

Febril Nötropeni ve Meta-Analiz Çalışmaları

Önder Ergönül¹, Sibel Aşçıoğlu²

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

Son yıllarda klinik uygulamaların pek çok alanında meta-analizlerin öne çıktığını görüyoruz. Kanıta dayalı tıp anlayışı içinde tanımlanan yayınların kanıt sunma piramidinde kimi zaman randomize kontrollü çalışmalardan daha önde yer aldığına da tanık oluyoruz. Acaba meta-analiz çalışmalardan ne beklemeliyiz? Meta-analizler her durumda randomize çalışmalardan üstün müdür? Gerçekten kanıta dayalı yayın piramidinin neresinde yer alırlar? Bu bölümde, meta-analiz çalışmalarının avantaj ve dezavantajlarını tartışmalı bir şekilde sizlere sunacağız.

Meta-analiz, belirli bir konuda yapılmış çalışmaların istatistiksel sonuçlarını istatistiksel yöntemlerle biraraya getiren ve ortak bir sonuç elde etmeyi hedefleyen çalışmalardır. Derleme yazılardan farklıdır. Klasik derleme yazıları kalitatif, meta-analizler ise kantitatif yazılardır, pek çok çalışmanın sonucu biraraya getirilirken analitik bir işlem yapılır. Ama verilerin biraraya getirildiği (data pooling) bir çalışma da değildir. Meta-analizde veriler birleştirilmez, verilere ulaşılmaksızın, sadece istatistiksel çıkarımlardan yola çıkarak ortak bir sonuca gitmeye çalışılır.

Meta-analiz çalışmalarında amaç, sistematik ve objektif olarak önceki çalışmaların değerlendirilmesi ve özetlenmesidir. Meta-analizlere sistematik derleme de denilebilmektedir.

Meta-analize en çok ihtiyaç duyabileceğimiz durumlar:

1. Yeterli sonuçlar çıkarabilmek için örneklem sayısı az olabilir. Bir alanda tasarımı çok iyi yapılmış, çok iyi randomize edilmiş çalışmalar olabilir, ancak örneklem sayısı yeterli olmayan çalışmalar olabilir. Bu durumda, küçük çalışmaların biraraya getirilerek daha güçlü bir sonuca gitme gereksinimi vardır.

2. Meta-analizin bir diyalektiği olmalıdır: Tartışmalı konulara açıklık getirilmesi amacıyla meta-analizlere ihtiyaç duyulur. Mutlaka tartışmalı konu olmalıdır. Bu alandaki tartışmalar diyalektik iki kutba indirgenmelidir. Bu alanda yapılmış çalışmaların güçlü ve zayıf yanlarının bilinmesi gerekir. Febril nötropeni alanında pek çok tartışmalı konu vardır. Bu konuların açıklığa kavuşturulması için meta-analizlere ihtiyaç duyarız.

Muhtemel Yanlılıklar

1. “Pozitif” bildirimlerin daha çok yayınlanması,
2. İngilizce raporların daha çok yayınlanması,
3. Bazı dergilerin veri tabanlarında olmaması,
4. Tanınmış uzmanların daha çok sitasyonu,
5. Bir yazının birden çok yayınlanması,
6. Dahil etme kriterlerinin arama işleminde değişmesi.

Febril Nötropeni Alanında Yapılmış Meta-Analiz Çalışmaları

Klinik yaklaşımda yerine göre kimi zaman bir uzlaşma raporu, kimi zaman son sözü söyleyen bir ortak çalışma, kimi zaman da sıradan bir derleme gibi algılanabilmektedir.

5 Şubat 2008 tarihi itibarıyla, PubMed’de “febrile neutropenia meta-analysis” yazıldığında toplam olarak 64 yayına ulaşılmaktadır. Bu listeden;

