren ölçüleri heterojenlik ölçüleri adı verilmektedir (4).

Meta analizi çalışmalarında heterojenliğin doğru bir şekilde belirlenmesi kullanılacak yöntemin seçiminde doğrudan rol oynamaktadır ve bu nedenle oldukça önemlidir (28).

Meta analizi çalışmalarında heterojenliğin büyüklüğünü ölçebilmek için geliştirilmiş yöntemler vardır. Bu yöntemlerden en çok kullanılanları Cochran'ın χ^2 testi veya Q istatistiği, Higgins ve Thompson'ın I^2 istatistiği ve τ^2 istatistiğidir (50, 51).

2.3.1. Cochran'ın Q İstatistiği

Cochran'ın (2) Q istatistiği meta analizi çalışmalarında en çok kullanılan heterojenlik ölçütüdür. Q istatistiği, yokluk hipotezi heterojenliğin olmaması üzerine kurulu K-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahiptir (4, 7, 52). Q istatistiği aynı zamanda çalışmaların ortalaması ile sabit etkiler kestirimi arasındaki farkın ağırlıklı kareler toplamıdır (4). Bu nedenle meta analizine dahil edilen çalışma sayısı arttıkça önemsiz heterojenliği de belirleyebilir (50, 53). Q istatistiği eşitlik 2.51 veya eşitlik 2.52 ile gösterilen formülle hesaplanabilir.

$$Q = \sum_{k=1}^K w_k \left(\hat{\theta}_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k} \right)^2 \quad (2.51.)$$

$$Q = \sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k^2 - \frac{\left(\sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k \right)^2}{\sum_{k=1}^K w_k} \quad (2.52.)$$

2.3.2. Higgins ve Thompson'ın I^2 İstatistiği

Cochran'ın Q istatistiğinden türetilen I^2 , çalışmalar arası heterojenliğe bağlı olarak tedavi etkisindeki değişkenlik orandır (11). Heterojenliği yüzde olarak ifade eder ve doğası gereği 0 ile 1 arasında (%0 ile %100 arasında) değer alır (4). Meta analizine dahil edilen çalışma sayısından etkilenmez, ancak çalışmaların büyüklüğünden etkilenir (11). I^2 çalışmalar arası heterojenliğin yüzdesel ifadesi olduğundan $(1 - I^2)$ ifadesi de örneklem hatasından kaynaklı değişkenliktir (11). Analize dahil edilen çalışmaların örneklem büyüklüğü arttığında, örnekleme hatasının 0'a yaklaşması dolayısıyla I^2 1'e yaklaşması beklenir (50).

$$I^2 = \text{en büyük} \left\{ 0, \frac{Q - (K-1)}{Q} \right\} \quad (2.53.)$$

I^2 değeri heterojenliği yüzde olarak ifade etmesine rağmen mutlak bir heterojenlik ölçüsü değildir (4). I^2 istatistiği Higgins ve Thompson (50) tarafından ilk defa duyurulduğunda bir meta analizi çalışmasında etki büyüklükleri heterojen bir dağılıma sahiptir diyebilmek için I^2 istatistiğinin en az kaç olması gerektiğine yanıt verilmemiş, bazı örnekler üzerinden hesaplamalar yapılmıştır. Higgins (51) 2003'de duruma açıklık getirmek için I^2 istatistiğinin aldığı %25, %50 ve %75 değerlerini sırasıyla düşük heterojenlik, orta düzeyde heterojenlik ve yüksek heterojenlik olarak sınıflandırmıştır. Ancak Higgins'in (51) I^2 istatistiği için önerdiği kesim noktaları yerine alanyazında araştırmacıların kullandığı farklı kesim noktaları ile de karşılaşılmaktadır.

2.3.3. τ^2 İstatistiği

τ^2 istatistiği rasgele etkiler modelinde kullanılan çalışmalar arası varyans olup, meta analizi çalışmalarında τ^2 istatistiğinin kestirimi için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir (12). Önerilen bu yaklaşımlardan en yaygın kullanılanı momentler kestiricisi (DerSimonian Laird) yöntemidir (12). τ^2 istatistiği çalışma sayısı veya örneklem genişliğinden etkilenmez (11). Ancak çalışmaların yer aldığı ölçekten etkilenmektedir (4). DerSimonian Laird yöntemine göre τ^2 kestirimi eşitlik 2.54 ile

gösterilmiş, diğer yöntemlere göre τ^2 kestirimi Bölüm 2.2.2’de detaylı olarak anlatılmıştır.

$$\hat{\tau}^2 = en \text{ büyük} \left\{ 0, \frac{Q-(K-1)}{\sum_{k=1}^K w_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}} \right\} \quad (2.54.)$$

2.4. Meta Analizde Kullanılan Grafiksel Araçlar

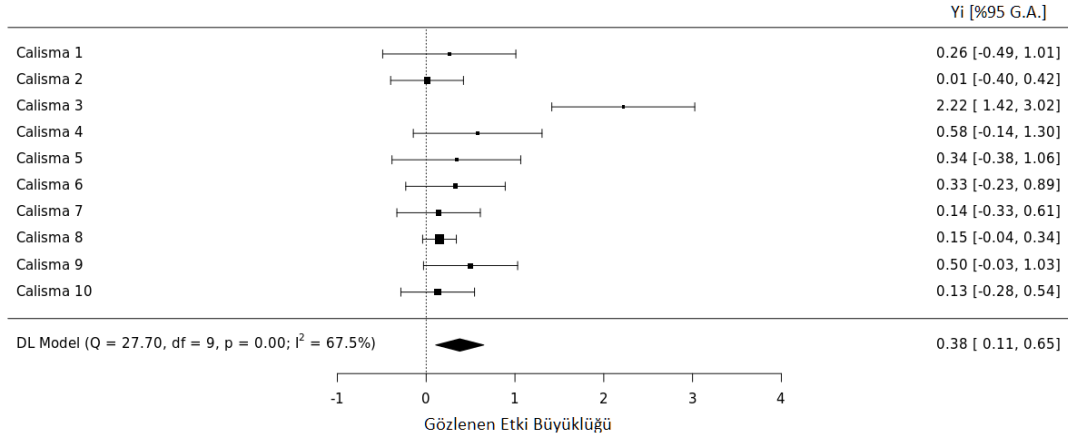
Meta analizinde verileri görselleştirmek, verilerin daha kolay anlaşılmasını sağlamak amacıyla grafikler kullanılabilir. Bu grafikler yayın yanlılığı, aykırı değer gibi bazı soruları yanıtlamak amacıyla kullanılan görsel araçlardır. Meta analizi çalışmalarında kullanılan pek çok grafiksel araç olmasına rağmen bu tez çalışmasında aykırı değerler hakkında bilgi veren bazı grafiksel araçlar hakkında bilgi verilmiştir. Bu grafiksel araçlar aykırı değerlerin varlığı hakkında kesin bilgi vermemekle birlikte, bir gözlem değerinin aykırı değer olabileceği konusunda fikir vermektedir (17).

2.4.1. Forest Grafiği

Forest grafiği etki büyüklüğünün dağılımını gösteren ve meta analizinde en yaygın kullanılan grafiksel araçtır (4). Bu grafikte yatay eksen meta analizine dahil edilen çalışmalara ait etki büyüklüğü değerlerini dikey eksen her bir çalışmayı göstermektedir. Grafiğin sol tarafında çalışma isimleri, sağ tarafında çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri ve etki büyüklüklerine ait güven aralıkları yer almaktadır. İsteğe bağlı olarak çalışmaların ağırlıkları veya ikili veriler için gözelerdeki sıklık değerleri de grafiğe eklenebilmektedir. Şekil 2.3 ile verilen örnek *forest* grafiğinde kullanılan model ve heterojenlik ölçüleri de grafiğin altında yer almaktadır.

Grafiğin orta bölümündeki çubuklar ilgili çalışmaya ait etki büyüklüğü değerlerini ve etki büyüklüğüne ait güven aralıklarını göstermektedir. Çubuğun ortasındaki kare simgesinin büyüklüğü ise ilgili çalışmanın meta analizindeki ağırlığını ifade etmektedir. Çalışmanın meta analizi içindeki ağırlığı arttıkça kare kutular büyümekte, çalışmanın ağırlığı azaldığında kare kutular küçülmektedir.

Grafiğin en alt bölümünde yer alan eş kenar dörtgenin orta noktası birleştirilmiş etki büyüklüğünü; yatay izdüşümü birleştirilmiş etki büyüklüğüne ilişkin güven aralığı sınırlarına ait değerleri göstermektedir.

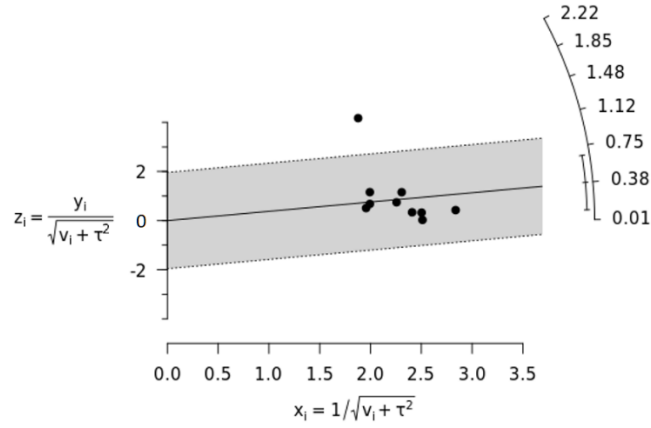


Şekil 2.3. Örnek forest grafiği.

Şekil 2.3 ile verilen örnek *forest* grafiği için üçüncü çalışmanın etki büyüklüğü diğer çalışmaların etki büyüklüğü değerlerinden oldukça farklıdır. Dolayısıyla üçüncü çalışma aykırı değer olabilir şeklinde yorumlanır.

2.4.2. Radyal Grafik

Radyal grafikte dikey eksen etki büyüklüğünün standart hatası, yani etki büyüklüğünün meta analizi içindeki ağırlığına bölümü, yatay eksen çalışmanın ağırlığı yer almaktadır (54). En dışardaki eksen çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerini göstermektedir. Şekil 2.4 ile verilen grafikte alt sınırı meta analizindeki en küçük etki büyüklüğünü, üst sınırı meta analizindeki en büyük etki büyüklüğünü göstermektedir. Grafiğin iç kısmındaki eksen ise birleştirilmiş etki büyüklüğü ve birleştirilmiş etki büyüklüğüne ait güven aralığını ifade etmektedir (55). Ortadaki çizgi 0'dan başlayıp birleştirilmiş etki büyüklüğüne kadar devam etmektedir. Koyu olan kısım ise %95 güven aralığını ($\pm 1,96$) göstermektedir.



Şekil 2.4. Örnek radyal grafik.

Şekil 2.4 ile verilen örnek radyal grafik için üçüncü çalışmanın etki büyüklüğü taralı alanın dışında yer almaktadır. Dolayısıyla üçüncü çalışma bu meta analizi çalışmasında aykırı değer olabilir şeklinde yorumlanır.

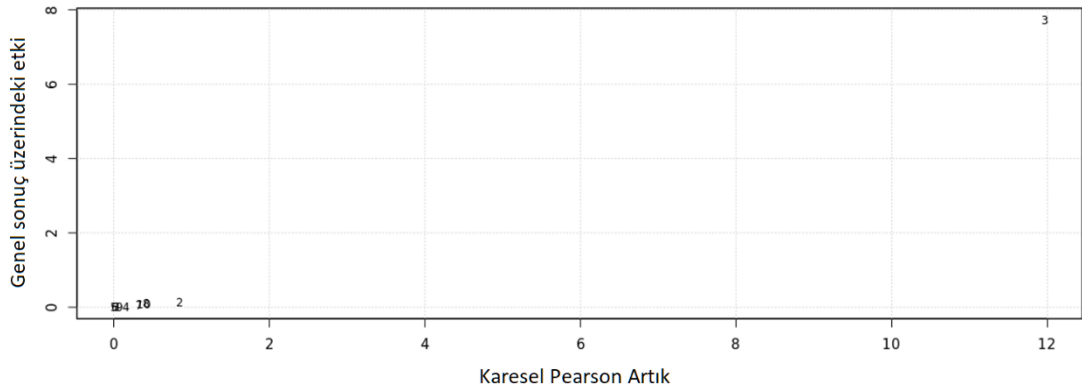
2.4.3. Baujat Grafiği

Baujat grafiği bir meta analizinde yer alan çalışmaların birbirine olan uzaklıklarını göstermekte olup, meta analizine alınan çalışmaların sonuçlarındaki heterojenliğine katkıda bulunan çalışmaları belirlemek için kullanılan bir grafikdir (56).

Baujat grafiğinin bir diğer önemli avantajı ise bir çalışmanın genel heterojenliğe katkısı yüksek olmasına rağmen küçük örneklem genişliği gibi nedenlerle birleştirilmiş etki büyüklüğü üzerindeki az olan etkisini göstermesidir (56).

Grafikte dikey ekseninde ilgili çalışmanın birleştirilmiş etki büyüklüğüne olan etkisi, yatay ekseninde ise karesel Pearson artık değeri yani her bir çalışmanın Cochran Q heterojenliğine olan katkısı yer almaktadır (56). Grafiğin içindeki rakamlar ilgili koordinata denk gelen çalışmanın numarasını göstermektedir.

Şekil 2.5 ile verilen örnek Baujat grafiğinde görüldüğü üzere üçüncü çalışma diğer çalışmalardan uzakta yer almaktadır. Dolayısıyla üçüncü çalışma bu meta analizi çalışmasında aykırı değer olabilir şeklinde yorumlanır.



Şekil 2.5. Örnek Baujat grafiği

2.5. Aykırı ve Etkili Gözlemlerin Belirlenmesi

Meta analizi çalışmalarında veriler birincil çalışmalara ait etki büyüklükleridir (17). Etki büyüklükleri birincil çalışmalardaki çeşitli faktörlere ve rasgele hataya bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (4). Etki büyüklüklerinde ortaya çıkan farklılık heterojenlik değerlendirmesi ile sayısal olarak belirlenebilmektedir. Ancak bu farklılığı yaratan bazı çalışmalar diğer çalışmalara göre daha farklı bir etki büyüklüğüne sahip olan aykırı değerlerden veya daha düşük hataya dolayısıyla daha yüksek etkiye sahip olan etkili gözlemlerden oluşabilir (17). Meta analizi çalışmalarında bu aykırı gözlemler, etkili gözlem olmasa bile meta analizi sonuçlarını oldukça etkileyebilmektedir. Bu nedenle de aykırı değerlerin varlığı belirlenmelidir.

Regresyon analizinde aykırı değerler üzerine yapılan oldukça fazla çalışma olmasında rağmen (57, 58), meta analizinde aykırı değerlerle ilgili çalışmalar son yıllarda yapılmaktadır (17, 46). Viechtbauer (17) regresyon analizinde kullanılan model yeterliği ölçülerinin meta analizine uyarlamasını yapmıştır.

Aykırı değerlerin varlığı hakkında meta analizinde kullanılan *forest* grafiği, radyal grafik, Baujat grafiği gibi grafiksel araçlar fikir verse bile Viechtbauer'e göre (17) artıkların incelenmesi ile aykırı değerlerin varlığı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Dffits değeri, Cook uzaklığı, şapka değerleri ve dfbetas değerleri de etkili gözlemler hakkında bilgi vermektedir (17).

2.5.1. Artıkların İncelenmesi

Bir araştırma konusu ile ilgili yapılan birincil çalışmada diğer gözlem değerlerinden ayrı kalacak şekilde uzak bir veya birden çok gözlem değeri yer alabilmektedir. Meta analizi çalışmalarında da tıpkı birincil çalışmalarda olduğu gibi diğerlerinden ayrı kalacak şekilde konumlandırılmış veriler yer alabilir (17). Verilerin görselleştirilmesi bu alışlagelmemiş verilerin tanımlanmasında ipucu verebilse de bu yaklaşım sayısal olarak kesin bilgi vermemektedir. Özellikle bir veya birden çok moderatör değişken olması durumunda grafiksel yaklaşımlarla sağlıklı sonuç alınamamakta bunun yerine sayısal bir sonuç gerekmektedir (17).

Aykırı değerlerin belirlenmesinde kullanılan en uygun yöntem, artıkların standart hataları ile ilişkisinin değerlendirilmesi temeline dayanan yöntemdir. Doğrusal regresyon analizinde çeşitli artıklar tanımlanmıştır. Doğrusal regresyon analizinde olduğu gibi meta analizinde de kullanılan sabit ve rasgele etkiler modeline uygun student türü artıklar kullanılabilir (17). k. çalışmaya ait student türü artık değeri 2.55'deki gibi bulunabilir.

$$S_k = \frac{y_k - \hat{\mu}_k}{\sqrt{\text{Var}(y_k - \hat{\mu}_k)}} \quad (2.55.)$$

Burada y_k k. çalışmaya ait gözlenen etki büyüklüğü, $\hat{\mu}_k$ k. çalışmaya ait kestirilen ortak etki büyüklüğüdür. Meta analizinde yer alan K çalışma için $\hat{\mu}_k = \hat{\mu}$ 'dir. Burada $e_k = y_k - \hat{\mu}_k$ ham artık, $\text{Var}(y_k - \hat{\mu}_k) = (1 - h_k)(v_k + \tau^2)$ ham artığın örneklem varyansıdır. Ancak y_k kestirilen ortak etki hesaplamasına dahil edilmekte ve y_k değeri model varsayımlarına uymadığında ortak etki üzerinde çok büyük etkisi olabilmektedir. Hatta y_k aykırı değer olduğunda $\hat{\mu}_k$ 'yi kendine doğru çekecek ve bu nedenle aykırı değer belirlenmesi zorlaşacaktır. Aynı zamanda aykırı değer varlığı τ^2 üzerinde de etkili olacaktır. Sonuç olarak Viechtbauer (17) eşitlik 2.56'da tanımlanan student türü silinmiş artıkların kullanılmasını önermiştir.

$$t_i = \frac{y_k - \hat{\mu}_{k(-k)}}{\sqrt{\text{Var}(y_k - \hat{\mu}_{k(-k)})}} = \frac{y_k - \hat{\mu}_{k(-k)}}{\sqrt{v_k + \tau_{(-k)}^2 - \text{Var}(\hat{\mu}_{k(-k)})}} \quad (2.56.)$$

Burada y_k k. çalışmaya ait gözlenen etki büyüklüğü, $\hat{\mu}_{k(-k)}$ k. çalışma çıkarıldığında kestirilen ortak etki büyüklüğü, $e_{k(-k)} = y_k - \hat{\mu}_{k(-k)}$ k. gözlem için silinmiş artık $\tau_{(-k)}^2$ k. çalışma çıkarıldığında kestirilen heterojenlik ve $Var(\hat{\mu}_{k(-k)})$ k. çalışma çıkarıldığında kestirilen varyanstır.

Viechtbauer'e (17) göre meta analizine dahil edilen çalışmalar model varsayımlarını sağlarsa bu durumda silinmiş student türü artıklar yaklaşık standart normal dağılıma sahip olacaktır. Ancak bir çalışma model varsayımlarını sağlamama eğiliminde ise o çalışmaya ait silinmiş student türü artık değer büyüme eğiliminde olacaktır. Doğal olarak silinmiş student türü artıkların %95'inin $\pm 1,96$ arasında olması ve %5'inin bu aralığın dışında olması; %99'unun $\pm 2,58$ arasında olması ve %1'inin bu aralığın dışında olması beklenmektedir.

2.5.2. DFFITS Değerleri

DFFITS değeri bir gözlemin genel etki büyüklüğü üzerindeki etkisini görmek amacıyla kullanılır (58). Bir gözlem veride olduğunda ve olmadığında elde edilen ortak etki büyüklüğündeki farkın standart hataya bölümüdür (17).

$$DFFITS_k = \frac{\hat{\mu}_k - \hat{\mu}_{k(-k)}}{\sqrt{h_k(v_k + \hat{\tau}_{(-k)}^2)}} \quad (2.57.)$$

Bulunan DFFITS değeri $3 * \sqrt{p/(K - p)}$ değerinden büyük olması durumunda k. çalışma etkili gözlem olacaktır (29). Burada K meta analizine dahil edilen toplam çalışma sayısını, p sabit dahil modeldeki katsayı sayısını ifade etmektedir. Meta regresyon yapılmadığı durumda p, 1'e eşit olacaktır. Örneğin 10 çalışma içeren ve meta regresyon yapılmayan bir meta analizinde DFFITS değeri 1'den $(3 * \sqrt{1/(10 - 1)} = 1)$ büyük olan çalışma varsa etkili gözlem olan çalışma olacaktır.

2.5.3. Cook Uzaklığı

Cook uzaklığı ortak etki büyüklüğü üzerinde etkili gözlemleri belirlemek amacıyla kullanılan ve gözlem silme yöntemine dayalı bir yöntemdir (57). Cook uzaklığı ortak etki büyüklüğü ile k. çalışma çıkarıldığındaki ortak etki büyüklüğü arasındaki karesel uzaklığın bir göstergesidir ve Mahalanobis uzaklığı ile benzer şekilde yorumlanır (17).

$$D_k = \sum \frac{(\hat{\mu}_k - \hat{\mu}_{k(-k)})^2}{v_k + \hat{\tau}^2} \quad (2.58.)$$

Hesaplanan Cook uzaklığı, p serbestlik dereceli ki-kare dağılımındaki olasılığı 0,5'den büyük olması durumunda k. çalışma etkili gözlem olacaktır (29). Burada p sabit dahil modeldeki katsayı sayısını ifade etmektedir. Meta regresyon yapılmadığı durumda p 1'e eşit olacaktır. Örnek üzerinden irdelenecek olursak 10 çalışma içeren ve meta regresyon yapılmayan bir meta analizinde Cook uzaklığı 0,4549'dan ($\chi^2_{(p;1-\alpha)} = \chi^2_{(1;0,5)} = 0,4549$) büyük olan çalışma varsa etkili gözlem olan çalışma olacaktır.

2.5.4. Şapka Değeri

Meta regresyon yapılmaması durumunda bir meta analizine dahil edilen çalışmaların ağırlıkları şapka değerleri olarak ifade edilmektedir (17). Hesaplanan şapka değeri $3 * \frac{p}{K}$ değerinden büyük olması durumunda k. çalışma etkili gözlem olacaktır (29). Burada K meta analizine dahil edilen toplam çalışma sayısını, p sabit dahil modeldeki katsayı sayısını ifade etmektedir. Meta regresyon yapılmadığı durumda p 1'e eşit olacaktır. Örneğin 10 çalışma içeren ve meta regresyon yapılmayan bir meta analizinde şapka değeri 0,3'den ($3 * \frac{1}{10}$) büyük olan çalışma varsa bu çalışma etkili gözlem olarak anılacaktır.