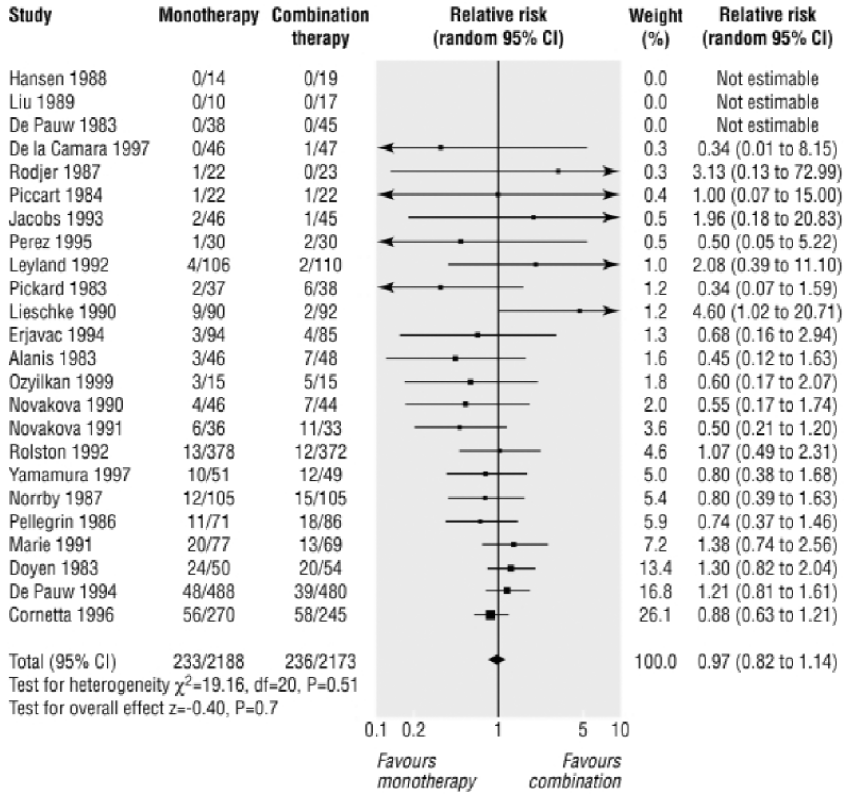
- Tekrarlayanlar (duplikasyonlar),
- Aynı çalışma olup iki farklı dergide yayınlanmış olanlar (Cochrane ve başka bir dergide aynı çalışmanın yayınlanması yaygın bir eğilim),
- Ulusal dillere tercüme niteliğinde olanlar,
- Sadece onkoloji ilaçlarının etkinliğini bildiren çalışmalar,
- HIV/AIDS ile ilgili yayınlar,
- Meta-analiz yöntemini açıklamaya yönelik istatistik alanındaki yayınlar,
- Ek yorumlar ayıklandığında ve konu antimikrobiyaller ile daraltıldığında sayı 48’e düşmektedir.

Bu yayınların yıllara göre dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir. Son olarak 2008 yılının ilk bir ayında da iki meta-analiz yayınlanmıştır. Febril nötropeni alanında yapılan meta-analizleri 2000 yılı öncesi ve sonrası olarak ayırmak mümkündür (Şekil 2). 2000 öncesi sadece 10 çalışma bulunmaktadır. Bunların arasından tarihsel anlamda önem taşıyan ve sonradan yapılan çalışmalarla farklılık gösterenlere değinmek anlamlı olacaktır.

Febril nötropeni alanında meta-analizlerin konulara göre dağılımı, aynı zamanda tartışmalı alanları işaret etmektedir. Bu yazıları genel olarak üç grupta toplayabiliriz:

1. Antibiyotik kullanımı;
 - a. Empirik antibiyotik kullanımı,
 - i. Tek versus kombine kullanım;
 - Kinolonlar,

- Aminoglikozidler;
 - ii. Antifungal profilaksisi.
 - b. Oral versus intravenöz kullanım.
2. Koloni stimulan ajanlar,
 3. Maliyet etkinlik çalışmaları.



Şekil 1. Meta-analizin yorumlanması için bir örnek grafik. Febril nötropenili hastalarda beta-laktam monoterapi ile beta-laktam kombine tedavi karşılaştırılması (2). Bu tabloda görüldüğü gibi, konuyla ilgili yapılmış çalışmalar sıralanmıştır. Her bir çalışmanın monoterapi veya kombinasyon lehine bildirdiği etki rölatif risk olarak sunulmuştur. Her bir çalışma, şekil içinde bir çizgi ve bu çizginin ortasında yer alan bir kare ile ifade edilmiştir. Çizginin sınırları güven aralığını ve dolayısıyla çalışmanın gücünü belirtir. Dikkat edilirse, karenin büyüklüğü de çizginin uzun veya kısa olması ile ilişkilidir. Çizgi kısalıdıkça, yani güven aralığı daraldıkça karenin büyüdüğünü görürüz. Karenin büyüklüğü çalışmanın gücü ile doğru orantılıdır. En alta yer alan elmas şekil ise, yapılan çalışmanın ortak sonucunu sunar. Yukarıdaki şekilde elmas, rölatif risk değeri 1'in hemen altında yer almaktadır. Bu meta-analiz, monoterapi lehine bir çıkarımla sonuçlanmıştır.