2.5.5. Dfbetas Değerleri

Bir gözlem veriden çıkarıldıktan sonra meta regresyonda β üzerindeki değişimi görmek amacıyla kullanılır. Meta analizi çalışmasında da benzer şekilde bir çalışma meta analizine dahil edildiğinde ve dahil edilmediğinde ortak etki büyüklüğündeki değişimin bir ölçüsüdür (17).

$$DFBETAS_k = (\hat{\mu} - \hat{\mu}_{(-k)}) \sqrt{\sum_{l=1}^K w_{l(-k)}} \quad (2.59.)$$

Dfbetas değeri 1'den büyük olan veri etkili gözlemdir (17, 29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasının uygulama aşamasında öncelikle gerçek veri üzerinde bir uygulama, ardından benzetim çalışması yapılmıştır. Gerçek veri uygulaması için CDP-Kolin verisinden (59) yararlanılmıştır. Bu veride CDP kolin ve plasebo alan yaşlıların farklı testler kullanılarak yapılan hafıza ölçümleri yer almaktadır. Bu tez kapsamında Bölüm 2.5’de yer alan model yeterliği ölçüleri yardımıyla CDP-Kolin verisi örneği üzerinde meta analizinde aykırı değer varlığı belirlenmiştir. Ardından aykırı değer yer aldığı ve aykırı değer silindiği veri seti kullanılarak Bölüm 2.2’de yer alan yöntemlere göre meta analizi gerçekleştirilmiştir. Her iki veri seti kullanılarak Bölüm 2.3’deki heterojenlik ölçülerindeki değişim ve Bölüm 2.4’te yer alan grafiklerdeki değişim gösterilmiştir.

Örnek veri ile gerçekleştirilen meta analizine ek olarak benzetim çalışması yapılmıştır. Bu benzetim çalışması ile verilen başlangıç değerlerine göre gerçeğe uygun veri setleri taklit edilmiş ve bu veri setleri kullanılarak 1000 meta analizi Bölüm 2.2’de anlatılan yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Meta analizi sonucu elde edilen bulguların başarımları Bölüm 3.2’de yer alan başarımlar ölçütlerine göre karşılaştırılmıştır.

3.1. Benzetim Algoritması ve Senaryoları

Meta analizi çalışmalarında gerek sayısal değişkenler olsun gerekse iki durumlu değişkenler olsun genellikle önce etki büyüklüğü ve etki büyüklüğünün standart hatası hesaplanmakta, ardından bu değerler kullanılarak meta analizi gerçekleştirilmektedir. Bu tez kapsamında da çeşitli senaryolara göre etki büyüklüğü ve etki büyüklüğüne ait standart hata değerleri bilgisayar yardımıyla türetilmiş ardından meta analizi gerçekleştirilmiştir.

Meta analizi çalışmalarında etki büyüklüğü ile ilgili $y_i \sim N(\mu, \sigma^2 + \tau^2)$ varsayımı (38) olduğu için etki büyüklüğü μ ortalamalı ve $\sigma^2 + \tau^2$ varyanslı normal dağılıma uyacak şekilde üretilmiştir. Brockwell (60) σ_k^2 yardımıyla hesaplanan K-1 serbestlik dereceli ki-kare dağılımına uyan Q istatistiğinden yola çıkarak, etki büyüklüğüne ait varyansın da ki-kare dağılımına uyup uymadığını araştırmıştır.

Yaptığı benzetim çalışması ile etki büyüklüğüne ait varyansın dağılımının 1 serbestlik dereceli ki-kare ($\sigma^2 \sim \chi_1^2$) dağılımının 4'e bölümüne uyduğunu ve varyans değerlerinin %95 olasılıkla 0,009 ile 0,6 arasında değerler aldığını belirlemiştir. Bu tezde de Brockwell'in yaklaşımından (60, 61) yararlanılmış ve standart hata değerleri bu senaryoya uyacak şekilde üretilmiştir. Varyans değerlerinin belirli bir aralıkta olması meta analizindeki bir çalışmanın ağırlığının çok büyük ya da çok küçük olmasını da engellemektedir. Böylece varyans kaynaklı istenmeyen aykırı değerlerin de önüne geçilmiş ve aykırı değer oluşumuna sadece etki büyüklüğünün neden olması sağlanmıştır. Ardından son çalışma aykırı değer olacak şekilde veriye ayrıca eklenmiştir ve bu çalışmanın etki büyüklüğü $3\sqrt{\sigma^2 + \tau^2}$ şeklindedir. Çünkü bu senaryoya göre sonradan eklenen çalışma aykırı değer çıkma eğilimindedir (15).

Benzetim çalışması için meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 5, 10, 20, 30 ve 50 olacak şekilde; gerçek etki büyüklüğü (μ) 0, 0,25, 0,50 ve 1 olacak şekilde ve çalışmalar arası varyans (τ^2) 0,05, 0,3, 0,5 ve 1 olacak şekilde alınarak 80 ayrı senaryo altında veri üretilmiştir ve her senaryo 1000 kez tekrar etmiştir. Toplamda 80.000 meta analizi Bölüm 2.2'de anlatılan 11 farklı yöntem ile gerçekleştirilmiştir.

Meta analizi gerçekleştirmek için yukarıdaki senaryo altında veri türetildikten sonra öncelikle meta analizi çalışmalarında en çok kullanılan yöntem olan DerSimonian Laird yöntemine (32) göre meta analizi gerçekleştirilmiş ve bu veri setinde sadece son çalışma aykırı değer ise (son çalışmaya ait silinmiş student türü artık 2.58'den büyük, diğer çalışmalara ait artıklar -2,58 ile +2,58 arasında ise (17, 29)) ilgili veri benzetime dahil edilmiş aksi durumda yeni veri türetilmiştir.

Aykırı değer olan çalışmanın etki büyüklüğünün pozitif veya negatif yönde olması etki büyüklüğü ve kapsama oranı açısından sonuçları etkilemediği için aykırı değer sadece pozitif yönde eklenmiştir.

Alanyazında ortalama kestirimine ilişkin yanlılık ve hata kareler ortalaması; varyans kestirimine ilişkin yanlılık ve hata kareler ortalaması; güven aralığı kestirimine ilişkin kapsama oranı en yaygın kullanılan başarımlar ölçülerdir (32). Bu bağlamda meta analizi gerçekleştirildikten sonra bu ölçüler yardımıyla meta analizi yöntemlerinin başarımları karşılaştırılmıştır.

Alanyazında en çok olabilirlik yönteminin bazı durumlarda belirli bir değere yakınsayamadığı ile ilgili eleştiriler yer almaktadır (12). Nitekim benzetim sırasında

da benzer durumla karşılaşmıştır. En çok olabirlik yöntemi kullanıldığında çeşitli nedenlerle sonsuz döngüye girerek sonucun hesaplanamadığı veya güven aralığının oluşturulamadığı durumlar olmuştur. Bu gibi durumlarda benzetim çalışması aynı senaryo altında *seed* değerinin değiştirilmesi ile farklı veriler türetilerek tekrarlanmıştır.

Analizler R programı ile gerçekleştirilmiştir. Veri üretimi için “Sim.PLFN” paketinden; sabit ve rasgele etkiler modeli ile meta analizi gerçekleştirebilmek için “metafor” paketinden (29) ve dayanıklı modeller ile meta analizi gerçekleştirebilmek için “metaplust” paketinden (48) yararlanılmıştır. Sonuçların yer aldığı tablo ve grafikler Tableau programı ile oluşturulmuştur.

3.2. Benzetim Sonuçlarına İlişkin Başarım Ölçütleri

Yanlılık, gerçek değer ile kestirilen değer arasındaki farktır (12). Hem etki büyüklüğü hem de varyans için kullanılabilir. Etki büyüklüğü için yanlılık, gerçek etki büyüklüğü ile kestirilen etki büyüklüğü arasındaki farktır. Gerçek etki büyüklüğü kestirilen etki büyüklüğünden daha büyük ise negatif yanlılık; daha küçükse pozitif yanlılık söz konusudur.

Ortalama kestirimi için yanlılık eşitlik 3.1 ve eşitlik 3.2 ile gösterilmiştir.

$$Yanlılık_{\hat{\theta}} = E[\hat{\theta} - \theta] \quad (3.1.)$$

$$Yanlılık_{\hat{\theta}} = \frac{1}{1000} \sum \hat{\mu}_i - \mu \quad (3.2.)$$

Varyans kestirim için yanlılık eşitlik 3.3 ve eşitlik 3.4 ile gösterilmiştir.

$$Yanlılık_{\hat{\tau}^2} = E[\hat{\tau}^2 - \tau^2] \quad (3.3.)$$

$$Yanlılık_{\hat{\tau}^2} = \frac{1}{1000} \sum \hat{\tau}^2 - \tau^2 \quad (3.4.)$$

Hata kareler ortalaması hem etki büyüklüğü hem de varyans kestirimi için başarımlı ölçüsü olarak kullanılabilir. Hata kareler ortalaması gerçek değer ile kestirilen değer arasındaki karesel uzaklıktır (12).

Etki büyüklüğü için hata kareler ortalaması eşitlik 3.5 ve eşitlik 3.6 ile gösterilmiştir.

$$HKO_{\hat{\theta}} = E[(\hat{\theta} - \theta)^2] \quad (3.5.)$$

$$HKO_{\hat{\theta}} = \frac{1}{1000} \sum (\hat{\mu}_i - \mu)^2 \quad (3.6.)$$

Varyans için hata kareler ortalaması eşitlik 3.7 ve eşitlik 3.8 ile gösterilmiştir ve $HKO_{\hat{\tau}^2}$ değeri en düşük olan yöntemin etkinliği daha fazladır (12).

$$HKO_{\hat{\tau}^2} = E[(\hat{\tau}^2 - \tau^2)^2] \quad (3.7.)$$

$$HKO_{\hat{\tau}^2} = \frac{1}{1000} \sum (\hat{\tau}^2 - \tau^2)^2 \quad (3.8.)$$

Kapsama oranı kestirilen etki büyüklüğüne ait güven aralığının gerçek değeri içerme olasılığıdır (12). I gösterge fonksiyon, A.ga ve U.ga sırasıyla güven aralığı alt ve üst sınırları olmak üzere kapsama oranı eşitlik 3.9'da gösterildiği şekilde hesaplanmaktadır.

$$Kapsama Oranı = \frac{1}{1000} \sum_{k=1}^{1000} I_{\mu \in (A.ga_k - U.ga_k)} \quad (3.9.)$$

4. BULGULAR

4.1. Gerçek Veri Setine İlişkin Bulgular

CDP-kolin serebrovasküler yapıdaki bozuklukların tedavisinde kullanılan bir bileşiktir. Yaşlılarda CDP-kolinin kronik serebral bozukluklarla ilgili bilişsel ve davranışsal değişikliklerin tedavisi için kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmak istenmiştir. Bu amaçla CDP kolin ve plasebo alan yaşlıların hafıza ölçümleri farklı testler kullanılarak yapılmıştır ve sonuçları Tablo 4.1 ile verilmiştir (59).

Tablo 4.1. CDP- Kolin verisi.

No	Çalışma	CDP Kolin			Plasebo		
		n	Ortalama	Std. Sapma	n	Ortalama	Std. Sapma
1	Alvarez	12	0,33	2,84	16	-0,31	2,04
2	Barbagallo	44	6,97	25,45	47	6,79	23,06
3	Bonavita	20	1,45	0,69	20	0,3	0,2
4	Capurso	17	11,45	31,5	14	-5,21	23,45
5	Cohen	15	-2,7	5,4	15	-4,6	5,6
6	Motta	25	0,52	2,09	25	-0,2	2,19
7	Piccoli	35	3,74	10,78	34	2,21	10,8
8	Senin	216	3,87	12,24	221	2,07	11,29
9	Sinforiani	26	0,8	0,83	32	0,16	1,22
10	Spiers	46	3,16	3,41	44	2,76	2,47

CDP-Kolin verisinde çalışmalar, farklı ölçek üzerinde değer alabilen ölçeklerle ölçüldüğü için etki büyüklüğü ölçüsü olarak standartlaştırılmış ortalamalar arası fark kullanılmıştır. Etki büyüklükleri, etki büyüklüklerine ait standart hataları ve DL yöntemine göre hesaplanan student türü artıkları ile birlikte Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2’de yer alan sonuçlara göre Bonavita tarafından gerçekleştirilen 3 numaralı çalışmanın artık değeri 2,58’den daha büyüktür. Dolayısıyla bu çalışma bu meta analizi için aykırı değerdir. Aykırı değer olan bu çalışma meta analizinden çıkarıldıktan sonra kalan 9 çalışmaya ait etki büyüklükleri, etki büyüklüklerinin

standart hataları ve DL yöntemine göre hesaplanan student türü artıkları Tablo 4.3’de verilmiştir. Tablo 4.2 ile Tablo 4.3 karşılaştırıldığında tüm çalışmaların artık değerlerinin değiştiği görülmektedir. Tablo 4.3’deki çalışmalardan herhangi biri aykırı değer çıkmamıştır. 10 çalışmanın dahil edildiği meta analizinde 1 aykırı değer varken 9 çalışmanın dahil edildiği meta analizinde hiç aykırı değer yoktur.

Tablo 4.2. CDP-Kolin verisi için etki büyüklüğü ve artık değerler.

No	Çalışma	Etki Büyüklüğü*	Varyans	Artık ¹
1	Alvarez	0,2577	0,1470	-0,2755
2	Barbagallo	0,0074	0,0440	-0,9646
3	Bonavita	2,2188	0,1615	4,9632
4	Capurso	0,5758	0,1356	0,3584
5	Cohen	0,3360	0,1352	-0,1257
6	Motta	0,3311	0,0811	-0,1550
7	Piccoli	0,1402	0,0581	-0,6118
8	Senin	0,1527	0,0092	-0,6234
9	Sinforiani	0,5936	0,0727	0,4549
10	Spier	0,1327	0,0446	-0,6485

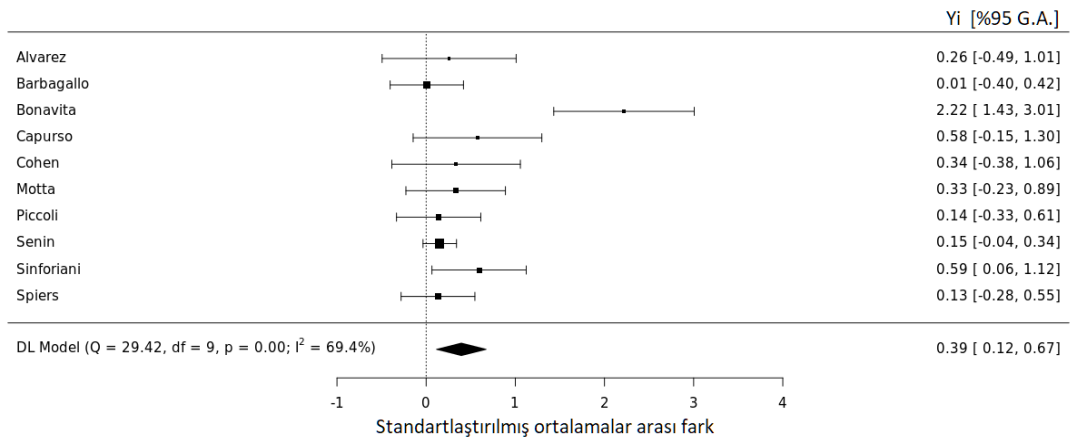
*Standartlaştırılmış ortalamalar arası fark, ¹: DL yöntemi ile elde edilen student türü artık

Tablo 4.3. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için etki büyüklüğü ve artık değerler.

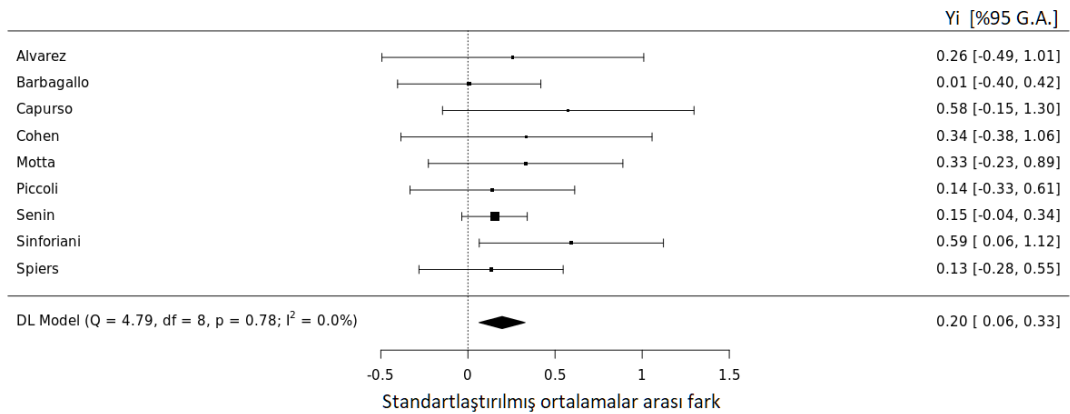
No	Çalışma	Etki Büyüklüğü*	Varyans	Artık ¹
1	Alvarez	0,2577	0,1470	0,1634
2	Barbagallo	0,0074	0,0440	-0,9499
3	Capurso	0,5758	0,1356	1,0492
4	Cohen	0,3360	0,1352	0,3874
5	Motta	0,3311	0,0811	0,4882
6	Piccoli	0,1402	0,0581	-0,2411
7	Senin	0,1527	0,0092	-0,6379
8	Sinforiani	0,5936	0,0727	1,5225
9	Spier	0,1324	0,0446	-0,3164

*Standartlaştırılmış ortalamalar arası fark, ¹: DL yöntemi ile elde edilen student türü artık

Şekil 4.1’de Tablo 4.2’deki verilere ait, Şekil 4.2’de Tablo 4.3’deki verilere ait *forest* grafiği çizilmiştir. Şekil 4.1’de görüldüğü üzere Bonavita tarafından gerçekleştirilen çalışmanın etki büyüklüğü diğer çalışmalara göre belirgin bir şekilde daha sağda yer almaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın bu meta analizi için aykırı değer olabileceği düşünülebilir. Bonavita çalışması çıkarıldıktan sonra meta analizindeki tüm çalışmaların benzer aralıkta dağılımlara sahip olduğu Şekil 4.2’de görülmektedir.

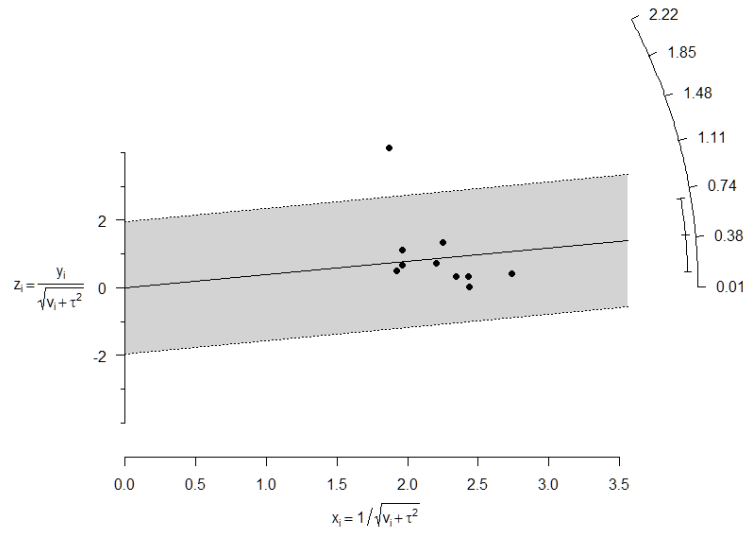


Şekil 4.1. CDP-Kolin verisi için forest grafiği.

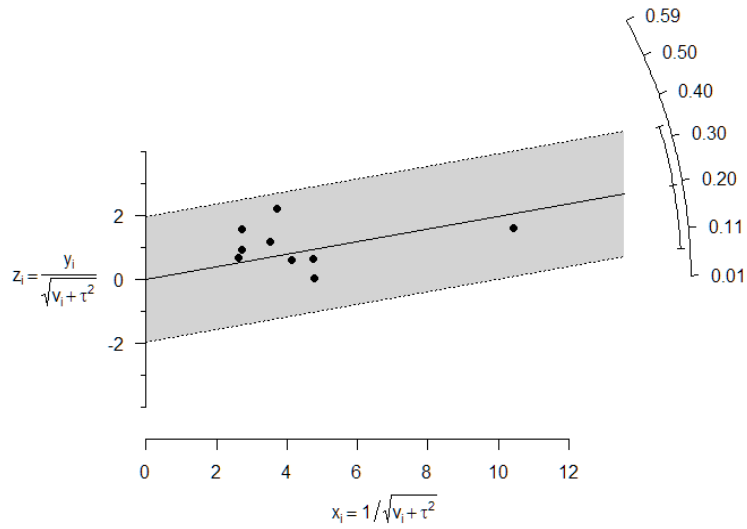


Şekil 4.2. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için forest grafiği.

Şekil 4.3’de Tablo 4.2’deki verilere, Şekil 4.4’de Tablo 4.3’deki verilere ait radyal grafik çizilmiştir. Şekil 4.3’de taralı alanın üstünde yer alan nokta meta analizinde aykırı değer olan bir çalışma olabileceğini ifade etmektedir. Şekil 4.4’de ise tüm çalışmalara ilişkin değerler grafikte taralı alanda yer almaktadır.

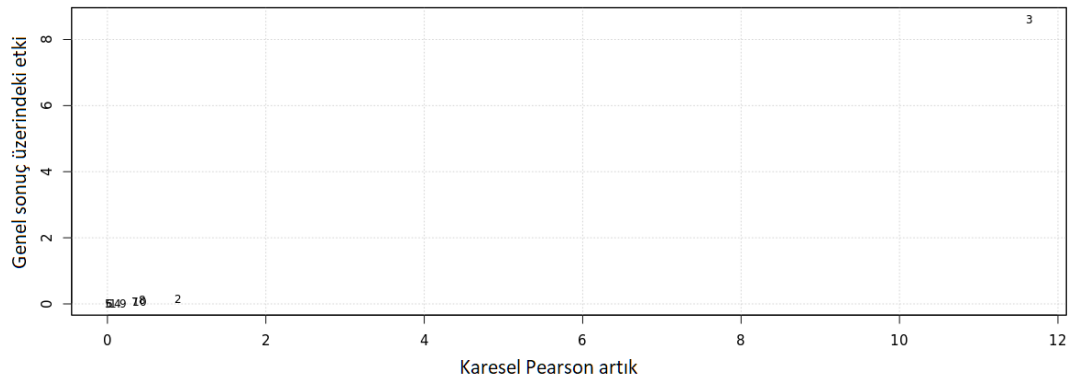


Şekil 4.3. CDP-Kolin verisi için radyal grafik.

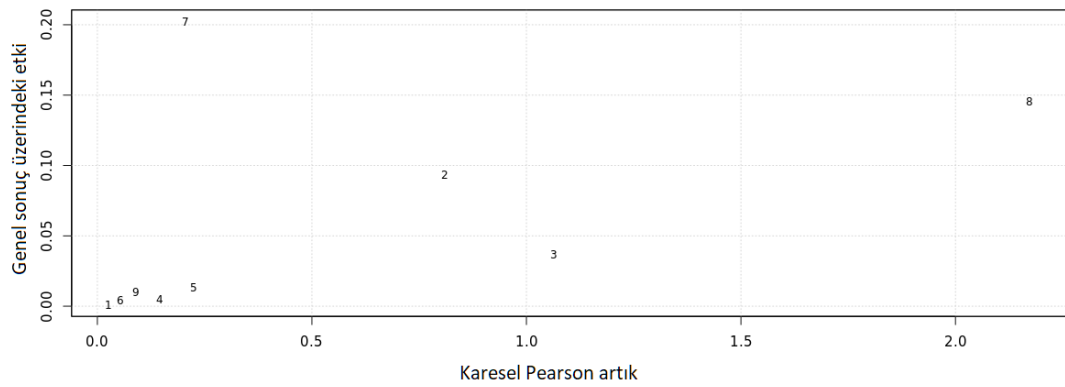


Şekil 4.4. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için radyal grafik.

Şekil 4.5’de Tablo 4.2’deki verilere, Şekil 4.6’da Tablo 4.3’deki verilere ait Baujat grafiği çizilmiştir. Şekil 4.5’de sağ üst köşede yer alan 3 sayısı üçüncü çalışmanın bu meta analizindeki diğer çalışmalara göre uzakta yer aldığını ifade etmektedir ve bu çalışmanın meta analizinde aykırı değer olma olasılığı olduğunu belirtmektedir. Şekil 4.6’da 7. ve 8. çalışma diğer çalışmalara göre uzakta yer almış gibi gözükmemektedir. Ancak bu durum eksenlerin Şekil 4.5’e göre daha dar aralıkta çizilmesinden kaynaklıdır ve bu çalışmaların aykırı değer olabileceği düşünülmemelidir.



Şekil 4.5. CDP-Kolin verisi için Baujat grafiği.



Şekil 4.6. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için Baujat grafiği.

Tablo 4.4’de CDP-Kolin verisi ile, Tablo 4.5’de CDP-Kolin verisinden aykırı değer çıkarıldıktan sonra kalan veriler ile Bölüm 2.2’de anlatılan 11 yöntem ile gerçekleştirilen meta analizi sonuçları yer almaktadır.

Tablo 4.4’deki aykırı değer içeren meta analizi sonuçlarına göre, birleştirilmiş etki büyüklüğü karışım ve t dağılımı yönteminde en düşük; HE ve SJ yönteminde ise en yüksek değere sahip olacak şekilde kestirilmiştir. Gerçek etki büyüklüğü bilinmeyen bu çalışmada aykırı değer çıkarıldığı meta analizi sonuçları gerçek etki büyüklüğü olarak düşünülebilir. Bu anlamda Tablo 4.5’deki aykırı değer içermeyen meta analizi sonuçlarına göre birleştirilmiş etki büyüklüğü tüm yöntemler için benzer ve 0,196 olarak kestirilmiştir. Dolayısıyla aykırı değerden en az etkilenen yöntemler karışım ve t dağılımı yöntemi; en çok etkilenen yöntemler HE ve SJ yöntemi olarak bulunmuştur. Gerçek etki büyüklüğü 0,196 olarak alınırsa tüm yöntemlerin güven aralıkları bu değeri içermektedir.

Tablo 4.4. CDP-Kolin verisi için meta analizi sonuçları.

Yöntem	EB	%95 AS	%95 US	P	Q	I²	τ^2
SEM	0,252	0,121	0,382	0,000	29,422	69,411	0,000
DL	0,394	0,116	0,673	0,005	29,422	69,411	0,124
ML	0,407	0,101	0,714	0,009	29,422	75,121	0,166
REML	0,417	0,083	0,750	0,014	29,422	79,253	0,209
DB	0,426	0,058	0,795	0,024	29,422	83,236	0,272
SJ	0,430	0,047	0,812	0,028	29,422	84,493	0,299
HE	0,432	0,037	0,827	0,032	29,422	85,480	0,323
HS	0,377	0,129	0,626	0,003	29,422	61,151	0,086
PM	0,426	0,058	0,795	0,024	29,422	83,236	0,272
t Dağılımı	0,201	0,059	0,377	0,006			
Karışım	0,197	0,063	0,363	0,006			

Tablo 4.5. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için meta analizi sonuçları.

Yöntem	EB	%95 AS	%95 US	P	Q	I²	τ^2
SEM	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
DL	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
ML	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
REML	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
DB	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
SJ	0,217	0,048	0,387	0,012	4,789	21,012	0,014
HE	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
HS	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
PM	0,196	0,064	0,329	0,004	4,789	0,000	0,000
t Dağılımı	0,196	0,064	0,354	0,004			
Karışım	0,196	0,064	0,354	0,004			

Çalışmalar arası varyans açısından bakıldığında aykırı değer içeren CDP-Kolin verisinde yüksek heterojenlik varmış gibi çıkmıştır. Ancak CDP-Kolin verisinden aykırı değer çıkarıldığında formül gereği daima pozitif τ^2 istatistiğine sahip olan SJ yöntemi hariç tüm yöntemlerde heterojenlik tamamen ortadan kalkmaktadır.

Tablo 4.6’da CDP-Kolin verisine ait model yeterliği ölçüleri verilmiştir. Bu tabloda da görüldüğü üzere 3 numaralı Bonavita çalışmasının artık değeri 4,963 olarak bulunmuş ve bu değer 2,58’den büyüktür. Dolayısıyla bu çalışma meta analizi için aykırı değerdir. 10 çalışma içeren meta analizleri için etkili gözlemlerin belirlendiği eşik değerler Bölüm 2.5’de verilmiştir. Buna göre bir gözlemin etkili olabilmesi için DFFITS değeri 1’den, Cook uzaklığı 0,4549’dan, şapka değeri 0,3’den veya Dfbetas değeri 1’den büyük olmalıdır. Tablo 4.6’da da görüldüğü üzere Bonavita çalışması bu meta analizi için aynı zamanda etkili gözlemdir.

Tablo 4.6. CDP-Kolin verisi için model yeterliği ölçüleri.

No	Çalışma	Artık	DFFITS	Cook Uzaklığı	Şapka	Dfbetas
1	Alvarez	-0,276	-0,111	0,013	0,074	-0,110
2	Barbagallo	-0,965	-0,397	0,177	0,120	-0,399
3	Bonavita	4,963	1,860	1,955	0,070	2,977
4	Capurso	0,358	0,084	0,007	0,078	0,084
5	Cohen	-0,126	-0,069	0,005	0,078	-0,068
6	Motta	-0,155	-0,094	0,010	0,098	-0,094
7	Piccoli	-0,612	-0,265	0,079	0,110	-0,266
8	Senin	-0,623	-0,341	0,177	0,151	-0,361
9	Sinforiani	0,455	0,131	0,018	0,102	0,131
10	Spier	-0,649	-0,295	0,102	0,119	-0,297

Tablo 4.7’de aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisine ait model yeterliği ölçüleri verilmiştir. 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizinde bir gözlemin etkili olabilmesi için DFFITS değeri 1,0607’den, Cook uzaklığı 0,4549’dan, şapka değeri 0,33’den veya Dfbetas değeri 1’den büyük olmalıdır. Tablo 4.7’de

görüldüğü üzere Senin çalışmasında şapka değeri $0,498 > 0,33$ olduğu için meta analizi için bu çalışma etkili gözlemdir ancak aykırı değer değildir.

Tablo 4.7. Aykırı değer çıkarıldıktan sonra CDP-Kolin verisi için model yeterliği ölçüleri.

No	Çalışma	Artık	DFFITS	Cook Uzaklığı	Şapka	Dfbetas
1	Alvarez	0,163	0,029	0,001	0,031	0,029
2	Barbagallo	-0,950	-0,323	0,105	0,104	-0,323
3	Capurso	1,049	0,196	0,038	0,034	0,196
4	Cohen	0,387	0,072	0,005	0,034	0,072
5	Motta	0,488	0,119	0,014	0,056	0,119
6	Piccoli	-0,241	-0,070	0,005	0,079	-0,070
7	Senin	-0,638	-0,635	0,403	0,498	-0,635
8	Sinforiani	1,523	0,394	0,155	0,063	0,394
9	Spiers	-0,316	-0,107	0,011	0,103	-0,107

4.2. Benzetim Çalışmasına İlişkin Bulgular

Benzetim çalışması yapılarak 80 farklı senaryo için meta analizi gerçekleştirilmiştir. Bu senaryolarda meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 5, 10, 20, 30 ve 50 olacak şekilde diğer bir ifade ile aykırı değerlerin meta analizindeki ağırlığı %20, %10, %5, %3,3 ve %2 olacak şekilde senaryolar oluşturulmuştur. Benzetim çalışması ile meta analizinde kullanılan ve Bölüm 2.2’de detaylı olarak anlatılan 11 farklı yöntem karşılaştırılmıştır.

Benzetim çalışmasında çalışmalar arası varyans (τ^2) değeri düşük ($\tau^2 = 0,05$), orta ($\tau^2 = 0,3$ veya $\tau^2 = 0,5$) ve yüksek ($\tau^2 = 1$) olacak şekilde senaryolar oluşturulmuştur.

Tüm yöntemler etki büyüklüğü açısından ve kapsama oranı açısından değerlendirilmiştir. Ancak sabit etkiler modeli ve dayanıklı modeller karşılaştırılabilir τ^2 değeri içermediği için τ^2 kestirim değerinin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlara bu yöntemler dahil edilmemiştir.

Tablo 4.8’de çeşitli benzetim senaryoları altında kestirilen etki büyüklüğü değerleri görülmektedir. Burada gerçek etki büyüklüğü ve varyansı bilindiği durumda bu kitleden K-1 çalışma ve rasgele hataya bağlı olarak aykırı değer olacak şekilde bir çalışma örnekleme alınmış, toplamda K çalışma ile meta analizi gerçekleştirilmiştir. Aykırı değer nedeni ile etki büyüklüğü kestiriminde senaryoda verilen başlangıç değerinin (gerçek etki büyüklüğünün) kestirilmesi beklenmemekte, aykırı değer pozitif yönde olması nedeniyle kestirilen etki büyüklüğü değerinin senaryoda verilen değerden daha yüksek bir değer kestirilmesi beklenmektedir. Bu nedenle etki büyüklüğü açısından bir yöntem iyi denilebilmesi için başlangıç değerine en yakın, diğer bir ifade ile diğer yöntemlere göre daha düşük etki büyüklüğü kestirimine sahip olması beklenmektedir. Böylece o yöntem için aykırı değerden en az etkilenen yöntemdir denilebilir. Ancak unutulmamalıdır ki yüksek negatif yanlılık olması durumunda kestirilen etki büyüklüğü değeri gerçek etki büyüklüğü değerinden de daha küçük çıkabilmektedir. Çeşitli senaryolar altında kestirilen etki büyüklüklerindeki değişim Şekil 4.7 ile de görülmektedir.

Düşük heterojenlik ($\tau^2 = 0,05$) olması durumunda etki de yoksa ($\mu = 0$) özellikle meta analizine dahil edilen çalışma sayısının az olması ($k = 5$) durumunda karışım yöntemi diğer yöntemlere göre gerçeğe daha yakın etki büyüklüğü kestirimine sahiptir. Yani aykırı değerden en az etkilenen yöntemdir. Çalışma sayısı arttıkça t dağılımı yöntemi de karışım yöntemine yakın sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte etki büyüklüğü değeri 1’e doğru yaklaştıkça karışım yöntemi ile diğer yöntemler arasındaki fark kaybolmakta hatta büyük etki için ($\mu = 1$) yöntemler negatif yanlı kestirimler yapmakta ve karışım yönteminin sonuçları diğer yöntemlere göre daha fazla yanlılığa sahip olmaktadır.

Düşük heterojenlik ($\tau^2 = 0,05$) ve çalışma sayısı fazla olduğunda ($k \geq 20$) küçük etki için karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi diğer yöntemlere göre gerçeğe daha yakın etki büyüklüğü kestirimi yapmaktadır. Ancak senaryoda verilen etki büyüklüğü değeri arttıkça (etki büyüklüğü 1’e yaklaştıkça) bu yöntemlerin kestirdiği değerler olması gereken değerlerin altında kalmaktadır.

Orta düzeyde heterojenlik ($\tau^2 = 0,3, 0,5$) söz konusuysen etki yoksa ($\mu = 0$) meta analizine dahil edilen çalışma sayısı az olduğunda karışım yöntemi diğer yöntemlere göre gerçeğe daha yakın etki büyüklüğü kestirimi yapmaktadır. Çalışma

sayısı arttığında karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi diğer yöntemlere göre daha küçük etki büyüklüğü kestirimi yapmasına rağmen etki büyüklüğü arttıkça (etki büyüklüğü 1'e yaklaştıkça) kestirilen etki büyüklüğü değerleri birbirine yaklaşırsa da karışım yöntemi diğer yöntemlere göre daha fazla negatif yanlı sonuçlar vermektedir.

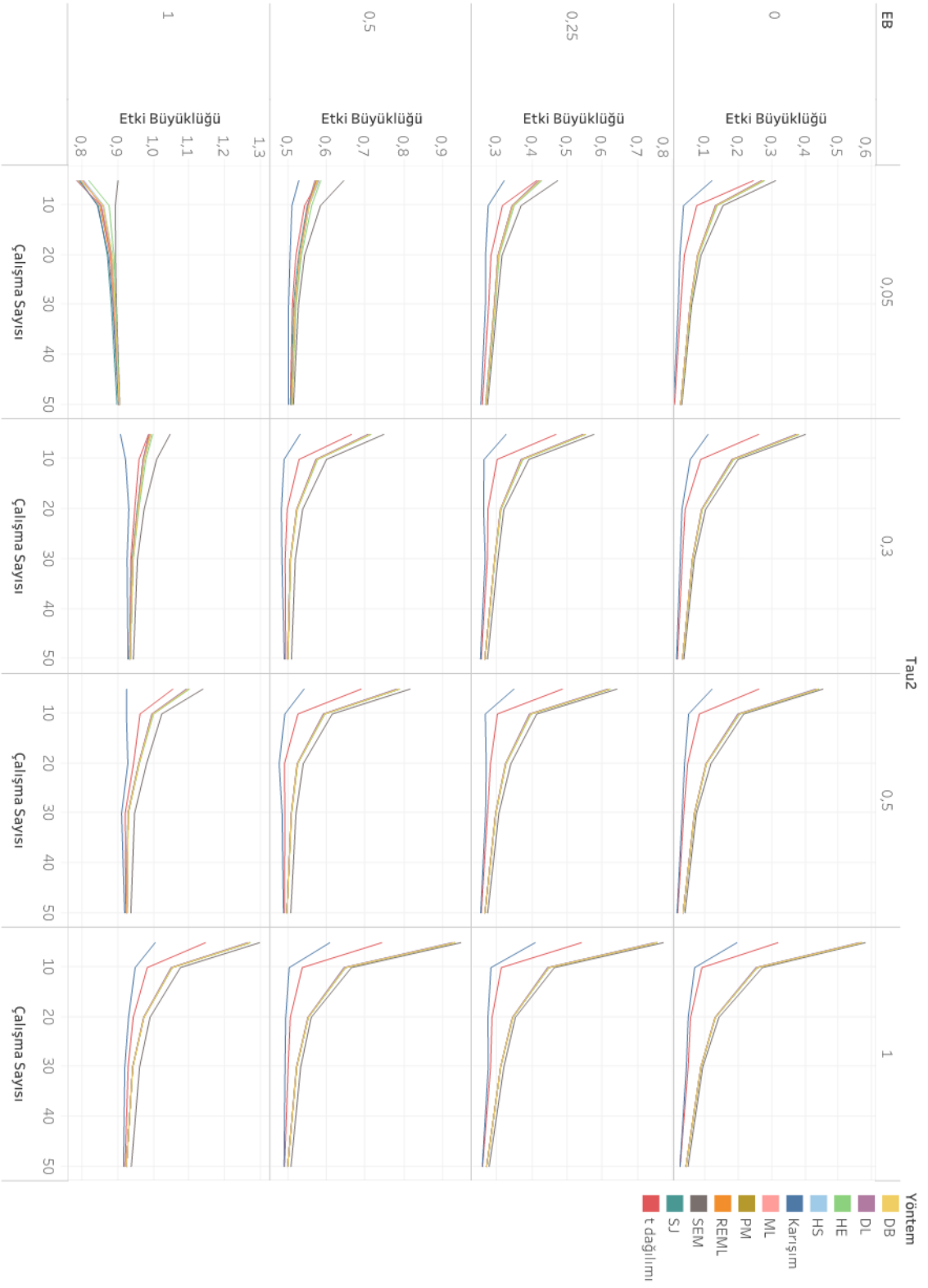
Yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) olması durumunda, meta analizine dahil edilen çalışma sayısı da az ise düşük etki büyüklüğü için karışım yöntemi belirgin bir şekilde daha düşük etki büyüklüğüne sahip çıkmıştır. Ancak etki büyüklüğü arttıkça karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi diğer yöntemlere göre düşük etki büyüklüğü kestirimine sahip çıkmıştır. Çalışma sayısı arttıkça sonuçlar arasındaki belirgin farklılık azalmasına rağmen karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi diğer yöntemlere göre aykırı değerden daha az etkilenmiştir. Yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) ve yüksek etki büyüklüğü altında tüm yöntemler benzer sonuçlar vermektedir. Özellikle meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 10'un üzerine çıkması durumunda sonuçlar arasında neredeyse hiç farklılık bulunmamaktadır. Yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) ve yüksek etki büyüklüğü olması durumunda çalışma sayısı az ise pozitif yanlılık, çalışma sayısı fazla ise negatif yanlılık söz konusu olmaktadır.

Tablo 4.8. Kestirilen etki büyüklüğü.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,270	0,133	0,079	0,057	0,028	0,374	0,182	0,091	0,063	0,034
	DB	0,277	0,136	0,080	0,057	0,029	0,381	0,186	0,092	0,064	0,034
	SEM	0,314	0,155	0,089	0,062	0,032	0,403	0,201	0,103	0,069	0,038
	HE	0,280	0,138	0,082	0,058	0,029	0,383	0,187	0,093	0,064	0,034
	HS	0,272	0,133	0,079	0,057	0,028	0,374	0,182	0,091	0,063	0,034
	Karışım	0,122	0,037	0,026	0,021	0,007	0,110	0,057	0,032	0,027	0,016
	ML	0,273	0,133	0,079	0,056	0,028	0,377	0,183	0,092	0,064	0,034
	PM	0,277	0,136	0,080	0,057	0,029	0,381	0,186	0,092	0,064	0,034
	REML	0,273	0,133	0,079	0,056	0,028	0,379	0,184	0,092	0,064	0,034
	SJ	0,277	0,136	0,080	0,057	0,028	0,381	0,186	0,093	0,064	0,034
	t dağılımı	0,247	0,077	0,039	0,028	0,010	0,262	0,089	0,042	0,033	0,019
0,25	DL	0,419	0,346	0,306	0,296	0,272	0,546	0,371	0,313	0,296	0,269
	DB	0,425	0,348	0,307	0,297	0,273	0,552	0,374	0,314	0,297	0,269
	SEM	0,475	0,372	0,317	0,303	0,276	0,578	0,393	0,323	0,306	0,276
	HE	0,430	0,352	0,309	0,298	0,273	0,554	0,376	0,315	0,297	0,269
	HS	0,425	0,347	0,307	0,296	0,272	0,546	0,372	0,313	0,296	0,269
	Karışım	0,324	0,278	0,270	0,270	0,257	0,329	0,267	0,265	0,270	0,256
	ML	0,425	0,347	0,306	0,296	0,272	0,549	0,372	0,313	0,296	0,269
	PM	0,425	0,348	0,307	0,297	0,273	0,552	0,374	0,314	0,297	0,269
	REML	0,422	0,346	0,306	0,296	0,272	0,550	0,372	0,313	0,296	0,269
	SJ	0,425	0,347	0,306	0,295	0,271	0,553	0,375	0,314	0,296	0,269
	t dağılımı	0,415	0,318	0,286	0,279	0,261	0,470	0,303	0,277	0,276	0,258
0,5	DL	0,572	0,554	0,534	0,521	0,513	0,709	0,575	0,525	0,509	0,503
	DB	0,579	0,558	0,535	0,522	0,513	0,715	0,578	0,526	0,510	0,503
	SEM	0,647	0,587	0,546	0,530	0,518	0,750	0,603	0,541	0,522	0,512
	HE	0,588	0,565	0,538	0,524	0,514	0,718	0,580	0,527	0,510	0,503
	HS	0,583	0,558	0,535	0,522	0,513	0,710	0,576	0,526	0,509	0,503
	Karışım	0,531	0,513	0,508	0,505	0,504	0,534	0,493	0,486	0,487	0,494
	ML	0,583	0,557	0,534	0,521	0,513	0,712	0,576	0,526	0,509	0,503
	PM	0,579	0,558	0,535	0,522	0,513	0,715	0,578	0,526	0,510	0,503
	REML	0,575	0,554	0,533	0,521	0,513	0,712	0,576	0,526	0,509	0,503
	SJ	0,577	0,553	0,530	0,518	0,510	0,715	0,578	0,526	0,509	0,502
	t dağılımı	0,582	0,546	0,524	0,514	0,509	0,667	0,532	0,501	0,496	0,497
1	DL	0,786	0,854	0,883	0,892	0,905	0,988	0,972	0,957	0,943	0,936
	DB	0,798	0,860	0,885	0,893	0,905	0,994	0,976	0,958	0,943	0,936
	SEM	0,902	0,894	0,895	0,897	0,907	1,048	1,010	0,975	0,956	0,945
	HE	0,820	0,877	0,890	0,895	0,906	0,999	0,980	0,960	0,945	0,936
	HS	0,806	0,862	0,886	0,893	0,906	0,994	0,975	0,958	0,943	0,936
	Karışım	0,795	0,844	0,875	0,887	0,903	0,909	0,923	0,932	0,928	0,930
	ML	0,804	0,855	0,881	0,890	0,904	0,995	0,975	0,957	0,943	0,936
	PM	0,798	0,860	0,885	0,893	0,905	0,994	0,976	0,958	0,943	0,936
	REML	0,789	0,850	0,879	0,890	0,904	0,991	0,973	0,957	0,943	0,936
	SJ	0,792	0,846	0,872	0,883	0,899	0,993	0,972	0,955	0,941	0,934
	t dağılımı	0,804	0,854	0,880	0,890	0,904	0,988	0,961	0,949	0,938	0,934