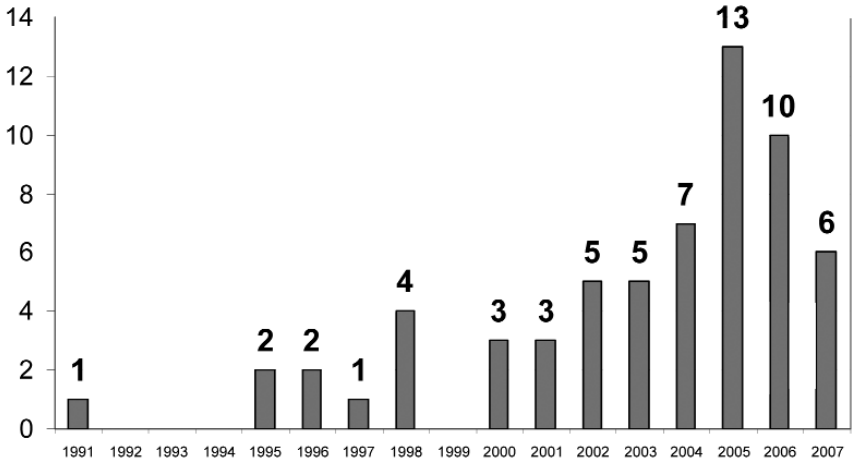
Yayınlanma yerlerine bakılırsa, beklenebileceği gibi en çok Cochrane, JAC ve JCO'de yayınlanmışlardır.

Bu bölümde, özellikle febril nötropenili hastalarda tedavi veya profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımına yönelik yapılmış meta-analizler örnek çalışmalar olarak ele alınacak ve irdelenecektir.

Meta-Analiz: Karşı Görüşler

Tıpta, büyük bir hızla artmakta olan bilgiyi uygun şekilde organize edecek ve özetleyebilecek metotlara büyük ihtiyaç vardır. Sistematik derleme ve meta-analizler bu metotlardan biridir ve uygun yerlerde ve doğru şekilde kullanıldığı zaman çok yararlı çalışmalardır. Fakat uygun konu ve doğru metodoloji kullanılarak yapılan ve sonuçları gerçekten hasta bakımında bir değişiklik yaratmış meta-analiz çok az sayıda vardır.

Bir meta-analiz yapmaya başlamadan önce, konunun çok dikkatli seçilmesi gereklidir. Büyük birkaç randomize kontrollü deneme (RKD)'nin benzer sonuçlar ortaya koyduğu bir alanda meta-analiz yapmanın bir anlamı yoktur, çünkü böyle bir durumda ortada bir soru yoktur. Herhangi bir hastalığın tedavisi veya önlenmesi gibi durumlarda, hastalara yapılacak bir girişimin etkinliğini gösterecek en doğru çalışma türü randomize kontrollü çalışmalardır ve hem örneklem büyüklüğü yeterli, hem de doğru yöntemle yapılmış birkaç çalışma birden benzer sonuçlar veriyorsa, artık o konu açıklığa kavuşmuş demektir. Ayrıca, yapılan meta-analiz de benzer so-



Şekil 2. Febril nötropeni alanında yapılmış meta-analizler. 2000 yılından itibaren istikrarlı bir artış söz konusu. 2003 yılından itibaren yayın sayısı daha da artıyor.

nuç verecektir. Meta-analizlerin gerekli ve yararlı olduğu durumlar, yapılan primer çalışmaların net bir sonuç ortaya koyamadığı durumlardır.