Tablo 4.8. (Devam) Kestirilen etki büyüklüğü.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,435	0,200	0,104	0,070	0,035	0,566	0,254	0,131	0,089	0,044
	DB	0,442	0,204	0,105	0,070	0,036	0,572	0,258	0,133	0,089	0,044
	SEM	0,456	0,218	0,119	0,076	0,041	0,583	0,274	0,143	0,095	0,050
	HE	0,443	0,205	0,106	0,071	0,036	0,572	0,259	0,133	0,090	0,045
	HS	0,433	0,200	0,104	0,070	0,036	0,565	0,254	0,131	0,089	0,044
	Karışım	0,123	0,052	0,040	0,033	0,018	0,197	0,071	0,051	0,045	0,026
	ML	0,439	0,202	0,105	0,070	0,036	0,571	0,257	0,132	0,089	0,044
	PM	0,442	0,204	0,105	0,070	0,036	0,572	0,258	0,133	0,089	0,044
	REML	0,441	0,203	0,105	0,070	0,036	0,571	0,257	0,132	0,089	0,044
	SJ	0,442	0,205	0,106	0,070	0,036	0,572	0,258	0,133	0,089	0,044
	t dağılımı	0,263	0,084	0,049	0,037	0,020	0,321	0,092	0,058	0,051	0,027
0,25	DL	0,618	0,395	0,327	0,299	0,269	0,751	0,447	0,347	0,313	0,274
	DB	0,624	0,398	0,328	0,299	0,269	0,757	0,450	0,348	0,313	0,274
	SEM	0,643	0,416	0,342	0,308	0,277	0,775	0,466	0,355	0,323	0,281
	HE	0,625	0,400	0,329	0,300	0,269	0,757	0,451	0,348	0,314	0,274
	HS	0,617	0,395	0,327	0,299	0,269	0,750	0,447	0,347	0,313	0,274
	Karışım	0,351	0,270	0,272	0,271	0,257	0,411	0,286	0,277	0,278	0,261
	ML	0,621	0,397	0,328	0,299	0,269	0,756	0,449	0,348	0,313	0,274
	PM	0,624	0,398	0,328	0,299	0,269	0,757	0,450	0,348	0,313	0,274
	REML	0,622	0,397	0,328	0,299	0,269	0,756	0,449	0,348	0,313	0,274
	SJ	0,624	0,399	0,328	0,299	0,269	0,757	0,450	0,348	0,313	0,274
	t dağılımı	0,489	0,304	0,284	0,276	0,259	0,543	0,316	0,289	0,285	0,262
0,5	DL	0,783	0,594	0,527	0,511	0,500	0,928	0,648	0,554	0,525	0,502
	DB	0,790	0,597	0,528	0,512	0,500	0,934	0,651	0,555	0,526	0,502
	SEM	0,818	0,617	0,542	0,524	0,510	0,950	0,667	0,563	0,536	0,511
	HE	0,791	0,598	0,528	0,512	0,501	0,934	0,652	0,556	0,526	0,502
	HS	0,783	0,594	0,527	0,512	0,500	0,926	0,647	0,554	0,525	0,502
	Karışım	0,545	0,495	0,480	0,488	0,491	0,611	0,506	0,497	0,496	0,493
	ML	0,787	0,595	0,527	0,512	0,500	0,932	0,650	0,555	0,526	0,502
	PM	0,790	0,597	0,528	0,512	0,500	0,934	0,651	0,555	0,526	0,502
	REML	0,788	0,596	0,527	0,512	0,500	0,933	0,650	0,555	0,526	0,502
	SJ	0,790	0,598	0,528	0,512	0,500	0,934	0,651	0,556	0,526	0,502
	t dağılımı	0,692	0,529	0,494	0,495	0,494	0,745	0,540	0,509	0,504	0,494
1	DL	1,094	0,997	0,960	0,930	0,927	1,267	1,051	0,974	0,943	0,925
	DB	1,100	1,000	0,961	0,930	0,927	1,272	1,054	0,975	0,943	0,925
	SEM	1,141	1,025	0,982	0,948	0,938	1,300	1,077	0,992	0,963	0,939
	HE	1,103	1,002	0,962	0,931	0,927	1,274	1,055	0,975	0,943	0,925
	HS	1,096	0,998	0,960	0,930	0,927	1,266	1,051	0,974	0,943	0,925
	Karışım	0,926	0,925	0,930	0,912	0,920	1,006	0,950	0,932	0,921	0,917
	ML	1,098	0,998	0,961	0,930	0,927	1,271	1,053	0,974	0,943	0,925
	PM	1,100	1,000	0,961	0,930	0,927	1,272	1,054	0,975	0,943	0,925
	REML	1,097	0,998	0,960	0,930	0,927	1,271	1,053	0,974	0,943	0,925
	SJ	1,100	0,999	0,960	0,929	0,926	1,273	1,054	0,974	0,943	0,925
	t dağılımı	1,056	0,964	0,945	0,922	0,924	1,148	0,984	0,945	0,930	0,922



Şekil 4.7. Kestirilen etki büyüklüğü.

Tablo 4.9’de benzetim senaryoları altında kestirilen etki büyüklüğüne ait yanlılık değerleri görülmektedir. Şekil 4.8’de benzetim senaryoları altında kestirilen ve Tablo 4.9’de verilen yanlılık değerlerine ait grafik yer almaktadır.

Benzetim çalışmasını bir bütün olarak düşündüğümüzde aykırı değerlerin pozitif yönde olması nedeni ile pozitif yanlılık beklenmektedir. Ancak özellikle etki büyüklüğü yüksek olduğunda ($\mu = 1$) beklenmedik şekilde negatif yanlılık çıkmıştır. Heterojenlik orta düzeyden ($\tau^2 = 0,5$) yüksek düzeye ($\tau^2 = 1$) doğru ilerlediğinde bu negatif yanlılık çalışma sayısı az ise yerini pozitif yanlılığa bırakmaktadır.

Çalışma sayısının artması yanlılığı beklendiği gibi azaltmıştır. Ancak etki büyüklüğü yüksek olduğunda çalışma sayısının artmasının yanlılık üzerinde olumlu bir etkisi olmamış aksine yanlılığın yönünü değiştirmiştir.

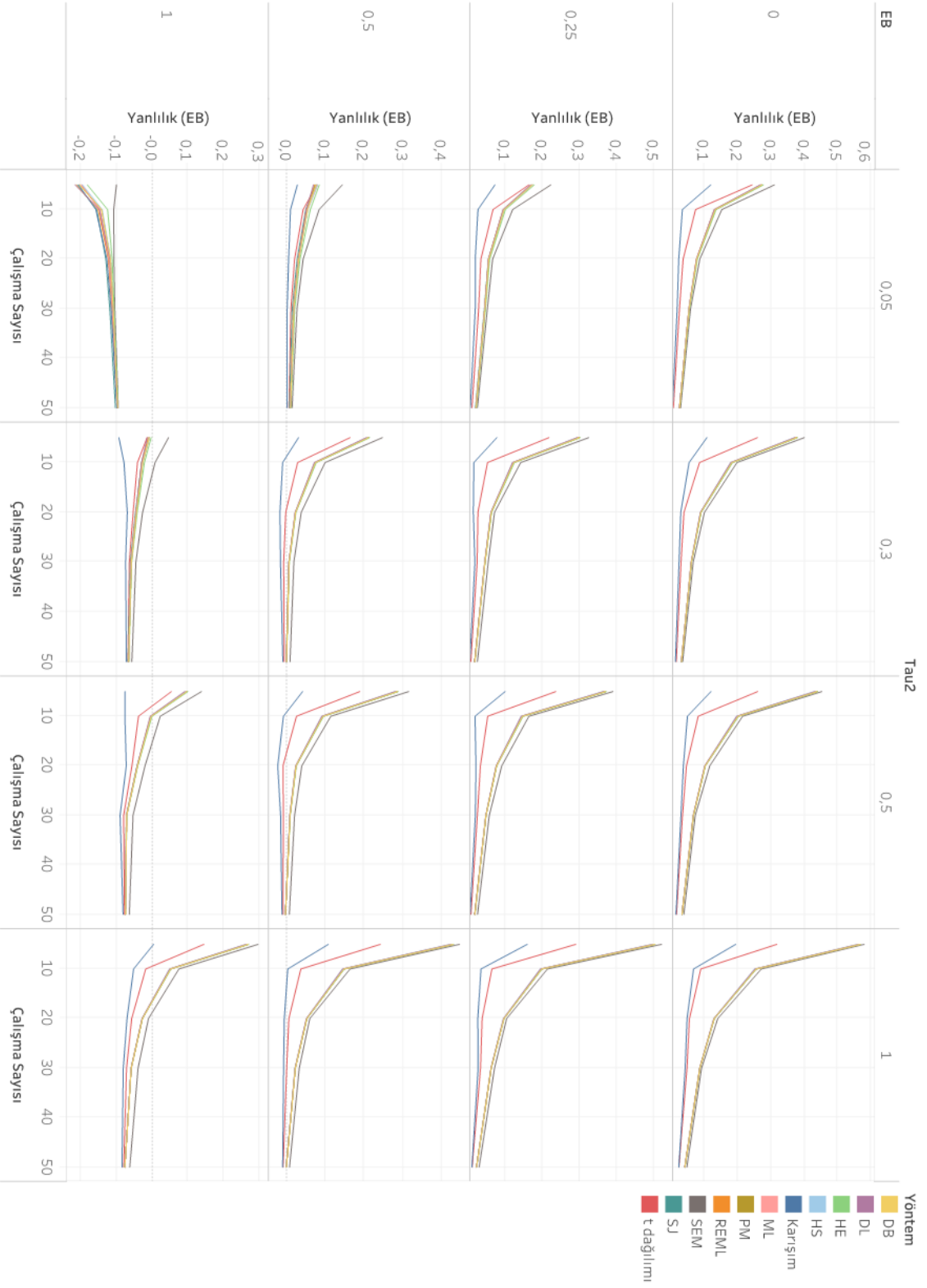
Etki büyüklüğünün genel olarak en düşük kestirildiği karışım yönteminde yanlılık özellikle çalışma sayısı az olduğunda diğer yöntemlere göre oldukça düşük ve pozitif yönde çıkmıştır. Bununla birlikte çalışma sayısı arttıkça, yanlılık hem negatif yönde olacak şekilde yön değiştirmiş hem de diğer yöntemlere göre daha fazla çıkmıştır. Çalışma sayısının artması ile birlikte özellikle 20 ve üzeri çalışma içeren meta analizlerinde yanlılık tüm yöntemlerde birbirine yaklaşmıştır.

Tablo 4.9. Kestirilen etki büyüklüğüne ait yanlılık.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,270	0,133	0,079	0,057	0,028	0,374	0,182	0,091	0,063	0,034
	DB	0,277	0,136	0,080	0,057	0,029	0,381	0,186	0,092	0,064	0,034
	SEM	0,314	0,155	0,089	0,062	0,032	0,403	0,201	0,103	0,069	0,038
	HE	0,280	0,138	0,082	0,058	0,029	0,383	0,187	0,093	0,065	0,035
	HS	0,272	0,133	0,079	0,057	0,028	0,374	0,182	0,091	0,063	0,034
	Karışım	0,122	0,037	0,026	0,021	0,007	0,110	0,057	0,032	0,027	0,016
	ML	0,273	0,133	0,079	0,056	0,028	0,378	0,183	0,092	0,064	0,034
	PM	0,277	0,136	0,080	0,057	0,029	0,381	0,186	0,092	0,064	0,034
	REML	0,273	0,133	0,079	0,056	0,028	0,379	0,184	0,092	0,064	0,034
	SJ	0,277	0,136	0,080	0,057	0,028	0,381	0,186	0,093	0,064	0,034
	t dağılımı	0,247	0,077	0,039	0,028	0,010	0,262	0,089	0,042	0,033	0,019
0,25	DL	0,169	0,096	0,056	0,046	0,022	0,296	0,121	0,063	0,046	0,019
	DB	0,175	0,098	0,057	0,047	0,023	0,302	0,124	0,064	0,047	0,019
	SEM	0,225	0,122	0,067	0,053	0,026	0,328	0,144	0,073	0,056	0,026
	HE	0,180	0,102	0,059	0,048	0,023	0,305	0,126	0,065	0,047	0,019
	HS	0,175	0,098	0,057	0,046	0,022	0,296	0,122	0,063	0,046	0,019
	Karışım	0,074	0,028	0,020	0,020	0,007	0,079	0,017	0,015	0,020	0,006
	ML	0,175	0,098	0,056	0,046	0,022	0,299	0,122	0,063	0,046	0,019
	PM	0,175	0,098	0,057	0,047	0,023	0,302	0,124	0,064	0,047	0,019
	REML	0,172	0,096	0,056	0,046	0,022	0,300	0,122	0,063	0,046	0,019
	SJ	0,175	0,097	0,056	0,045	0,021	0,303	0,125	0,064	0,046	0,019
	t dağılımı	0,166	0,068	0,036	0,030	0,012	0,220	0,053	0,027	0,026	0,008
0,5	DL	0,073	0,054	0,034	0,021	0,013	0,209	0,075	0,025	0,009	0,003
	DB	0,079	0,058	0,035	0,022	0,013	0,215	0,078	0,027	0,010	0,003
	SEM	0,147	0,087	0,046	0,030	0,018	0,250	0,103	0,041	0,022	0,012
	HE	0,088	0,065	0,038	0,024	0,014	0,218	0,080	0,027	0,010	0,003
	HS	0,083	0,058	0,035	0,022	0,013	0,210	0,076	0,026	0,009	0,003
	Karışım	0,031	0,013	0,008	0,005	0,004	0,034	-0,007	-0,014	-0,013	-0,006
	ML	0,083	0,057	0,034	0,021	0,013	0,212	0,076	0,026	0,010	0,003
	PM	0,079	0,058	0,035	0,022	0,013	0,215	0,078	0,027	0,010	0,003
	REML	0,075	0,054	0,033	0,021	0,013	0,212	0,076	0,026	0,009	0,003
	SJ	0,077	0,053	0,030	0,018	0,010	0,215	0,078	0,026	0,009	0,002
	t dağılımı	0,082	0,046	0,024	0,014	0,009	0,167	0,032	0,001	-0,004	-0,003
1	DL	-0,214	-0,146	-0,117	-0,108	-0,095	-0,012	-0,028	-0,043	-0,057	-0,064
	DB	-0,202	-0,140	-0,115	-0,107	-0,095	-0,006	-0,025	-0,042	-0,057	-0,064
	SEM	-0,098	-0,106	-0,105	-0,103	-0,093	0,048	0,010	-0,025	-0,044	-0,055
	HE	-0,180	-0,123	-0,110	-0,105	-0,094	-0,001	-0,020	-0,040	-0,055	-0,064
	HS	-0,194	-0,138	-0,114	-0,107	-0,095	-0,006	-0,025	-0,042	-0,057	-0,064
	Karışım	-0,205	-0,156	-0,125	-0,113	-0,097	-0,092	-0,077	-0,068	-0,073	-0,070
	ML	-0,196	-0,145	-0,119	-0,110	-0,096	-0,005	-0,025	-0,043	-0,057	-0,064
	PM	-0,202	-0,140	-0,115	-0,107	-0,095	-0,006	-0,025	-0,042	-0,057	-0,064
	REML	-0,211	-0,150	-0,121	-0,110	-0,096	-0,009	-0,027	-0,043	-0,057	-0,064
	SJ	-0,208	-0,154	-0,128	-0,117	-0,101	-0,007	-0,028	-0,045	-0,059	-0,066
	t dağılımı	-0,196	-0,146	-0,120	-0,110	-0,096	-0,012	-0,039	-0,051	-0,062	-0,066

Tablo 4.9. (Devam) Kestirilen etki büyüklüğüne ait yanlılık.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,435	0,200	0,104	0,070	0,036	0,566	0,254	0,131	0,089	0,044
	DB	0,442	0,204	0,105	0,070	0,036	0,572	0,258	0,133	0,089	0,044
	SEM	0,456	0,218	0,119	0,076	0,041	0,583	0,274	0,143	0,095	0,050
	HE	0,443	0,205	0,106	0,071	0,036	0,572	0,259	0,133	0,090	0,045
	HS	0,433	0,200	0,104	0,070	0,036	0,565	0,254	0,131	0,089	0,044
	Karışım	0,123	0,052	0,040	0,033	0,018	0,197	0,071	0,051	0,045	0,026
	ML	0,439	0,202	0,105	0,070	0,036	0,571	0,257	0,132	0,089	0,044
	PM	0,442	0,204	0,105	0,070	0,036	0,572	0,258	0,133	0,089	0,044
	REML	0,441	0,203	0,105	0,070	0,036	0,571	0,257	0,132	0,089	0,044
	SJ	0,442	0,205	0,106	0,070	0,036	0,572	0,258	0,133	0,089	0,044
	t dağılımı	0,263	0,084	0,049	0,037	0,020	0,321	0,092	0,059	0,051	0,027
0,25	DL	0,368	0,145	0,077	0,049	0,019	0,501	0,197	0,097	0,063	0,024
	DB	0,374	0,148	0,078	0,049	0,019	0,507	0,200	0,098	0,064	0,024
	SEM	0,394	0,166	0,092	0,058	0,027	0,525	0,216	0,105	0,073	0,031
	HE	0,375	0,150	0,079	0,050	0,019	0,508	0,201	0,098	0,064	0,024
	HS	0,367	0,145	0,077	0,049	0,019	0,500	0,197	0,097	0,063	0,024
	Karışım	0,101	0,020	0,022	0,021	0,007	0,161	0,036	0,027	0,028	0,011
	ML	0,371	0,147	0,078	0,049	0,019	0,506	0,199	0,098	0,063	0,024
	PM	0,374	0,148	0,078	0,049	0,019	0,507	0,200	0,098	0,064	0,024
	REML	0,372	0,147	0,078	0,049	0,019	0,506	0,200	0,098	0,063	0,024
	SJ	0,374	0,149	0,078	0,049	0,019	0,507	0,200	0,098	0,064	0,024
	t dağılımı	0,239	0,054	0,034	0,026	0,009	0,293	0,066	0,039	0,035	0,012
0,5	DL	0,283	0,094	0,027	0,011	0,000	0,428	0,148	0,054	0,025	0,002
	DB	0,290	0,097	0,028	0,012	0,000	0,434	0,151	0,056	0,026	0,002
	SEM	0,318	0,117	0,042	0,024	0,010	0,450	0,167	0,063	0,036	0,011
	HE	0,291	0,098	0,028	0,012	0,001	0,435	0,152	0,056	0,026	0,003
	HS	0,284	0,094	0,027	0,012	0,000	0,426	0,148	0,054	0,025	0,002
	Karışım	0,045	-0,005	-0,020	-0,012	-0,009	0,111	0,006	-0,003	-0,004	-0,007
	ML	0,287	0,095	0,027	0,012	0,000	0,432	0,150	0,055	0,026	0,002
	PM	0,290	0,097	0,028	0,012	0,000	0,434	0,151	0,056	0,026	0,002
	REML	0,288	0,096	0,027	0,012	0,000	0,433	0,150	0,055	0,026	0,002
	SJ	0,290	0,098	0,028	0,012	0,000	0,434	0,151	0,056	0,026	0,002
	t dağılımı	0,192	0,029	-0,006	-0,005	-0,006	0,245	0,040	0,009	0,004	-0,006
1	DL	0,094	-0,003	-0,040	-0,070	-0,073	0,267	0,051	-0,026	-0,057	-0,075
	DB	0,100	0,000	-0,039	-0,070	-0,073	0,273	0,054	-0,026	-0,057	-0,075
	SEM	0,141	0,025	-0,018	-0,052	-0,062	0,300	0,077	-0,008	-0,037	-0,061
	HE	0,103	0,002	-0,038	-0,069	-0,073	0,274	0,055	-0,025	-0,057	-0,075
	HS	0,096	-0,002	-0,040	-0,070	-0,073	0,266	0,051	-0,026	-0,057	-0,075
	Karışım	-0,074	-0,075	-0,070	-0,088	-0,080	0,006	-0,050	-0,068	-0,079	-0,083
	ML	0,098	-0,002	-0,039	-0,070	-0,073	0,271	0,053	-0,026	-0,057	-0,075
	PM	0,100	0,000	-0,039	-0,070	-0,073	0,273	0,054	-0,026	-0,057	-0,075
	REML	0,097	-0,002	-0,040	-0,070	-0,073	0,271	0,053	-0,026	-0,057	-0,075
	SJ	0,100	-0,001	-0,040	-0,071	-0,074	0,273	0,054	-0,026	-0,057	-0,075
	t dağılımı	0,056	-0,036	-0,055	-0,078	-0,076	0,148	-0,016	-0,055	-0,070	-0,078



Şekil 4.8. Keşirilen etki büyüklüğüne ait yanlılık.

Tablo 4.10’da kestirilen etki büyüklüğüne ilişkin hata kareler ortalaması görülmektedir. Etkinliğin bir göstergesi olan hata kareler ortalaması işareten bağımsız yanlılık gibi de düşünülebilir. En düşük hata kareler ortalamasına sahip yöntem en yansız yöntemdir şeklinde yorumlanır. Şekil 4.9’da etki büyüklüğüne ait hata kareler ortalamasının değişimi görülmektedir.

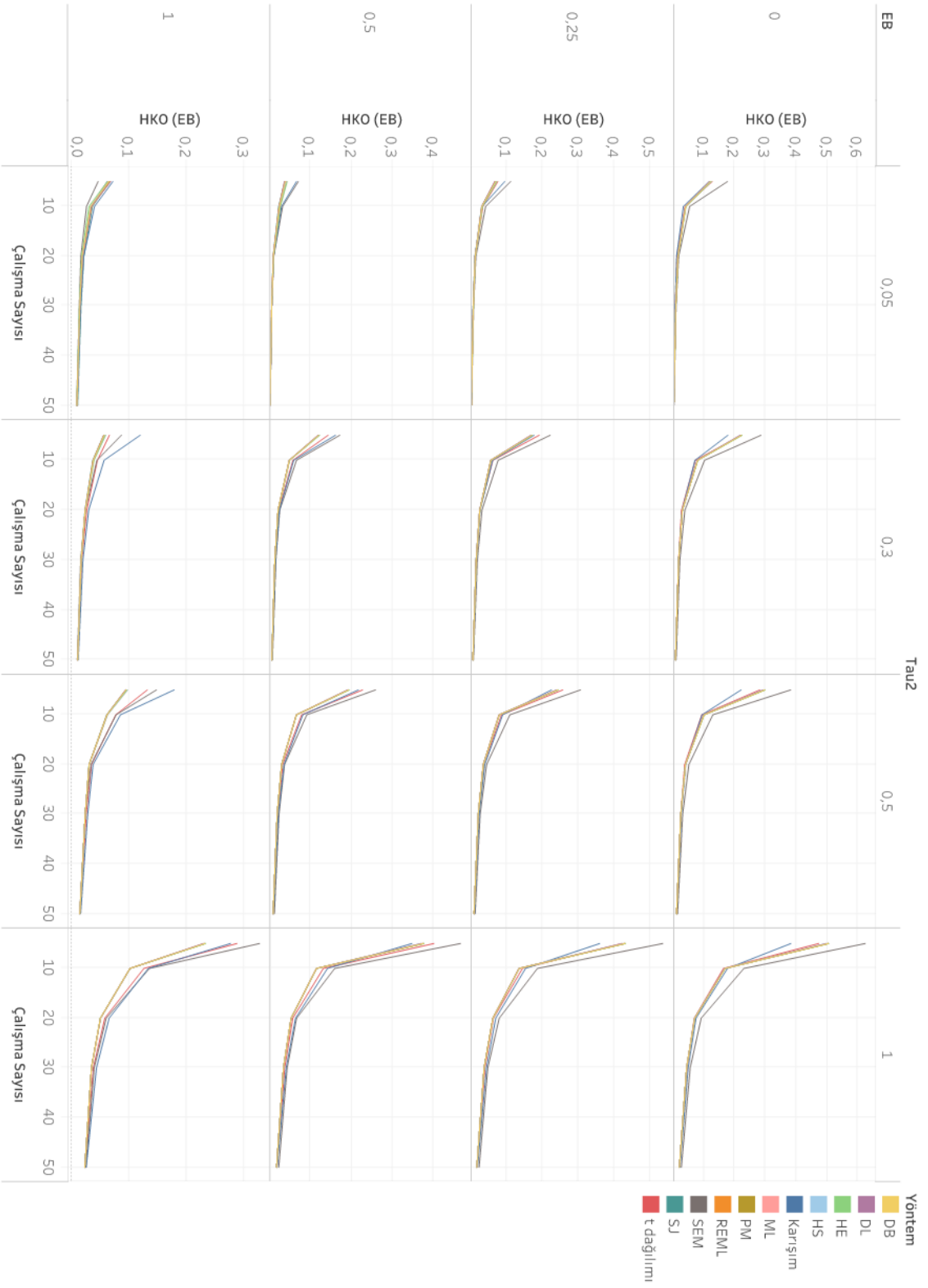
Yöntemlerin başarımlarını hata kareler ortalaması açısından değerlendirecek olursak; düşük heterojenlik altında ($\tau^2 = 0,05$) çalışma sayısı az ise sabit etkiler modelinin düşük etki büyüklüğüne sahip senaryolar altında diğer yöntemlere göre kötü, ancak yüksek etki büyüklüğü altında sabit etkiler modelinin diğer yöntemlerden daha düşük hata kareler ortalamasına sahip sonuçlar verdiği görülmektedir. Çalışma sayısı arttıkça sonuçlar arasındaki farklılık ortadan kaybolmakta ve tüm sonuçlar hemen hemen benzer hata kareler ortalamasına sahip olmaktadır. Heterojenlik arttıkça sabit etkiler modelinin hata kareler ortalaması artmakta ve özellikle yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) söz konusu olduğunda hata kareler ortalaması en yüksek olan yöntem olmaktadır. Yüksek heterojenlik altında çalışma sayısı da fazla ise karışım yöntemi de hata kareler ortalaması açısından kötü sonuçlar doğurmaktadır.

Tablo 4.10. Kestirilen etki büyüklüğüne ait hata kareler ortalaması.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,121	0,044	0,019	0,013	0,006	0,221	0,082	0,034	0,022	0,012
	DB	0,125	0,045	0,020	0,013	0,006	0,226	0,083	0,034	0,022	0,012
	SEM	0,180	0,058	0,022	0,014	0,007	0,289	0,106	0,042	0,026	0,014
	HE	0,128	0,046	0,020	0,013	0,006	0,227	0,084	0,034	0,022	0,012
	HS	0,125	0,045	0,019	0,013	0,006	0,222	0,083	0,034	0,022	0,012
	Karışım	0,121	0,037	0,015	0,011	0,006	0,182	0,075	0,033	0,022	0,012
	ML	0,126	0,045	0,019	0,013	0,006	0,224	0,083	0,034	0,022	0,012
	PM	0,125	0,045	0,020	0,013	0,006	0,226	0,083	0,034	0,022	0,012
	REML	0,123	0,044	0,019	0,013	0,006	0,224	0,083	0,034	0,022	0,012
	SJ	0,124	0,045	0,019	0,013	0,006	0,226	0,083	0,034	0,022	0,012
	t dağılımı	0,131	0,043	0,016	0,011	0,006	0,226	0,076	0,031	0,021	0,012
0,25	DL	0,071	0,035	0,017	0,011	0,006	0,171	0,060	0,029	0,019	0,010
	DB	0,073	0,035	0,017	0,011	0,006	0,175	0,060	0,029	0,019	0,010
	SEM	0,116	0,046	0,019	0,013	0,006	0,226	0,081	0,035	0,023	0,012
	HE	0,077	0,037	0,017	0,012	0,006	0,176	0,061	0,029	0,019	0,010
	HS	0,075	0,036	0,017	0,011	0,006	0,173	0,060	0,029	0,019	0,010
	Karışım	0,099	0,037	0,016	0,011	0,005	0,181	0,065	0,031	0,020	0,011
	ML	0,075	0,036	0,017	0,011	0,006	0,174	0,060	0,029	0,019	0,010
	PM	0,073	0,035	0,017	0,011	0,006	0,175	0,060	0,029	0,019	0,010
	REML	0,072	0,035	0,017	0,011	0,006	0,173	0,060	0,029	0,019	0,010
	SJ	0,072	0,035	0,016	0,011	0,006	0,175	0,060	0,029	0,019	0,010
	t dağılımı	0,080	0,038	0,016	0,011	0,006	0,195	0,066	0,029	0,019	0,010
0,5	DL	0,040	0,027	0,013	0,009	0,005	0,121	0,052	0,025	0,017	0,009
	DB	0,042	0,028	0,013	0,009	0,005	0,124	0,052	0,025	0,017	0,009
	SEM	0,074	0,036	0,014	0,010	0,005	0,174	0,070	0,029	0,019	0,011
	HE	0,047	0,030	0,014	0,009	0,005	0,126	0,053	0,025	0,017	0,009
	HS	0,044	0,028	0,013	0,009	0,005	0,124	0,052	0,025	0,017	0,009
	Karışım	0,069	0,033	0,014	0,009	0,005	0,164	0,062	0,028	0,019	0,010
	ML	0,043	0,028	0,013	0,009	0,005	0,125	0,053	0,025	0,017	0,009
	PM	0,042	0,028	0,013	0,009	0,005	0,124	0,052	0,025	0,017	0,009
	REML	0,041	0,027	0,013	0,009	0,005	0,122	0,052	0,025	0,017	0,009
	SJ	0,041	0,026	0,013	0,009	0,005	0,123	0,052	0,025	0,017	0,009
	t dağılımı	0,044	0,030	0,014	0,009	0,005	0,146	0,061	0,026	0,018	0,010
1	DL	0,071	0,037	0,021	0,017	0,012	0,058	0,040	0,026	0,019	0,013
	DB	0,067	0,036	0,021	0,017	0,012	0,059	0,040	0,026	0,019	0,013
	SEM	0,049	0,028	0,019	0,016	0,012	0,089	0,046	0,026	0,018	0,013
	HE	0,065	0,033	0,020	0,016	0,012	0,061	0,042	0,027	0,019	0,013
	HS	0,064	0,035	0,021	0,017	0,012	0,061	0,041	0,026	0,019	0,013
	Karışım	0,074	0,042	0,024	0,018	0,012	0,121	0,059	0,032	0,022	0,014
	ML	0,064	0,036	0,022	0,017	0,012	0,061	0,041	0,026	0,019	0,013
	PM	0,067	0,036	0,021	0,017	0,012	0,059	0,040	0,026	0,019	0,013
	REML	0,069	0,037	0,022	0,017	0,012	0,058	0,040	0,026	0,019	0,013
	SJ	0,069	0,039	0,024	0,019	0,013	0,058	0,039	0,026	0,019	0,013
	t dağılımı	0,065	0,037	0,022	0,017	0,012	0,068	0,047	0,029	0,020	0,014

Tablo 4.10. (Devam) Kestirilen etki büyüklüğüne ait hata kareler ortalaması.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,296	0,103	0,044	0,029	0,015	0,502	0,171	0,074	0,048	0,024
	DB	0,301	0,104	0,044	0,029	0,015	0,508	0,173	0,074	0,048	0,024
	SEM	0,386	0,133	0,055	0,035	0,019	0,628	0,234	0,095	0,059	0,031
	HE	0,303	0,105	0,044	0,029	0,015	0,509	0,173	0,074	0,048	0,024
	HS	0,295	0,103	0,044	0,029	0,015	0,501	0,171	0,074	0,048	0,024
	Karışım	0,225	0,098	0,045	0,030	0,016	0,386	0,181	0,078	0,052	0,026
	ML	0,299	0,103	0,044	0,029	0,015	0,507	0,172	0,074	0,048	0,024
	PM	0,301	0,104	0,044	0,029	0,015	0,508	0,173	0,074	0,048	0,024
	REML	0,300	0,103	0,044	0,029	0,015	0,507	0,172	0,074	0,048	0,024
	SJ	0,302	0,104	0,044	0,029	0,015	0,508	0,173	0,074	0,048	0,024
	t dağılımı	0,285	0,097	0,041	0,029	0,015	0,477	0,167	0,073	0,049	0,025
0,25	DL	0,243	0,083	0,039	0,025	0,013	0,429	0,138	0,066	0,041	0,021
	DB	0,247	0,083	0,039	0,025	0,013	0,434	0,139	0,066	0,041	0,021
	SEM	0,310	0,113	0,049	0,030	0,016	0,540	0,190	0,084	0,052	0,027
	HE	0,248	0,084	0,039	0,025	0,013	0,435	0,139	0,066	0,041	0,021
	HS	0,243	0,083	0,039	0,025	0,013	0,428	0,138	0,066	0,042	0,021
	Karışım	0,230	0,093	0,044	0,028	0,014	0,364	0,157	0,074	0,048	0,023
	ML	0,245	0,083	0,039	0,025	0,013	0,433	0,139	0,066	0,041	0,021
	PM	0,247	0,083	0,039	0,025	0,013	0,434	0,139	0,066	0,041	0,021
	REML	0,246	0,083	0,039	0,025	0,013	0,433	0,139	0,066	0,041	0,021
	SJ	0,247	0,083	0,039	0,025	0,013	0,435	0,139	0,066	0,041	0,021
	t dağılımı	0,261	0,090	0,040	0,026	0,014	0,424	0,148	0,068	0,044	0,022
0,5	DL	0,193	0,069	0,033	0,022	0,013	0,373	0,118	0,056	0,038	0,021
	DB	0,196	0,069	0,033	0,022	0,013	0,378	0,118	0,056	0,038	0,021
	SEM	0,261	0,094	0,040	0,027	0,016	0,467	0,162	0,070	0,047	0,026
	HE	0,198	0,070	0,033	0,022	0,013	0,379	0,118	0,056	0,038	0,021
	HS	0,195	0,069	0,033	0,022	0,013	0,372	0,118	0,056	0,038	0,021
	Karışım	0,220	0,085	0,039	0,025	0,014	0,350	0,145	0,067	0,044	0,022
	ML	0,196	0,069	0,033	0,022	0,013	0,376	0,118	0,056	0,038	0,021
	PM	0,196	0,069	0,033	0,022	0,013	0,378	0,118	0,056	0,038	0,021
	REML	0,195	0,069	0,033	0,022	0,013	0,376	0,118	0,056	0,038	0,021
	SJ	0,196	0,069	0,033	0,022	0,013	0,378	0,118	0,056	0,038	0,021
	t dağılımı	0,230	0,082	0,036	0,024	0,013	0,403	0,134	0,060	0,041	0,022
1	DL	0,096	0,064	0,033	0,026	0,017	0,231	0,104	0,053	0,037	0,026
	DB	0,097	0,064	0,033	0,026	0,017	0,233	0,104	0,053	0,037	0,026
	SEM	0,150	0,080	0,036	0,026	0,017	0,328	0,137	0,063	0,042	0,027
	HE	0,099	0,065	0,033	0,026	0,017	0,235	0,104	0,053	0,037	0,026
	HS	0,100	0,065	0,033	0,026	0,017	0,232	0,104	0,053	0,037	0,026
	Karışım	0,180	0,087	0,040	0,031	0,018	0,278	0,135	0,068	0,046	0,028
	ML	0,100	0,065	0,033	0,026	0,017	0,233	0,104	0,053	0,037	0,026
	PM	0,097	0,064	0,033	0,026	0,017	0,233	0,104	0,053	0,037	0,026
	REML	0,096	0,064	0,033	0,026	0,017	0,232	0,104	0,053	0,037	0,026
	SJ	0,097	0,063	0,033	0,026	0,017	0,234	0,104	0,053	0,037	0,026
	t dağılımı	0,134	0,079	0,037	0,028	0,018	0,289	0,128	0,060	0,040	0,027



Şekil 4.9. Kestirilen etki büyüklüğüne ait hata kareler ortalaması.

Tablo 4.11’de kestirilen τ^2 değerlerine ait değerler ve Şekil 4.10’da de bu değerlerin değişimi görülmektedir. Sabit etkiler modeli, karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi τ^2 değerlerini içermediği için bu yöntemler τ^2 değerleri açısından karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Aykırı değer sonuçların heterojenliği üzerinde doğrudan etkili olması ve sonuçları olduğundan daha heterojen gösterme eğiliminde olması nedeni ile τ^2 kestiriminde senaryoda verilen başlangıç değeri yerine biraz daha yüksek değerlerin kestirilmesi beklenmektedir.

Düşük heterojenlik ($\tau^2 = 0,05$) altında çalışma sayısı az ise ML ve HS yöntemleri diğer yöntemlere göre τ^2 istatistiğini gerçeğe daha yakın. Özellikle etki büyüklüğü arttıkça HE yöntemi ML ve HS yöntemine göre τ^2 değerlerini gerçeğe daha yakın kestirmiştir. Aynı koşullar altında çalışma sayısının artması ile SJ yöntemi dışındaki yöntemlerin kestirim değerleri gerçek heterojenliğe daha çok yaklaşma eğilimindedir. Düşük etki büyüklüğü için HE yöntemi; yüksek etki büyüklüğü için HE ile birlikte DB, HS ve PM yöntemi de heterojenliği oldukça iyi kestirmiştir.

Orta düzeyde heterojenlik ($\tau^2 = 0,3, 0,5$) söz konusu olduğunda çalışma sayısı az iken ML ve HS yöntemleri diğer yöntemlere göre τ^2 istatistiğini gerçeğe daha yakın kestirmiştir. Çalışma sayısı arttığında da ML ve HS düşük etki büyüklüğü için bu özelliğini korumuştur. Ancak çalışma sayısı arttığında τ^2 istatistiğini gerçek değerden daha düşük kestirmiştir, yani negatif yanlı kestirimler elde edilmiştir. Çalışma sayısı fazlayken etki büyüklüğü arttığında tüm yöntemler τ^2 istatistiğini negatif yanlı olarak kestirmiştir. Etki büyüklüğü arttığında da DL ve SJ yöntemlerinin τ^2 kestirim değeri diğer yöntemlere göre daha yüksek başarıma sahiptir.

Yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) altında özellikle çalışma sayısı az ise τ^2 kestirim değeri oldukça yüksek çıkmıştır. Etki büyüklüğü arttıkça τ^2 kestirim değerindeki sapmalar azalmıştır. Yüksek heterojenlik altında ML ve HS yöntemleri diğer yöntemlere göre τ^2 istatistiğini daha düşük kestirmiştir.

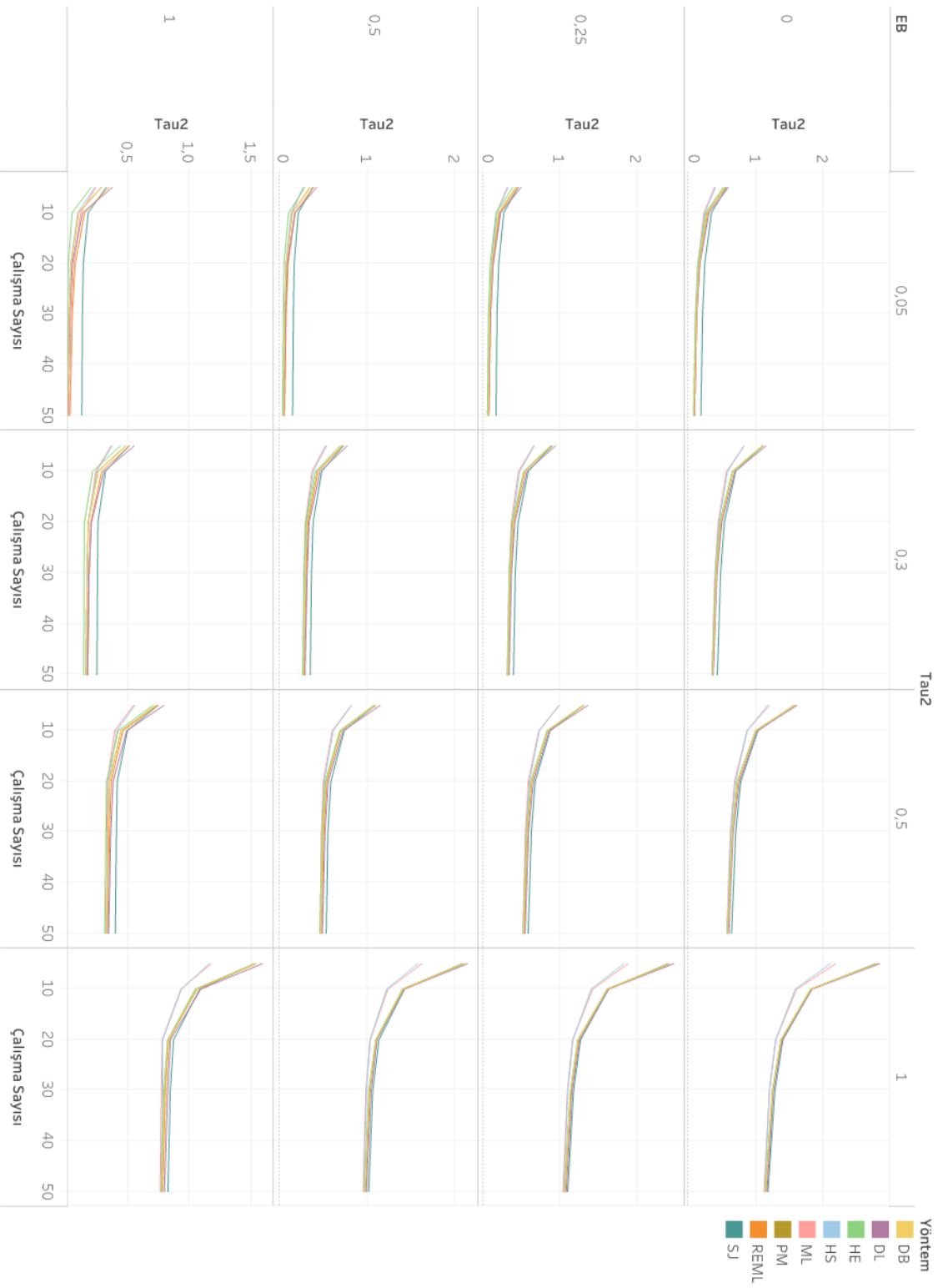
Düşük heterojenlik altında çalışma sayısı az olduğu durumda HE yönteminin τ^2 kestirim değerleri düşük çıkmış olmasına rağmen yüksek heterojenlik altında HE yöntemi de diğer yöntemlerle benzer τ^2 kestirim değerlerine sahiptir.

Tablo 4.11. Kestirilen çalışmalar arası varyans.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,608	0,321	0,187	0,141	0,108	1,162	0,703	0,511	0,440	0,383
	DB	0,555	0,295	0,175	0,135	0,103	1,115	0,674	0,492	0,428	0,375
	SEM	0,530	0,275	0,158	0,123	0,093	1,106	0,665	0,481	0,421	0,368
	HE	0,416	0,260	0,166	0,129	0,101	0,838	0,595	0,469	0,414	0,370
	HS	0,403	0,248	0,162	0,127	0,103	0,838	0,580	0,458	0,409	0,366
	Karışım	0,555	0,295	0,175	0,135	0,103	1,115	0,674	0,492	0,428	0,375
	ML	0,568	0,302	0,182	0,139	0,109	1,116	0,673	0,495	0,431	0,378
	PM	0,581	0,359	0,259	0,227	0,202	1,118	0,715	0,550	0,493	0,445
	REML	0,510	0,246	0,148	0,113	0,090	0,955	0,585	0,431	0,385	0,354
	SJ	0,443	0,219	0,134	0,105	0,085	0,904	0,556	0,410	0,369	0,340
	t dağılımı	0,402	0,187	0,111	0,087	0,073	0,890	0,544	0,396	0,357	0,329
0,25	DL	0,342	0,195	0,129	0,102	0,084	0,680	0,491	0,393	0,362	0,341
	DB	0,332	0,191	0,130	0,106	0,088	0,672	0,477	0,383	0,356	0,336
	SEM	0,443	0,219	0,134	0,105	0,085	0,904	0,556	0,410	0,369	0,340
	HE	0,470	0,236	0,147	0,116	0,094	0,907	0,558	0,416	0,376	0,347
	HS	0,472	0,286	0,220	0,198	0,185	0,914	0,603	0,472	0,436	0,411
	Karışım	0,435	0,189	0,103	0,081	0,064	0,784	0,476	0,349	0,328	0,302
	ML	0,359	0,159	0,091	0,074	0,059	0,724	0,442	0,327	0,308	0,288
	PM	0,300	0,116	0,065	0,056	0,046	0,702	0,422	0,309	0,290	0,276
	REML	0,284	0,145	0,087	0,072	0,058	0,549	0,396	0,317	0,307	0,290
	SJ	0,282	0,151	0,096	0,080	0,066	0,536	0,382	0,309	0,302	0,286
	t dağılımı	0,359	0,159	0,091	0,074	0,059	0,724	0,442	0,327	0,308	0,288
0,5	DL	0,401	0,189	0,110	0,089	0,071	0,734	0,451	0,337	0,320	0,297
	DB	0,391	0,228	0,181	0,170	0,162	0,741	0,494	0,395	0,378	0,364
	SEM	0,376	0,133	0,049	0,030	0,016	0,553	0,307	0,204	0,186	0,174
	HE	0,285	0,100	0,040	0,025	0,014	0,484	0,259	0,179	0,169	0,161
	HS	0,202	0,047	0,017	0,013	0,007	0,442	0,215	0,148	0,146	0,143
	Karışım	0,233	0,093	0,037	0,023	0,013	0,374	0,247	0,181	0,171	0,166
	ML	0,241	0,117	0,061	0,042	0,028	0,365	0,240	0,181	0,173	0,167
	PM	0,285	0,100	0,040	0,025	0,014	0,484	0,259	0,179	0,169	0,161
	REML	0,346	0,149	0,073	0,049	0,031	0,512	0,289	0,201	0,186	0,175
	SJ	0,325	0,180	0,139	0,132	0,126	0,511	0,320	0,258	0,254	0,250
	t dağılımı	0,608	0,321	0,187	0,141	0,108	1,162	0,703	0,511	0,440	0,383
1	DL	0,555	0,295	0,175	0,135	0,103	1,115	0,674	0,492	0,428	0,375
	DB	0,530	0,275	0,158	0,123	0,093	1,106	0,665	0,481	0,421	0,368
	SEM	0,416	0,260	0,166	0,129	0,101	0,838	0,595	0,469	0,414	0,370
	HE	0,403	0,248	0,162	0,127	0,103	0,838	0,580	0,458	0,409	0,366
	HS	0,555	0,295	0,175	0,135	0,103	1,115	0,674	0,492	0,428	0,375
	Karışım	0,568	0,302	0,182	0,139	0,109	1,116	0,673	0,495	0,431	0,378
	ML	0,581	0,359	0,259	0,227	0,202	1,118	0,715	0,550	0,493	0,445
	PM	0,510	0,246	0,148	0,113	0,090	0,955	0,585	0,431	0,385	0,354
	REML	0,443	0,219	0,134	0,105	0,085	0,904	0,556	0,410	0,369	0,340
	SJ	0,402	0,187	0,111	0,087	0,073	0,890	0,544	0,396	0,357	0,329
	t dağılımı	0,342	0,195	0,129	0,102	0,084	0,680	0,491	0,393	0,362	0,341