Meta-analiz yapılmaya karar verildikten sonra ikinci basamak, konuyla ilgili tüm çalışmaların bulunmasıdır. Bu çalışmaların bir dergide basılmış olması da gerekmez. Meta-analize sadece basılmış çalışmaların alınması “yayın yanlılığı (publication bias)” adı verilen bir tür hataya yol açar. Yayın yanlılığını şu şekilde açıklamak mümkündür; tıbbi literatürün kendisiyle ilgili yapılmış birçok çalışma, literatürün büyük çoğunluğunun sonuçları pozitif olan, yani istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmuş olan çalışmalardan oluştuğunu göstermiştir. İstatistiksel olarak anlamsız sonuç bulmuş çalışmaların yayın haline gelmesi çok daha zordur ve literatürde çok daha az bulunur. Bu nedenle bir meta-analiz, eğer sadece yayınlanmış çalışmaları içerirse, sonuçları pozitif çalışmaları özetlemek durumunda kalır ve yanlılığa düşmüş olur. Bunun önlenmesi için meta-analiz konusuyla ilgili bilinen araştırmacılara, ilaç şirketlerine yayın haline gelmemiş araştırmaları olup olmadığı sorulur, ama çoğu zaman bu iş bir polisiye araştırmaya döner ve pek sonuç vermez. Febril nötropeni hastalarıyla ilgili yapılan birçok meta-analizde yazarlar özellikle ilaç firmalarından yayınlanmamış RKD’lerle ilgili bilgi alamadıklarını belirtmişlerdir.

Konuyla ilgili çalışmalar bulunduktan sonra, bunların hangilerinin meta-analize alınacağına karar vermek önemlidir. Çalışmaların benzer sorulara yönelik olması, hasta popülasyonları, verilen tedavinin rejimleri, sonuç değerlendirmeleri, takip süreleri birbirinden çok farklı olmaması gerekir. Örneğin; bir ilaç hem pnömoni hem idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde kullanılıyorsa, ilacın etkinliğine yönelik bir meta-analizde bu iki enfeksiyonun tedavi sonuçlarını birleştirmek klinik açıdan hiç anlamlı olmaz. Aynı şekilde, nötropenik hastalarda antifungal profilaksinin etkinliğine yönelik yapılmış olan meta-analizlerde, absorbe olan ve olmayan antifungal ajanlara yönelik yapılmış çalışmaların sonuçlarını birleştirmek de hatalı bir yaklaşımdır.

Meta-analizle ilgili en önemli nokta, bir meta-analizin kalitesinin içerdiği ve özetlediği çalışmaların kalitesine bağlı olmasıdır. Meta-analizde kullanılan çalışmaların metodolojisi kötüyse ve buna bağlı olarak çalışmanın sonuçları hatalıysa bir meta-analizin bunları düzeltmesi mümkün değildir, tam meta-analizin sonuçları da hatalı olacaktır. RKD’lerde bir meta-analizin de sonuçlarını etkileyebilecek problemler şunlardır:

1. Randomizasyonun uygun yapılmış olmaması,
2. Körlemenin hiç olmaması veya yeterli yapılmamış olması,
3. Hastaların tedaviye kompliyansının düşük olması,
4. Hastaların sonuçlarının yeterli ve uygun şekilde değerlendirilmemiş olması,
5. Veriye bağlı sonuç tanımlamaları (data dependent outcome definitions),

6. Randomizasyon sonrası hastaların kaybedilmesi (loss-to-follow-up),

7. Randomizasyon sonrası hastalara protokolda olmayan başka tedaviler uygulanması.

Bütün bu hatalar, RKD'lerin sonuçlarını büyük ölçüde etkiler ve bunların meta-analiz sırasında düzeltilmesi mümkün değildir. Febril nötropenik hastalarla ilgili yapılan meta-analizlerin en büyük problemleri de buradan kaynaklanmaktadır. İçerdikleri çalışmaların büyük çoğunluğu, yukarıda sayılan metodolojik hatalardan etkilenmiştir, bu nedenle bu konuda yapılacak meta-analizlerin tam doğru sonuç vermesi pek mümkün görünmemektedir.

Kaynaklar

1. Guyatt GH, Mills EJ, Elbourne D. In the era of systematic reviews, does the size of an individual trial still matter. PLoS Medicine 2008; 5:e4.
2. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed. 2003; 326:1111.