Tablo 4.11. (Devam) Kestirilen çalışmalar arası varyans.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	1,619	1,034	0,771	0,678	0,612	2,837	1,842	1,402	1,272	1,177
	DB	1,587	1,015	0,744	0,666	0,597	2,803	1,824	1,385	1,262	1,155
	SEM	1,583	1,013	0,736	0,660	0,591	2,800	1,822	1,381	1,258	1,150
	HE	1,184	0,885	0,712	0,642	0,593	2,108	1,593	1,304	1,212	1,143
	HS	1,212	0,881	0,698	0,637	0,585	2,188	1,613	1,305	1,212	1,131
	Karışım	1,587	1,015	0,744	0,666	0,597	2,803	1,824	1,385	1,262	1,155
	ML	1,584	1,009	0,748	0,668	0,602	2,802	1,822	1,387	1,263	1,159
	PM	1,578	1,044	0,790	0,717	0,653	2,774	1,834	1,412	1,294	1,192
	REML	1,377	0,876	0,670	0,606	0,562	2,487	1,643	1,271	1,172	1,098
	SJ	1,324	0,854	0,644	0,589	0,545	2,437	1,631	1,251	1,156	1,076
	t dağılımı	1,316	0,848	0,634	0,581	0,537	2,433	1,629	1,245	1,151	1,071
0,25	DL	1,000	0,747	0,617	0,574	0,544	1,841	1,418	1,181	1,116	1,066
	DB	1,006	0,740	0,604	0,566	0,535	1,895	1,439	1,178	1,111	1,053
	SEM	1,324	0,854	0,644	0,589	0,545	2,437	1,631	1,251	1,156	1,076
	HE	1,325	0,851	0,649	0,594	0,550	2,436	1,628	1,254	1,158	1,080
	HS	1,321	0,887	0,693	0,643	0,603	2,413	1,644	1,280	1,190	1,114
	Karışım	1,159	0,737	0,566	0,531	0,501	2,155	1,432	1,124	1,056	1,003
	ML	1,100	0,710	0,545	0,507	0,484	2,111	1,419	1,113	1,037	0,987
	PM	1,087	0,700	0,533	0,494	0,475	2,107	1,417	1,108	1,031	0,982
	REML	0,834	0,625	0,520	0,501	0,484	1,588	1,234	1,043	1,004	0,973
	SJ	0,831	0,615	0,511	0,491	0,476	1,633	1,247	1,046	0,997	0,965
	t dağılımı	1,100	0,710	0,545	0,507	0,484	2,111	1,419	1,113	1,037	0,987
0,5	DL	1,105	0,712	0,550	0,516	0,491	2,110	1,415	1,115	1,040	0,990
	DB	1,104	0,749	0,599	0,564	0,545	2,092	1,437	1,146	1,074	1,028
	SEM	0,796	0,493	0,382	0,363	0,346	1,597	1,096	0,849	0,827	0,800
	HE	0,731	0,448	0,351	0,340	0,327	1,541	1,062	0,833	0,804	0,781
	HS	0,706	0,423	0,330	0,324	0,314	1,531	1,052	0,826	0,795	0,776
	Karışım	0,559	0,410	0,347	0,340	0,334	1,164	0,939	0,785	0,785	0,776
	ML	0,547	0,393	0,337	0,333	0,327	1,181	0,934	0,782	0,775	0,766
	PM	0,731	0,448	0,351	0,340	0,327	1,541	1,062	0,833	0,804	0,781
	REML	0,746	0,462	0,366	0,352	0,338	1,544	1,066	0,837	0,810	0,786
	SJ	0,748	0,498	0,416	0,409	0,400	1,533	1,088	0,875	0,848	0,829
	t dağılımı	1,619	1,034	0,771	0,678	0,612	2,837	1,842	1,402	1,272	1,177
1	DL	1,587	1,015	0,744	0,666	0,597	2,803	1,824	1,385	1,262	1,155
	DB	1,583	1,013	0,736	0,660	0,591	2,800	1,822	1,381	1,258	1,150
	SEM	1,184	0,885	0,712	0,642	0,593	2,108	1,593	1,304	1,212	1,143
	HE	1,212	0,881	0,698	0,637	0,585	2,188	1,613	1,305	1,212	1,131
	HS	1,587	1,015	0,744	0,666	0,597	2,803	1,824	1,385	1,262	1,155
	Karışım	1,584	1,009	0,748	0,668	0,602	2,802	1,822	1,387	1,263	1,159
	ML	1,578	1,044	0,790	0,717	0,653	2,774	1,834	1,412	1,294	1,192
	PM	1,377	0,876	0,670	0,606	0,562	2,487	1,643	1,271	1,172	1,098
	REML	1,324	0,854	0,644	0,589	0,545	2,437	1,631	1,251	1,156	1,076
	SJ	1,316	0,848	0,634	0,581	0,537	2,433	1,629	1,245	1,151	1,071
	t dağılımı	1,000	0,747	0,617	0,574	0,544	1,841	1,418	1,181	1,116	1,066



Şekil 4.10. Kestirilen çalışmalar arası varyans.

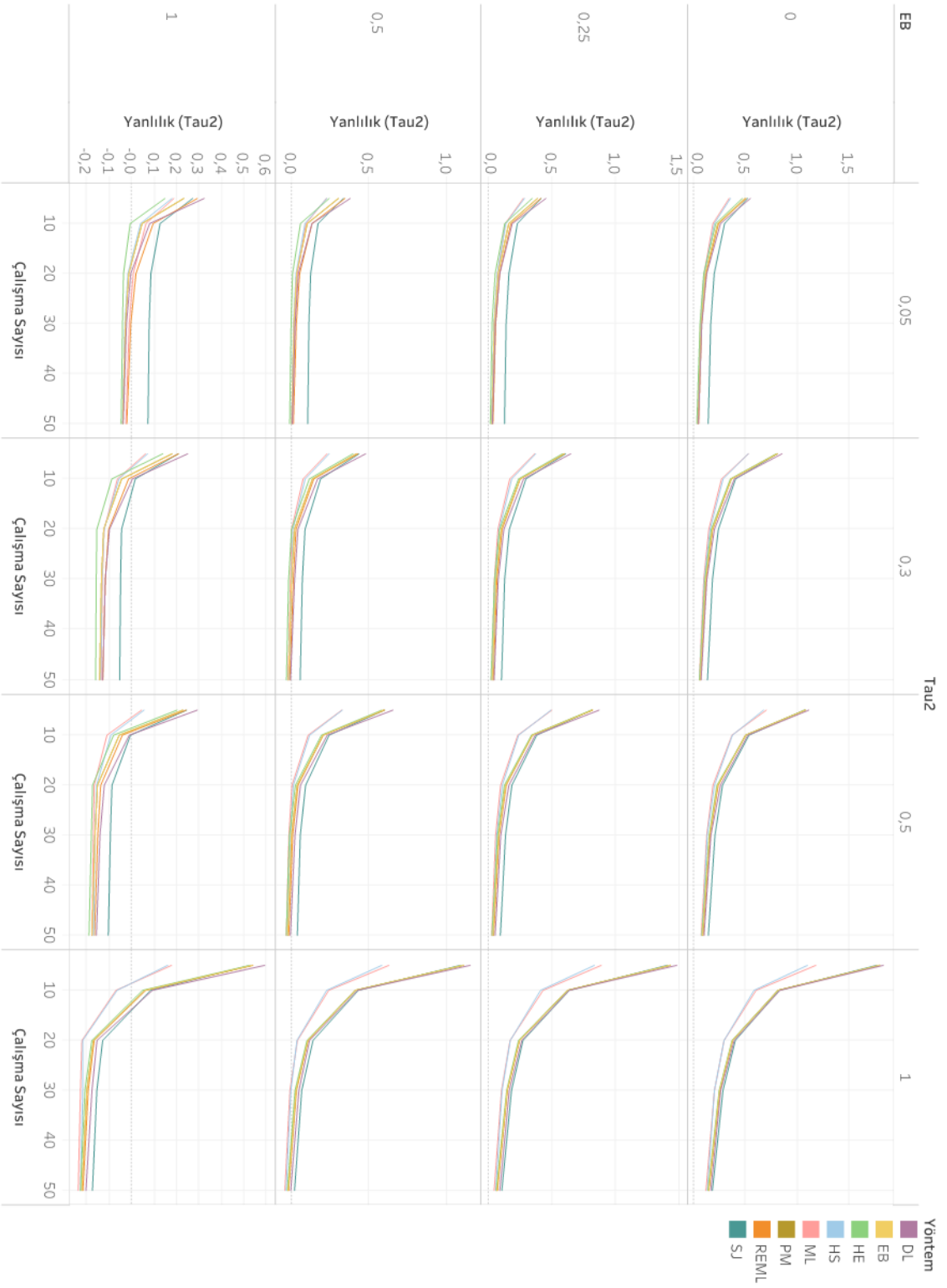
Tablo 4.12’da τ^2 kestirim değerine ilişkin yanlılık görülmektedir. Şekil 4.11’de τ^2 kestirim değerine ilişkin yanlılıktaki değişim verilmiştir. ML ve HS yöntemleri hemen hemen tüm senaryolar altında diğer yöntemlere göre τ^2 istatistiği için düşük yanlılığa sahiptir. Sadece düşük heterojenlik durumunda yüksek etki büyüklüğü söz konusu olduğunda HE yönteminin ML ve HS yöntemine göre daha düşük yanlılığa sahip olduğu grlmştir. Yüksek heterojenlik ve yüksek etki büyüklüğü altında daha önce pozitif olan yanlılık negatif hale dnmştir.

Tablo 4.12. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait yanlışlık.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,558	0,271	0,137	0,091	0,058	0,862	0,403	0,211	0,140	0,083
	DB	0,505	0,245	0,125	0,085	0,053	0,815	0,374	0,192	0,128	0,075
	SEM	0,480	0,225	0,108	0,073	0,043	0,806	0,365	0,181	0,121	0,068
	HE	0,366	0,210	0,116	0,079	0,051	0,538	0,295	0,169	0,114	0,070
	HS	0,353	0,198	0,112	0,077	0,053	0,538	0,280	0,158	0,109	0,066
	Karışım	0,505	0,245	0,125	0,085	0,053	0,815	0,374	0,192	0,128	0,075
	ML	0,518	0,252	0,132	0,089	0,059	0,816	0,373	0,195	0,131	0,078
	PM	0,531	0,309	0,209	0,177	0,152	0,818	0,415	0,250	0,193	0,145
	REML	0,460	0,196	0,098	0,063	0,040	0,655	0,285	0,131	0,085	0,054
	SJ	0,393	0,169	0,084	0,055	0,035	0,604	0,256	0,110	0,069	0,040
	t dağılımı	0,352	0,137	0,061	0,037	0,023	0,590	0,244	0,096	0,057	0,029
0,25	DL	0,292	0,145	0,079	0,052	0,034	0,380	0,191	0,093	0,062	0,041
	DB	0,282	0,141	0,080	0,056	0,038	0,372	0,177	0,083	0,056	0,036
	SEM	0,393	0,169	0,084	0,055	0,035	0,604	0,256	0,110	0,069	0,040
	HE	0,420	0,186	0,097	0,066	0,044	0,607	0,258	0,116	0,076	0,047
	HS	0,422	0,236	0,170	0,148	0,135	0,614	0,303	0,172	0,136	0,111
	Karışım	0,385	0,139	0,053	0,031	0,014	0,484	0,176	0,049	0,028	0,002
	ML	0,309	0,109	0,041	0,024	0,009	0,424	0,142	0,027	0,008	-0,012
	PM	0,250	0,066	0,015	0,006	-0,004	0,402	0,122	0,009	-0,010	-0,024
	REML	0,234	0,095	0,037	0,022	0,008	0,249	0,096	0,017	0,007	-0,010
	SJ	0,232	0,101	0,046	0,030	0,016	0,236	0,082	0,009	0,002	-0,014
	t dağılımı	0,309	0,109	0,041	0,024	0,009	0,424	0,142	0,027	0,008	-0,012
0,5	DL	0,351	0,139	0,060	0,039	0,021	0,434	0,151	0,037	0,020	-0,003
	DB	0,341	0,178	0,131	0,120	0,112	0,441	0,194	0,095	0,078	0,064
	SEM	0,326	0,083	-0,001	-0,020	-0,034	0,253	0,007	-0,096	-0,114	-0,126
	HE	0,235	0,050	-0,010	-0,025	-0,036	0,184	-0,041	-0,121	-0,131	-0,139
	HS	0,152	-0,003	-0,033	-0,037	-0,043	0,142	-0,085	-0,152	-0,154	-0,157
	Karışım	0,183	0,043	-0,013	-0,027	-0,037	0,074	-0,053	-0,119	-0,129	-0,134
	ML	0,191	0,067	0,011	-0,008	-0,022	0,065	-0,060	-0,119	-0,127	-0,133
	PM	0,235	0,050	-0,010	-0,025	-0,036	0,184	-0,041	-0,121	-0,131	-0,139
	REML	0,296	0,099	0,023	-0,001	-0,019	0,212	-0,011	-0,099	-0,114	-0,125
	SJ	0,275	0,130	0,089	0,082	0,076	0,211	0,020	-0,042	-0,046	-0,050
	t dağılımı	0,558	0,271	0,137	0,091	0,058	0,862	0,403	0,211	0,140	0,083
1	DL	0,505	0,245	0,125	0,085	0,053	0,815	0,374	0,192	0,128	0,075
	DB	0,480	0,225	0,108	0,073	0,043	0,806	0,365	0,181	0,121	0,068
	SEM	0,366	0,210	0,116	0,079	0,051	0,538	0,295	0,169	0,114	0,070
	HE	0,353	0,198	0,112	0,077	0,053	0,538	0,280	0,158	0,109	0,066
	HS	0,505	0,245	0,125	0,085	0,053	0,815	0,374	0,192	0,128	0,075
	Karışım	0,518	0,252	0,132	0,089	0,059	0,816	0,373	0,195	0,131	0,078
	ML	0,531	0,309	0,209	0,177	0,152	0,818	0,415	0,250	0,193	0,145
	PM	0,460	0,196	0,098	0,063	0,040	0,655	0,285	0,131	0,085	0,054
	REML	0,393	0,169	0,084	0,055	0,035	0,604	0,256	0,110	0,069	0,040
	SJ	0,352	0,137	0,061	0,037	0,023	0,590	0,244	0,096	0,057	0,029
	t dağılımı	0,292	0,145	0,079	0,052	0,034	0,380	0,191	0,093	0,062	0,041

Tablo 4.12. (Devam) Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait yanlılık.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	1,119	0,534	0,271	0,178	0,112	1,837	0,842	0,402	0,272	0,177
	DB	1,087	0,515	0,244	0,166	0,097	1,803	0,824	0,385	0,262	0,155
	SEM	1,083	0,513	0,236	0,160	0,091	1,800	0,822	0,381	0,258	0,150
	HE	0,684	0,385	0,212	0,142	0,093	1,108	0,593	0,304	0,212	0,143
	HS	0,712	0,381	0,198	0,137	0,085	1,188	0,613	0,305	0,212	0,131
	Karışım	1,087	0,515	0,244	0,166	0,097	1,803	0,824	0,385	0,262	0,155
	ML	1,084	0,509	0,248	0,168	0,102	1,802	0,822	0,387	0,263	0,159
	PM	1,078	0,544	0,290	0,217	0,153	1,774	0,834	0,412	0,294	0,192
	REML	0,877	0,376	0,170	0,106	0,062	1,487	0,643	0,271	0,172	0,098
	SJ	0,824	0,354	0,144	0,089	0,045	1,437	0,631	0,251	0,156	0,076
	t dağılımı	0,816	0,348	0,134	0,081	0,037	1,433	0,629	0,245	0,151	0,071
0,25	DL	0,500	0,247	0,117	0,074	0,044	0,841	0,418	0,181	0,116	0,066
	DB	0,506	0,240	0,104	0,066	0,035	0,895	0,439	0,178	0,111	0,053
	SEM	0,824	0,354	0,144	0,089	0,045	1,437	0,631	0,251	0,156	0,076
	HE	0,825	0,351	0,149	0,094	0,050	1,436	0,628	0,254	0,158	0,080
	HS	0,821	0,387	0,193	0,143	0,103	1,413	0,644	0,280	0,190	0,114
	Karışım	0,659	0,237	0,066	0,031	0,001	1,155	0,432	0,124	0,056	0,003
	ML	0,600	0,210	0,045	0,007	-0,016	1,111	0,419	0,113	0,037	-0,013
	PM	0,587	0,200	0,033	-0,006	-0,025	1,107	0,417	0,108	0,031	-0,018
	REML	0,334	0,125	0,020	0,001	-0,016	0,588	0,234	0,043	0,004	-0,027
	SJ	0,331	0,115	0,011	-0,009	-0,024	0,633	0,247	0,046	-0,003	-0,035
	t dağılımı	0,600	0,210	0,045	0,007	-0,016	1,111	0,419	0,113	0,037	-0,013
0,5	DL	0,605	0,212	0,050	0,016	-0,009	1,110	0,415	0,115	0,040	-0,010
	DB	0,604	0,249	0,099	0,064	0,045	1,092	0,437	0,146	0,074	0,028
	SEM	0,296	-0,007	-0,118	-0,137	-0,154	0,597	0,096	-0,151	-0,173	-0,200
	HE	0,231	-0,052	-0,149	-0,160	-0,173	0,541	0,062	-0,167	-0,196	-0,219
	HS	0,206	-0,077	-0,170	-0,176	-0,186	0,531	0,052	-0,174	-0,205	-0,224
	Karışım	0,059	-0,090	-0,153	-0,160	-0,166	0,164	-0,061	-0,215	-0,215	-0,224
	ML	0,047	-0,107	-0,163	-0,167	-0,173	0,181	-0,066	-0,218	-0,225	-0,234
	PM	0,231	-0,052	-0,149	-0,160	-0,173	0,541	0,062	-0,167	-0,196	-0,219
	REML	0,246	-0,038	-0,134	-0,148	-0,162	0,544	0,066	-0,163	-0,190	-0,214
	SJ	0,248	-0,002	-0,084	-0,091	-0,100	0,533	0,088	-0,125	-0,152	-0,171
	t dağılımı	1,119	0,534	0,271	0,178	0,112	1,837	0,842	0,402	0,272	0,177
1	DL	1,087	0,515	0,244	0,166	0,097	1,803	0,824	0,385	0,262	0,155
	DB	1,083	0,513	0,236	0,160	0,091	1,800	0,822	0,381	0,258	0,150
	SEM	0,684	0,385	0,212	0,142	0,093	1,108	0,593	0,304	0,212	0,143
	HE	0,712	0,381	0,198	0,137	0,085	1,188	0,613	0,305	0,212	0,131
	HS	1,087	0,515	0,244	0,166	0,097	1,803	0,824	0,385	0,262	0,155
	Karışım	1,084	0,509	0,248	0,168	0,102	1,802	0,822	0,387	0,263	0,159
	ML	1,078	0,544	0,290	0,217	0,153	1,774	0,834	0,412	0,294	0,192
	PM	0,877	0,376	0,170	0,106	0,062	1,487	0,643	0,271	0,172	0,098
	REML	0,824	0,354	0,144	0,089	0,045	1,437	0,631	0,251	0,156	0,076
	SJ	0,816	0,348	0,134	0,081	0,037	1,433	0,629	0,245	0,151	0,071
	t dağılımı	0,500	0,247	0,117	0,074	0,044	0,841	0,418	0,181	0,116	0,066



Şekil 4.11. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait yanlılık.

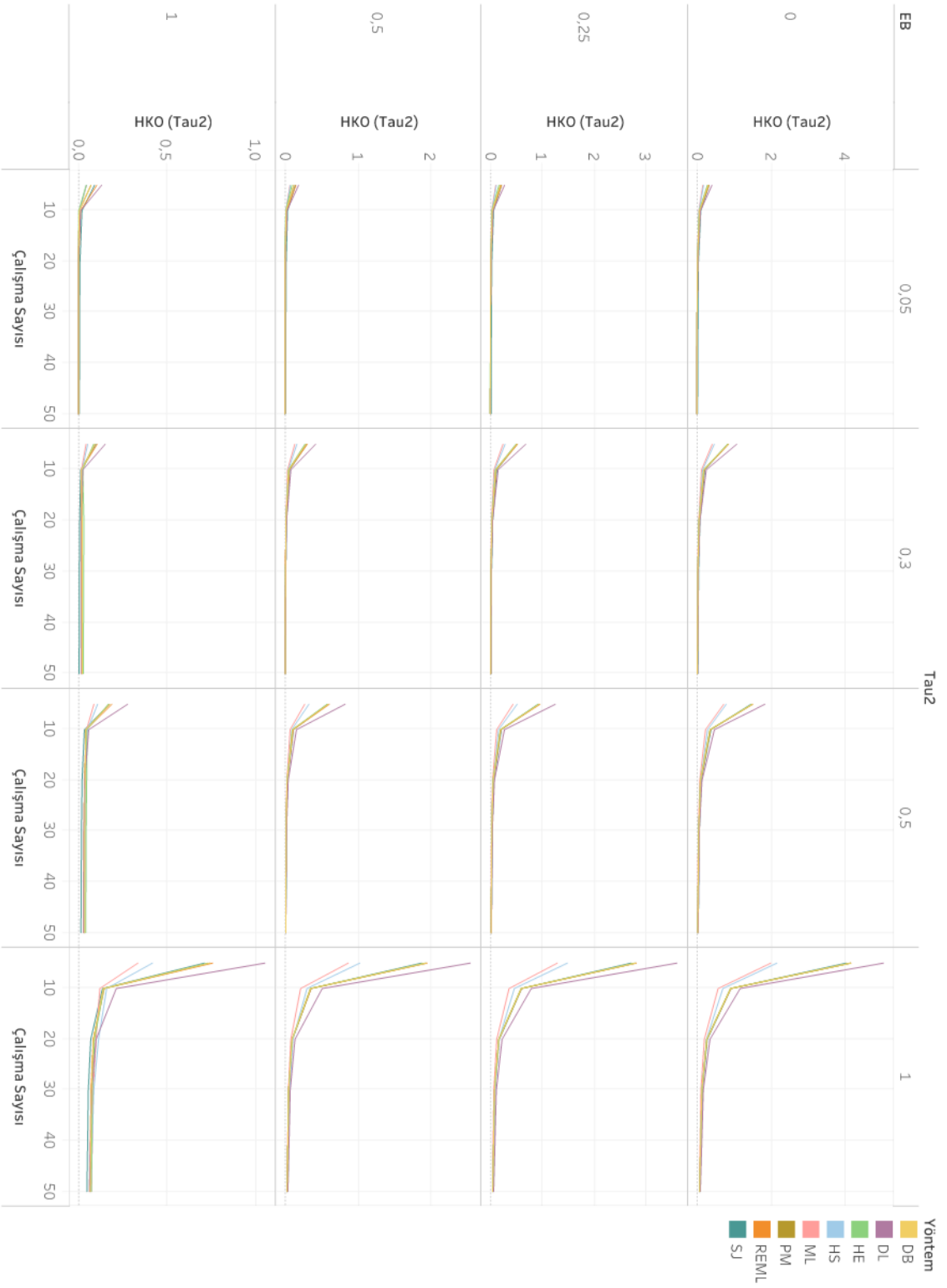
Tablo 4.13’de τ^2 kestirim değerine ilişkin hata kareler ortalaması incelenmiştir. Hata kareler ortalamasındaki değişim Şekil 4.12 ile verilmiştir. ML ve HS yöntemleri hemen hemen tüm senaryolar altında diğer yöntemlere göre τ^2 istatistiği için düşük hata kareler ortalamasına sahiptir. Düşük heterojenlik ve yüksek etki büyüklüğü altında HE yönteminin de düşük hata kareler ortalamasına sahip olduğu görülmektedir. Aynı senaryo altında çalışma sayısı arttıkça tüm yöntemler için τ^2 istatistiğine ait hata kareler ortalaması benzer çıkmaktadır. Yüksek heterojenlik söz konusu olduğunda etki büyüklüğü de yüksek ise çalışma sayısı arttıkça SJ yönteminin hata kareler ortalamasında hızlı bir düşüş yaşanmış ve çalışma sayısı fazla iken ($k \geq 20$) en düşük hata kareler ortalamasına sahip yöntem çıkmıştır.

Tablo 4.13. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait hata kareler ortalaması.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,410	0,103	0,029	0,014	0,007	1,079	0,260	0,087	0,041	0,021
	DB	0,312	0,078	0,023	0,012	0,006	0,845	0,193	0,065	0,032	0,017
	SEM	0,290	0,069	0,021	0,011	0,006	0,830	0,185	0,062	0,031	0,017
	HE	0,187	0,067	0,022	0,012	0,006	0,475	0,161	0,066	0,033	0,018
	HS	0,168	0,059	0,021	0,012	0,006	0,420	0,132	0,055	0,029	0,017
	Karışım	0,312	0,078	0,023	0,012	0,006	0,845	0,193	0,065	0,032	0,017
	ML	0,331	0,087	0,027	0,014	0,007	0,860	0,202	0,070	0,035	0,019
	PM	0,335	0,111	0,050	0,035	0,026	0,838	0,219	0,087	0,051	0,031
	REML	0,279	0,058	0,018	0,008	0,005	0,688	0,153	0,048	0,024	0,014
	SJ	0,196	0,041	0,013	0,007	0,004	0,514	0,107	0,034	0,018	0,011
	t dağılımı	0,170	0,033	0,011	0,006	0,004	0,499	0,100	0,033	0,018	0,011
0,25	DL	0,121	0,035	0,013	0,007	0,004	0,288	0,091	0,036	0,019	0,013
	DB	0,109	0,032	0,013	0,007	0,004	0,248	0,073	0,030	0,016	0,011
	SEM	0,196	0,041	0,013	0,007	0,004	0,514	0,107	0,034	0,018	0,011
	HE	0,221	0,049	0,017	0,009	0,005	0,531	0,116	0,039	0,020	0,012
	HS	0,218	0,067	0,035	0,025	0,021	0,516	0,127	0,049	0,030	0,021
	Karışım	0,191	0,030	0,007	0,004	0,002	0,424	0,083	0,024	0,013	0,007
	ML	0,124	0,019	0,005	0,003	0,002	0,292	0,053	0,017	0,010	0,007
	PM	0,097	0,014	0,004	0,003	0,002	0,276	0,050	0,018	0,012	0,008
	REML	0,077	0,017	0,005	0,003	0,002	0,167	0,049	0,020	0,012	0,007
	SJ	0,072	0,017	0,005	0,003	0,002	0,137	0,039	0,016	0,010	0,006
	t dağılımı	0,124	0,019	0,005	0,003	0,002	0,292	0,053	0,017	0,010	0,007
0,5	DL	0,152	0,027	0,007	0,004	0,002	0,309	0,061	0,019	0,011	0,007
	DB	0,144	0,039	0,020	0,017	0,014	0,299	0,067	0,023	0,015	0,010
	SEM	0,132	0,013	0,002	0,001	0,001	0,152	0,026	0,019	0,019	0,019
	HE	0,072	0,006	0,001	0,001	0,002	0,094	0,017	0,022	0,022	0,022
	HS	0,045	0,004	0,002	0,002	0,002	0,087	0,025	0,032	0,031	0,028
	Karışım	0,046	0,006	0,001	0,001	0,002	0,053	0,022	0,023	0,022	0,021
	ML	0,046	0,007	0,001	0,001	0,001	0,044	0,018	0,021	0,021	0,020
	PM	0,072	0,006	0,001	0,001	0,002	0,094	0,017	0,022	0,022	0,022
	REML	0,104	0,013	0,002	0,001	0,001	0,106	0,017	0,018	0,018	0,018
	SJ	0,092	0,021	0,010	0,008	0,006	0,100	0,014	0,008	0,007	0,005
	t dağılımı	0,410	0,103	0,029	0,014	0,007	1,079	0,260	0,087	0,041	0,021
1	DL	0,312	0,078	0,023	0,012	0,006	0,845	0,193	0,065	0,032	0,017
	DB	0,290	0,069	0,021	0,011	0,006	0,830	0,185	0,062	0,031	0,017
	SEM	0,187	0,067	0,022	0,012	0,006	0,475	0,161	0,066	0,033	0,018
	HE	0,168	0,059	0,021	0,012	0,006	0,420	0,132	0,055	0,029	0,017
	HS	0,312	0,078	0,023	0,012	0,006	0,845	0,193	0,065	0,032	0,017
	Karışım	0,331	0,087	0,027	0,014	0,007	0,860	0,202	0,070	0,035	0,019
	ML	0,335	0,111	0,050	0,035	0,026	0,838	0,219	0,087	0,051	0,031
	PM	0,279	0,058	0,018	0,008	0,005	0,688	0,153	0,048	0,024	0,014
	REML	0,196	0,041	0,013	0,007	0,004	0,514	0,107	0,034	0,018	0,011
	SJ	0,170	0,033	0,011	0,006	0,004	0,499	0,100	0,033	0,018	0,011
	t dağılımı	0,121	0,035	0,013	0,007	0,004	0,288	0,091	0,036	0,019	0,013

Tablo 4.13. (Devam) Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait hata kareler ortalaması.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	1,839	0,481	0,143	0,071	0,039	5,035	1,177	0,357	0,179	0,103
	DB	1,500	0,366	0,104	0,055	0,030	4,149	0,916	0,272	0,142	0,078
	SEM	1,488	0,362	0,100	0,055	0,029	4,139	0,912	0,271	0,142	0,077
	HE	0,800	0,296	0,106	0,056	0,033	2,162	0,708	0,264	0,141	0,088
	HS	0,729	0,240	0,084	0,047	0,028	1,999	0,579	0,208	0,116	0,070
	Karışım	1,500	0,366	0,104	0,055	0,030	4,149	0,916	0,272	0,142	0,078
	ML	1,511	0,373	0,110	0,058	0,032	4,158	0,924	0,276	0,144	0,081
	PM	1,464	0,389	0,124	0,072	0,042	4,029	0,925	0,289	0,157	0,088
	REML	1,260	0,277	0,084	0,043	0,025	3,614	0,797	0,232	0,121	0,069
	SJ	0,948	0,200	0,058	0,031	0,018	2,814	0,602	0,167	0,086	0,050
	t dağılımı	0,932	0,196	0,056	0,031	0,018	2,799	0,600	0,167	0,087	0,050
0,25	DL	0,524	0,163	0,062	0,035	0,022	1,495	0,468	0,172	0,097	0,061
	DB	0,446	0,129	0,048	0,028	0,018	1,300	0,368	0,128	0,072	0,047
	SEM	0,948	0,200	0,058	0,031	0,018	2,814	0,602	0,167	0,086	0,050
	HE	0,966	0,209	0,063	0,034	0,020	2,830	0,608	0,171	0,089	0,052
	HS	0,929	0,218	0,070	0,042	0,025	2,727	0,610	0,178	0,095	0,055
	Karışım	0,829	0,162	0,047	0,025	0,015	2,550	0,516	0,141	0,076	0,044
	ML	0,596	0,108	0,033	0,018	0,013	1,941	0,355	0,101	0,053	0,034
	PM	0,581	0,104	0,034	0,020	0,014	1,928	0,352	0,102	0,054	0,036
	REML	0,332	0,096	0,038	0,022	0,015	1,031	0,305	0,112	0,067	0,042
	SJ	0,274	0,073	0,030	0,018	0,013	0,873	0,218	0,084	0,049	0,034
	t dağılımı	0,596	0,108	0,033	0,018	0,013	1,941	0,355	0,101	0,053	0,034
0,5	DL	0,613	0,117	0,035	0,019	0,013	1,957	0,363	0,104	0,054	0,034
	DB	0,586	0,119	0,037	0,020	0,013	1,878	0,361	0,106	0,054	0,033
	SEM	0,279	0,059	0,036	0,032	0,030	1,055	0,215	0,101	0,076	0,063
	HE	0,177	0,042	0,039	0,037	0,036	0,743	0,142	0,086	0,075	0,068
	HS	0,170	0,049	0,048	0,044	0,042	0,733	0,144	0,092	0,081	0,073
	Karışım	0,109	0,053	0,043	0,037	0,034	0,419	0,161	0,115	0,088	0,072
	ML	0,088	0,047	0,042	0,038	0,035	0,337	0,122	0,100	0,084	0,074
	PM	0,177	0,042	0,039	0,037	0,036	0,743	0,142	0,086	0,075	0,068
	REML	0,190	0,045	0,035	0,033	0,032	0,759	0,147	0,085	0,072	0,066
	SJ	0,176	0,035	0,021	0,018	0,016	0,713	0,137	0,070	0,057	0,049
	t dağılımı	1,839	0,481	0,143	0,071	0,039	5,035	1,177	0,357	0,179	0,103
1	DL	1,500	0,366	0,104	0,055	0,030	4,149	0,916	0,272	0,142	0,078
	DB	1,488	0,362	0,100	0,055	0,029	4,139	0,912	0,271	0,142	0,077
	SEM	0,800	0,296	0,106	0,056	0,033	2,162	0,708	0,264	0,141	0,088
	HE	0,729	0,240	0,084	0,047	0,028	1,999	0,579	0,208	0,116	0,070
	HS	1,500	0,366	0,104	0,055	0,030	4,149	0,916	0,272	0,142	0,078
	Karışım	1,511	0,373	0,110	0,058	0,032	4,158	0,924	0,276	0,144	0,081
	ML	1,464	0,389	0,124	0,072	0,042	4,029	0,925	0,289	0,157	0,088
	PM	1,260	0,277	0,084	0,043	0,025	3,614	0,797	0,232	0,121	0,069
	REML	0,948	0,200	0,058	0,031	0,018	2,814	0,602	0,167	0,086	0,050
	SJ	0,932	0,196	0,056	0,031	0,018	2,799	0,600	0,167	0,087	0,050
	t dağılımı	0,524	0,163	0,062	0,035	0,022	1,495	0,468	0,172	0,097	0,061



Şekil 4.12. Kestirilen çalışmalar arası varyansa ait hata kareler ortalaması.

Tablo 4.14’de kapsama oranı açısından yöntemler karşılaştırılmıştır. Aykırı değer içermeyen bir benzetim çalışmasında kapsama oranının rasgele hataya bağlı olarak %95’in üzerinde çıkması istenir. Ancak veri setinin aykırı değer içermesi nedeniyle ve rasgele hatadan dolayı kapsama oranının %95’in biraz daha altında olması kabul edilebilir. Bu çalışmada da senaryoların hemen hemen hepsinde kapsama oranı %90’ın üzerinde çıkmıştır. Düşük heterojenlik durumunda kullanılması önerilen sabit etkiler modelinde τ^2 arttıkça aykırı değerlerin de etkisi ile kapsama oranı Şekil 4.13’de de görüldüğü üzere %50 civarına kadar düşmüştür. Bu durumun görülmesindeki bir diğer etken ise sabit etkiler modelinin diğer modellere göre daha dar bir güven aralığına sahip olmasıdır.

Düşük heterojenlik ($\tau^2 = 0,05$) altında meta analizine dahil edilen çalışma sayısı az olduğunda karışım yöntemi ve t dağılımı yöntemi kapsama oranı açısından en iyi sonuçları vermiştir. DL yöntemi de çalışma sayısı az olduğunda yüksek etki büyüklüğü için oldukça iyi kapsama oranına sahiptir. Çalışma sayısı fazlayken düşük heterojenlik için etki büyüklüğü arttıkça SJ yönteminin başarımında kayda değer artışlar görülmektedir.

Orta düzey heterojenlik ($\tau^2 = 0,3$) altında kapsama oranı açısından bakıldığında çalışma sayısı az ise t dağılımı yöntemi ve karışım yöntemi en iyi kapsama oranına sahip yöntem olarak çıkmıştır. Heterojenlik arttığında ($\tau^2 = 0,5$) karışım yönteminin kapsama oranı düşmektedir. Orta düzey heterojenlik altında çalışma sayısı fazla olduğunda ($k \geq 30$) SJ yöntemi kapsama oranı açısından en iyi sonuçlara sahip yöntem çıkmıştır. Yüksek etki büyüklüğü için genişleyen güven aralıklarıyla birlikte kapsama oranı pek çok yöntem için %100’e kadar çıkmıştır.

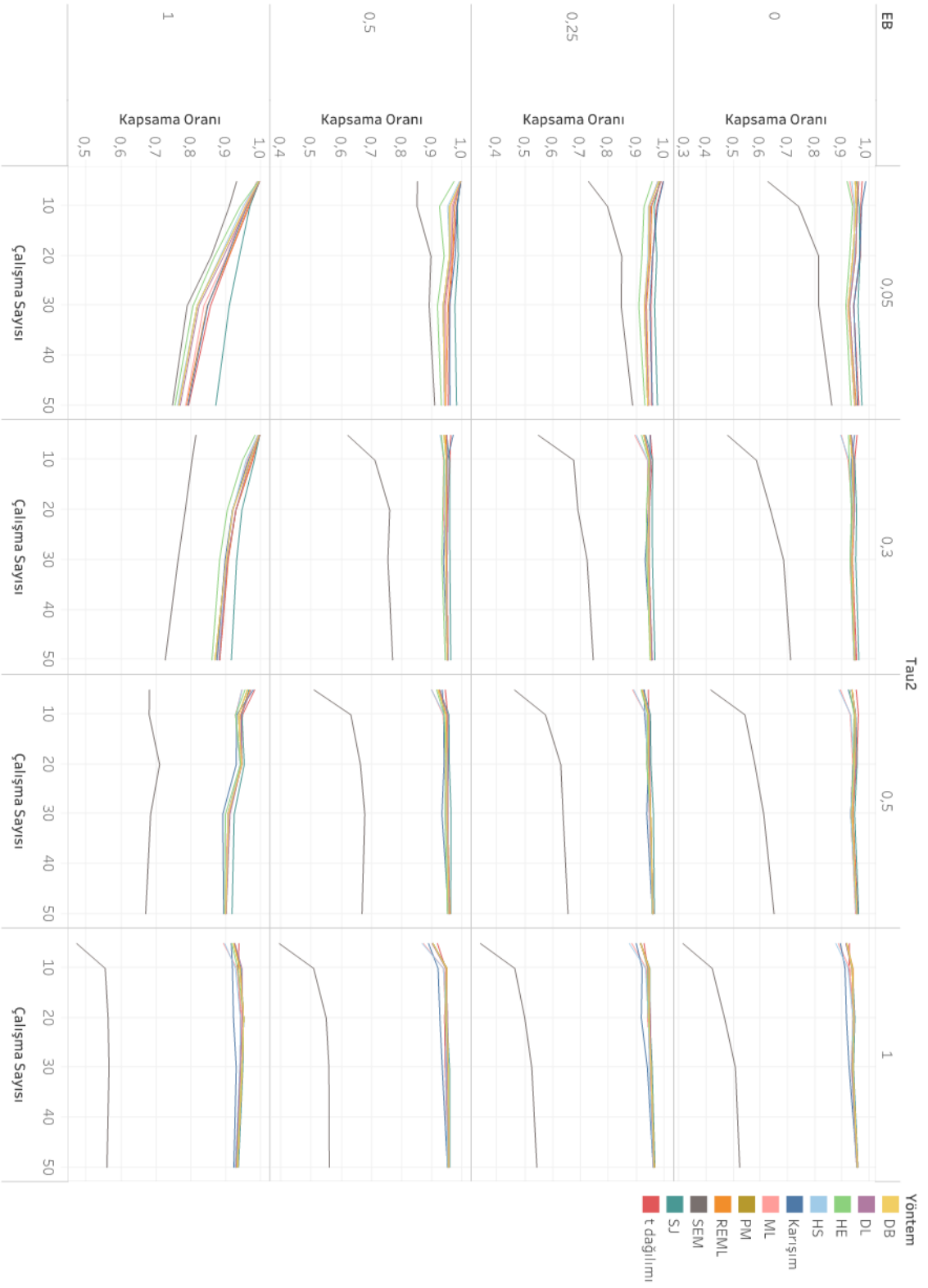
Yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) altında ise karışım yönteminin kapsama oranı diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında oldukça düşmektedir. Bu durumda t dağılımının kapsama oranı ise düşük heterojenlik ile benzer kalmakta ve en uygun çözümü sunmaktadır.

Tablo 4.14. Güven aralığı için kapsama oranı.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,05					0,3				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,965	0,959	0,952	0,931	0,951	0,937	0,945	0,949	0,937	0,952
	DB	0,951	0,955	0,942	0,926	0,949	0,933	0,941	0,944	0,938	0,950
	SEM	0,630	0,743	0,817	0,817	0,865	0,482	0,588	0,640	0,688	0,714
	HE	0,922	0,942	0,931	0,917	0,936	0,927	0,929	0,937	0,933	0,948
	HS	0,938	0,949	0,948	0,927	0,948	0,898	0,929	0,945	0,934	0,946
	Karışım	0,990	0,975	0,968	0,946	0,960	0,949	0,937	0,939	0,934	0,950
	ML	0,931	0,947	0,948	0,923	0,950	0,900	0,925	0,941	0,933	0,946
	PM	0,951	0,955	0,942	0,926	0,949	0,933	0,941	0,944	0,938	0,950
	REML	0,959	0,958	0,953	0,929	0,955	0,933	0,941	0,946	0,939	0,950
	SJ	0,956	0,966	0,969	0,962	0,976	0,936	0,949	0,956	0,953	0,965
	t dağılımı	0,977	0,972	0,970	0,945	0,965	0,958	0,949	0,948	0,941	0,956
0,25	DL	0,991	0,954	0,949	0,936	0,944	0,933	0,953	0,950	0,947	0,959
	DB	0,983	0,948	0,947	0,931	0,943	0,929	0,949	0,947	0,944	0,954
	SEM	0,731	0,799	0,850	0,848	0,889	0,551	0,678	0,693	0,726	0,748
	HE	0,959	0,930	0,922	0,911	0,933	0,921	0,947	0,939	0,940	0,952
	HS	0,979	0,946	0,944	0,931	0,944	0,902	0,944	0,949	0,942	0,956
	Karışım	0,999	0,979	0,961	0,951	0,960	0,952	0,952	0,946	0,934	0,958
	ML	0,979	0,948	0,948	0,936	0,946	0,897	0,942	0,944	0,941	0,957
	PM	0,983	0,948	0,947	0,931	0,943	0,929	0,949	0,947	0,944	0,954
	REML	0,990	0,958	0,953	0,939	0,947	0,931	0,951	0,949	0,948	0,958
	SJ	0,986	0,966	0,976	0,968	0,978	0,936	0,961	0,959	0,960	0,969
	t dağılımı	0,998	0,975	0,961	0,955	0,957	0,953	0,960	0,948	0,944	0,959
0,5	DL	0,999	0,974	0,967	0,945	0,946	0,954	0,955	0,955	0,952	0,956
	DB	0,999	0,962	0,962	0,941	0,947	0,944	0,951	0,950	0,950	0,954
	SEM	0,855	0,854	0,900	0,894	0,913	0,623	0,714	0,763	0,757	0,773
	HE	0,977	0,929	0,944	0,922	0,935	0,935	0,944	0,940	0,937	0,948
	HS	0,995	0,956	0,963	0,941	0,946	0,931	0,945	0,947	0,950	0,953
	Karışım	1,000	0,987	0,981	0,962	0,963	0,974	0,954	0,949	0,942	0,956
	ML	0,999	0,969	0,969	0,949	0,949	0,934	0,942	0,942	0,949	0,953
	PM	0,999	0,962	0,962	0,941	0,947	0,944	0,951	0,950	0,950	0,954
	REML	0,999	0,979	0,972	0,957	0,950	0,949	0,953	0,954	0,952	0,956
	SJ	0,999	0,988	0,991	0,980	0,986	0,952	0,962	0,962	0,963	0,966
	t dağılımı	1,000	0,986	0,974	0,962	0,958	0,966	0,963	0,956	0,954	0,956
1	DL	0,999	0,964	0,897	0,826	0,772	1,000	0,973	0,932	0,907	0,884
	DB	0,998	0,960	0,890	0,821	0,768	0,998	0,971	0,923	0,904	0,872
	SEM	0,934	0,913	0,861	0,792	0,750	0,817	0,806	0,787	0,766	0,729
	HE	0,996	0,944	0,871	0,809	0,757	0,987	0,951	0,907	0,885	0,863
	HS	0,994	0,953	0,887	0,821	0,765	0,995	0,961	0,923	0,904	0,882
	Karışım	0,999	0,963	0,908	0,851	0,794	0,999	0,968	0,922	0,901	0,877
	ML	0,992	0,958	0,906	0,840	0,788	0,995	0,965	0,924	0,903	0,878
	PM	0,998	0,960	0,890	0,821	0,768	0,998	0,971	0,923	0,904	0,872
	REML	0,998	0,967	0,912	0,850	0,790	1,000	0,977	0,932	0,909	0,884
	SJ	0,999	0,972	0,942	0,913	0,874	1,000	0,985	0,949	0,934	0,919
	t dağılımı	1,000	0,970	0,913	0,859	0,796	1,000	0,980	0,932	0,910	0,886

Tablo 4.14. (Devam) Güven aralığı için kapsama oranı.

EB	Yöntem	Tau2 / Çalışma Sayısı									
		0,5					1				
		5	10	20	30	50	5	10	20	30	50
0	DL	0,938	0,952	0,954	0,939	0,958	0,917	0,938	0,948	0,939	0,958
	DB	0,940	0,951	0,949	0,938	0,958	0,920	0,939	0,946	0,942	0,959
	SEM	0,420	0,546	0,583	0,615	0,653	0,318	0,426	0,471	0,511	0,527
	HE	0,931	0,947	0,944	0,938	0,956	0,920	0,940	0,945	0,941	0,958
	HS	0,892	0,935	0,946	0,934	0,955	0,880	0,925	0,943	0,937	0,956
	Karışım	0,926	0,952	0,944	0,935	0,960	0,897	0,914	0,919	0,929	0,958
	ML	0,897	0,933	0,942	0,935	0,952	0,889	0,931	0,942	0,937	0,956
	PM	0,940	0,951	0,949	0,938	0,958	0,920	0,939	0,946	0,942	0,959
	REML	0,940	0,949	0,951	0,943	0,957	0,921	0,943	0,945	0,942	0,959
	SJ	0,939	0,953	0,958	0,949	0,964	0,918	0,941	0,950	0,945	0,961
	t dağılımı	0,955	0,963	0,956	0,941	0,962	0,930	0,928	0,946	0,941	0,961
0,25	DL	0,926	0,949	0,950	0,952	0,962	0,918	0,945	0,953	0,955	0,964
	DB	0,924	0,946	0,945	0,954	0,961	0,917	0,948	0,948	0,955	0,966
	SEM	0,466	0,577	0,632	0,640	0,658	0,344	0,467	0,503	0,528	0,546
	HE	0,919	0,943	0,940	0,953	0,961	0,919	0,943	0,946	0,956	0,965
	HS	0,893	0,937	0,941	0,950	0,959	0,877	0,935	0,946	0,949	0,963
	Karışım	0,931	0,932	0,945	0,940	0,960	0,902	0,923	0,920	0,942	0,963
	ML	0,889	0,937	0,941	0,949	0,959	0,886	0,938	0,944	0,953	0,963
	PM	0,924	0,946	0,945	0,954	0,961	0,917	0,948	0,948	0,955	0,966
	REML	0,922	0,947	0,946	0,954	0,963	0,919	0,949	0,950	0,955	0,967
	SJ	0,929	0,953	0,955	0,964	0,967	0,917	0,951	0,951	0,959	0,969
	t dağılımı	0,945	0,947	0,951	0,952	0,962	0,930	0,943	0,944	0,953	0,966
0,5	DL	0,930	0,956	0,957	0,956	0,961	0,904	0,950	0,956	0,954	0,959
	DB	0,924	0,950	0,952	0,953	0,959	0,907	0,952	0,952	0,958	0,959
	SEM	0,511	0,634	0,666	0,680	0,671	0,395	0,510	0,552	0,561	0,562
	HE	0,919	0,945	0,949	0,947	0,955	0,907	0,950	0,949	0,958	0,957
	HS	0,902	0,944	0,954	0,952	0,956	0,871	0,942	0,952	0,950	0,955
	Karışım	0,938	0,943	0,944	0,937	0,959	0,892	0,924	0,930	0,938	0,955
	ML	0,903	0,941	0,951	0,951	0,959	0,875	0,942	0,949	0,953	0,957
	PM	0,924	0,950	0,952	0,953	0,959	0,907	0,952	0,952	0,958	0,959
	REML	0,928	0,952	0,956	0,955	0,963	0,905	0,954	0,952	0,957	0,958
	SJ	0,929	0,960	0,961	0,967	0,966	0,907	0,954	0,953	0,962	0,962
	t dağılımı	0,948	0,956	0,949	0,951	0,963	0,922	0,949	0,946	0,948	0,957
1	DL	0,976	0,947	0,948	0,915	0,904	0,929	0,949	0,950	0,945	0,932
	DB	0,965	0,939	0,948	0,910	0,903	0,925	0,943	0,954	0,949	0,936
	SEM	0,684	0,683	0,713	0,687	0,673	0,475	0,557	0,565	0,568	0,562
	HE	0,958	0,931	0,945	0,902	0,900	0,920	0,937	0,954	0,949	0,933
	HS	0,949	0,932	0,944	0,910	0,904	0,900	0,931	0,945	0,943	0,930
	Karışım	0,982	0,934	0,933	0,894	0,897	0,919	0,922	0,925	0,933	0,926
	ML	0,949	0,931	0,945	0,910	0,901	0,896	0,935	0,949	0,945	0,932
	PM	0,965	0,939	0,948	0,910	0,903	0,925	0,943	0,954	0,949	0,936
	REML	0,972	0,945	0,949	0,912	0,903	0,927	0,944	0,954	0,950	0,936
	SJ	0,969	0,949	0,956	0,927	0,921	0,928	0,946	0,954	0,952	0,939
	t dağılımı	0,986	0,951	0,946	0,909	0,903	0,941	0,938	0,945	0,944	0,933



Şekil 4.13. Güven aralığı için kapsama oranı.

Sonuçları bir bütün olarak değerlendirecek olursak, oluşturulan senaryolara göre meta analizine dahil edilen çalışma sayısı arttıkça senaryoda verilen etki büyüklüğü ve senaryoda verilen τ^2 değerine yaklaşan kestirimler elde edilmiştir.

Meta analizine dahil edilen çalışma sayısı az olduğunda ($k=5$) aykırı değer de etkisi ile τ^2 değerinden bağımsız olarak kestirilen ortak etki büyüklüğünde çok ciddi sapmalar gözlenmiştir.

τ^2 değeri tüm yöntemler için hesaplanan bir değer olmadığından sadece karşılaştırılabilir olan yöntemler için hesaplanmıştır. Bu kısıt altında senaryodaki çalışmalar arası varyans (τ^2) arttıkça kestirilen etki büyüklüğü ve τ^2 istatistiğindeki sapmalar da artmıştır. Özellikle yüksek heterojenlik ($\tau^2 = 1$) söz konusu olduğunda aykırı değer de etkisi ile sonuçlarda oldukça yüksek sapmalar görülmektedir.

Kapsama oranı açısından bakıldığında özellikle sabit etkiler modelinin başarımı diğer modeller ile karşılaştırılamayacak kadar kötü çıkmıştır. Meta analizi çalışmalarında heterojenlik yüksek olduğunda kullanılması önerilmeyen sabit etkiler modeli için hem çalışmalar arası varyansın yüksek oluşu hem de aykırı değer varlığı söz konusu olduğunda kapsama oranı %50'nin altına inmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında bir örnek üzerinde aykırı değer meta analizi sonuçlarını nasıl etkilediğinden ve benzetim çalışması yaparak meta analizine aykırı değer eklemenin sonuçlar üzerinde yarattığı değişimlerden bahsedilmiştir.

DL yöntemi için aykırı değer içermeyen çalışmalarda, çalışmalar arası varyans büyük ve çalışma sayısı az olduğu durumda gerçek heterojenliği olduğundan daha az kestirdiği ifade edilmiştir (31). Bununla birlikte heterojenlik orta düzeyden yüksek düzeye doğru arttıkça negatif yanlılığın arttığı, çalışma sayısı az olduğu durumda yüksek pozitif yanlılık söz konusu olduğundan bahsedilmiştir (32). Aykırı değer içeren meta analiz çalışmalarına bakacak olursak, çalışmalar arası varyans hem küçük hem de büyük olduğunda aykırı değerden diğer rasgele etki modellerine göre daha fazla etkilendiği, yani daha büyük kestirime sahip olduğu görülmüştür. Ancak çalışma sayısı az olduğunda da pozitif yanlılık ile karşılaşmadığı diğer rasgele etkiler modelleri ile karşılaştırıldığında daha düşük yanlılığa sahip olduğu görülmüştür.

ML yöntemi meta analizine dahil edilen çalışma sayısı az olduğu durumda negatif yanlı olduğundan bahsedilmiştir (36). ML yönteminin diğer yöntemlere göre daha düşük hata kareler ortalamasına sahip olduğundan, ancak daha fazla yanlılığa sahip olduğundan bahsedilmiştir (36). Aykırı değer içeren meta analiz çalışmalarında da meta analizine dahil edilen çalışma sayısı hem az hem de çok olduğunda etki büyüklüğündeki yanlılık diğer rasgele etkiler modeli yöntemlerine göre daha düşük çıkmıştır. Etki büyüklüğü kestirimi için hata kareler ortalaması açısından değerlendirildiğinde çalışma sayısı az olduğunda diğer yöntemlere göre daha düşük hata kareler ortalamasına sahip çalışma sayısı fazla olduğunda diğer yöntemlerle yaklaşık olarak benzer çıktığı görülmüştür.

REML yönteminin DL yöntemi kadar olmasa da negatif yanlı olduğu ve yüksek heterojenlik söz konusu olduğunda negatif yanlılığın arttığı görülmüştür (22). ML yöntemine göre daha yüksek, HS yöntemine göre daha düşük hata kareler ortalamasına sahiptir(22). Bununla birlikte çalışma sayısı çok fazla olduğunda bu yöntemin neredeyse yansız olduğundan bahsedilmiştir(37). Aykırı değer içeren meta analiz çalışmalarında da DL yöntemi ile hemen hemen bezer veya DL yönteminden daha fazla negatif yanlılığa sahiptir. Düşük etki büyüklüğü kestirimi için ML ve HS

yönteminden düşük, yüksek etki büyüklüğü için ML ve HS yönteminden büyük hata kareler ortalaması ile karşılaşılmıştır. Bu benzetim çalışmasında meta analizine dahil edilen çalışma sayısı alanyazındaki diğer benzetim çalışmaları kadar yüksek değerlere ($k=100, 300$) ulaşmamış ancak çalışma sayısı arttığında diğer rasgele etkiler modeli yöntemleri ile benzer kestirim değerlerine sahip çıktığı görülmüştür.

DB yönteminin düşük heterojenlik için diğer yöntemlere göre daha fazla pozitif yanlılığa sahip olduğu ve heterojenlik arttıkça yanlılığın azaldığı alanyazında yer almaktadır (36). Aykırı değer içeren meta analizi çalışmalarında diğer rasgele etki modelleriyle karşılaştırıldığında, diğer yöntemlere göre pozitif yanlılık görülmemiş hatta etki büyüklüğü arttıkça pozitif yanlılık yerini negatif yanlılığa bırakmıştır. Heterojenlik arttıkça yanlılık diğer yöntemlerdekine göre daha fazla azalmıştır.

SJ yöntemi çalışmalar arası varyans küçük olduğunda yüksek pozitif yanlılığa sahip olsa da çalışma sayısı arttıkça ve çalışmalar arası varyans arttıkça düşük hata kareler ortalamasına sahiptir (39, 41). Aykırı değer içeren meta analizlerinde de çalışmalar arası varyans küçükken diğer yöntemlere göre daha yanlı olduğu halde çalışma sayısı arttığında yanlılık hızla azalmıştır. Benzer şekilde çalışmalar arası varyans arttığında da başarımında diğer yöntemlere göre daha hızlı iyileşmeler ve hata kareler ortalamasının diğer yöntemlere göre daha düşük olduğu görülmüştür.

HE yöntemi DL, ML ve REML yöntemiyle karşılaştırılmış ve en yüksek etki büyüklüğü kestirimine sahip çıkmıştır (30). Çalışmalar arası varyans büyük olduğunda yüksek hata kareler ortalamasına sahip olan bu yöntem çalışma sayısı arttığında düşük yanlılığa sahiptir (36, 39). Aykırı değer içeren meta analizi çalışmalarında da DL, ML ve REML yöntemi ile karşılaştırıldığında daha yüksek etki büyüklüğü kestirimine sahip çıkmıştır. Çalışmalar arası varyans büyük olduğunda diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha yüksek hata kareler ortalaması görülmüştür.

HS yönteminin negatif yanlı ve düşük hata kareler ortalamasına sahip olduğu bilinmektedir (12, 22). Çalışmalar arası varyans büyüdükçe yanlılık artmaktadır (22). Aykırı değer içeren meta analizi çalışmalarında da etki büyüklüğü yüksek olmadığı durumda negatif yanlılık görülmüştür. Bu negatif yanlılık aykırı değer nedeniyle etki büyüklüğü kestirimindeki sapmayı azaltması nedeniyle bir avantaja dönüşmüştür. Hata kareler ortalaması açısından bakıldığında ise diğer yöntemlere göre daha düşük hata kareler ortalamasına sahiptir.

PM yöntemi düşük heterojenlik için düşük hata kareler ortalamasına ve yüksek heterojenlik için yüksek hata kareler ortalamasına sahip olduğundan alanyazında bahsedilmektedir (37, 39, 45). Bu yöntem DL yöntemine göre daha düşük negatif yanlılığa sahiptir (44). Çalışma sayısı az olduğunda veya çalışmalar arası varyans küçük olduğunda negatif yanlılık söz konusudur (39). Aykırı değer içeren meta analizi çalışmalarında da düşük heterojenlik için düşük hata kareler ortalaması ve yüksek heterojenlik için yüksek hata kareler ortalaması görülmüştür. DL yöntemine göre aykırı değer içermeyen çalışmaların aksine daha fazla yanlılık görülmüştür.

Alanyazında dayanıklı yöntemlerin etki büyüklüğünün kestirim başarımı açısından herhangi bir benzetim çalışması ile karşılaşamadığından bu tez kapsamında bulunan sonuçlar ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak, öncelikle meta analizi çalışmalarında heterojenliğin uygun ölçüler yardımıyla değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer meta analizinde heterojenlik yüksek ise aykırı değer olup olmadığının da ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer aykırı değer olduğu bilinen bir çalışma varsa, bu çalışma meta analizinden çıkarılıp tekrar heterojenlik değerlendirmesi yapılmalı ve bu durumda da heterojenliğin devam edip etmediği araştırılmalıdır. Eğer yüksek heterojenlik devam ediyorsa t dağılımı yöntemi, heterojenlik azalıyorsa karışım yöntemi kullanılmalıdır. Çalışma sayısı arttıkça meta analizinde kullanılacak olan yöntemin önemi ortadan kalksa da meta analizi çalışmalarının büyük bir bölümünün 10 ve daha az sayıda çalışma içerdiği için meta analizinde seçilecek yöntem sonuçlar üzerinde doğrudan etkilidir. Alanyazındaki meta analizi çalışmalarının büyük bir bölümü az sayıda çalışmanın birleştirilmiş sonuçlarını kapsadığı için bu tez kapsamında yapılan benzetim çalışmasında 5 çalışma içeren ve bunlardan biri aykırı değer olan meta analizi sonuçları oldukça değerlidir. Bu bağlamda sadece bu sonuçları göz önünde bulunduracak olursak ortak etki büyüklüğü küçük olduğu durumda karışım yöntemi; ortak etki büyüklüğü büyük olduğu durumda ise t dağılımı yönteminin başarımları göz önünde bulundurulmalıdır.

İlerleyen süreçte bu alanda yapılabilecek çalışmalar,

Bu tezde meta analizine pozitif yönde bir aykırı değer eklenerek benzetim çalışması yapılmıştır. Birden fazla veya hem pozitif hem de negatif yönde aykırı değer de eklenerek çalışma zenginleştirilebilir. Ancak bu durumda aykırı değerleri kontrol

altında tutmak zorlaşacaktır. Çünkü aykırı değer olan çalışmalardan bir veya birkaçı aykırı değer olmama eğiliminde olacaktır.

Aykırı değerın etkili gözlem olup olmamasına göre meta analizinde kullanılan yöntemler karşılaştırılabilir.

Aykırı değer olmayan ancak etkili gözlem olan çalışmaların varlığının meta analizi sonuçlarına etkisi araştırılabilir.

Bu tezde kullanılan R yazılımına ait “Metaplus” paketi çok yavaş çalışan bir paket olduğu için benzetim sayısı 1000 ile sınırlı kalmıştır. Bilgisayarların hızlanması veya daha hızlı çalışan kodların yazılmasıyla birlikte benzetim sayısı artırılarak çalışma güncellenebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British medical journal*. 1904;2(2288):1243-6.
2. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10(1):101-29.
3. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;5(10):3-8.
4. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*: Wiley; 2009.
5. Lee W-L, Bausell RB, Berman BM. The growth of health-related meta-analyses published from 1980 to 2000. *Evaluation & the Health Professions*. 2001;24(3):327-35.
6. Sutton AJ, Higgins JPT. Recent developments in meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2008;27(5):625-50.
7. Normand S-LT. Meta-analysis formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in Medicine* 1999. p. 321-59.
8. Schmid EJ, Koch GG, LaVange LM. An overview of statistical issues and methods of meta-analysis. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 1991;1(1):103-20.
9. Hedges LV, Vevea JL. Fixed- and random-effects models in meta-analysis. *Psychological Methods*. 1998;3(4):486-504.
10. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
11. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-Analysis with R*: Springer International Publishing; 2015.
12. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2016;7(1):55-79.
13. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007;335(7626):914-6.
14. Thompson SG. Systematic Review: Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ*. 1994;309(6965):1351-5.
15. Lin L, Chu H, Hodges JS. Alternative measures of between-study heterogeneity in meta-analysis reducing the impact of outlying studies. *Biometrics*. 2017;73(1):156-66.
16. Gumedze FN, Jackson D. A random effects variance shift model for detecting and accommodating outliers in meta-analysis. *Bmc Med Res Methodol*. 2011;11(19).
17. Viechtbauer W, Cheung MWL. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010;1(2):112-25.

18. Gail M. Sullivan, Richard Feinn. Using effect size—or why the p value is not enough. *Journal of Graduate Medical Education*. 2012;4(3):279-82.
19. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Rev. ed. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1977. xv, 474-xv, p.
20. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biological Psychiatry*. 2006;59(11):990-6.
21. Julian PTH, Sally G. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: Chichester, West Sussex ; Hoboken NJ : John Wiley & Sons; 2008.
22. Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *Journal of educational and behavioral statistics*. 2005;30(3):261-93.
23. Hedges LV. Estimation of effect size from a series of independent experiments. *Psychological Bulletin*. 1982;92(2):490-9.
24. Hedges LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of educational statistics*. 1981;6(2):107-28.
25. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1951;11(6):1269-75.
26. Agresti A. *Categorical data analysis*: Wiley; 2012.
27. Stanley TD, Doucouliagos H. Neither fixed nor random weighted least squares meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2015;34(13):2116-27.
28. Rubio-Aparicio M, Lopez-Lopez JA, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Viechtbauer W, Van den Noortgate W. Estimation of an overall standardized mean difference in random-effects meta-analysis if the distribution of random effects departs from normal. *Res Synth Methods*. 2018;9(3):489-503.
29. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36(3):48.
30. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986;7(3):177-88.
31. Bowden J, Tierney JF, Copas AJ, Burdett S. Quantifying, displaying and accounting for heterogeneity in the meta-analysis of RCTs using standard and generalised Qstatistics. *Bmc Med Res Methodol*. 2011;11(1):41.
32. Langan D, Higgins JPT, Simmonds M. Comparative performance of heterogeneity variance estimators in meta-analysis: A review of simulation studies. *Res Synth Methods*. 2017;8(2):181-98.
33. Kontopantelis E, Springate DA, Reeves D. A re-analysis of the cochrane library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PLOS ONE*. 2013;8(7):e69930.
34. Hardy RJ, Thompson SG. A Likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Statistics in Medicine*. 1996;15(6):619-29.

35. Erez A, Bloom MC, Wells MT. Using random rather than fixed effects models in meta-analysis: Implications for situational specificity and validity generalization. *Personnel Psychology*. 1996;49(2):275-306.
36. Chung Y, Rabe-Hesketh S, Choi I-H. Avoiding zero between-study variance estimates in random-effects meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2013;32(23):4071-89.
37. Panityakul T, Bumrungrsup C, Knapp G. On estimating residual heterogeneity in random-effects meta-regression: a comparative study. *Journal of statistical theory and applications*. 2013;12(3):253-65.
38. Raudenbush SW. Analyzing effect sizes: Random-effects models. *The handbook of research synthesis and meta-analysis*, 2nd ed. New York, NY, US: Russell Sage Foundation; 2009. p. 295-315.
39. Sidik K, Jonkman JN. A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Statistics in Medicine*. 2007;26(9):1964-81.
40. Sidik K, Jonkman JN. A note on the empirical Bayes heterogeneity variance estimator in meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2019;38(20):3804-16.
41. Sidik K, Jonkman JN. Simple heterogeneity variance estimation for meta-analysis. *Journal of the royal statistical society: Series C (Applied Statistics)*. 2005;54(2):367-84.
42. Thorlund K, Wetterslev J, Awad T, Thabane L, Gluud C. Comparison of statistical inferences from the DerSimonian–Laird and alternative random-effects model meta-analyses – an empirical assessment of 920 Cochrane primary outcome meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2011;2(4):238-53.
43. Hedges LV. A random effects model for effect sizes. *Psychological Bulletin*. 1983;93(2):388-95.
44. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2019;10(1):83-98.
45. Novianti PW, Roes KCB, van der Tweel I. Estimation of between-trial variance in sequential meta-analyses: A simulation study. *Contemporary Clinical Trials*. 2014;37(1):129-38.
46. Baker R, Jackson D. A new approach to outliers in meta-analysis. *Health Care Manag Sc*. 2008;11(2):121-31.
47. Beath KJ. A finite mixture method for outlier detection and robustness in meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2014;5(4):285-93.
48. Beath KJ. *metaplus*: An R package for the analysis of robust meta-analysis and meta-regression. *R J*. 2016;8(1):5-16.
49. Lee KJ, Thompson SG. Flexible parametric models for random-effects distributions. *Statistics in Medicine*. 2008;27(3):418-34.
50. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2002;21(11):1539-58.

51. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
52. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1991;10(11):1665-77.
53. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 1998;17(8):841-56.
54. Galbraith RF. Graphical display of estimates having differing standard errors. *Technometrics*. 1988;30(3):271-81.
55. Galbraith RF. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1988;7(8):889-94.
56. Baujat B, Mahé C, Pignon J-P, Hill C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: Application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*. 2002;21(18):2641-52.
57. Cook RD, Weisberg S. *Residuals and influence in regression*: Chapman & Hall; 1982.
58. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. *Regression diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity*: Wiley; 1980.
59. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD000269.
60. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2001;20(6):825-40.
61. Brockwell SE, Gordon IR. A simple method for inference on an overall effect in meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2007;26(25):4531-43.