

# Meta-Analizler

## Evet Anlamlı!

Doç.Dr.Önder Ergönül  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Bir nüanstan bir nüansa geçmek,  
bir uçtan bir uca geçmekten daha zordur**

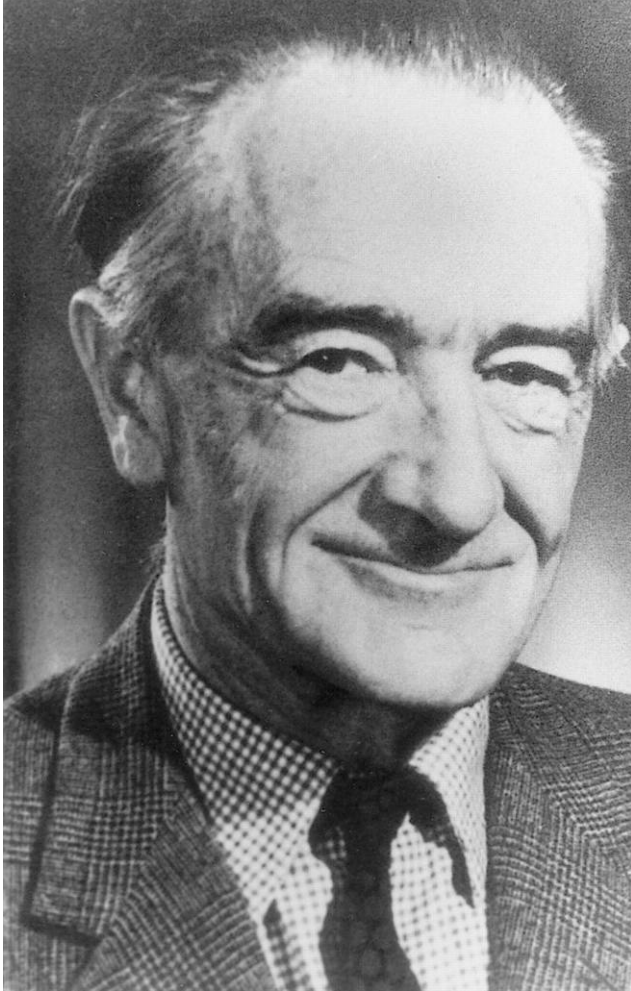
**Andre Gide**



# Meta-analiz Nedir?

- Çalışmaların bir araya getirilmesi
- Özet sonuçlar sunar
- Sistematik derleme (=kalitatif özet) değildir.
- Verilerin birleştirilmesi (=veri havuzlama) değildir.

# Meta-analizin ortaya çıkışı



R. A. Fisher (1944)

- Düşük örneklem sayılı araştırmaların bir araya getirilmesi

**W. G. Cochran (1953)**

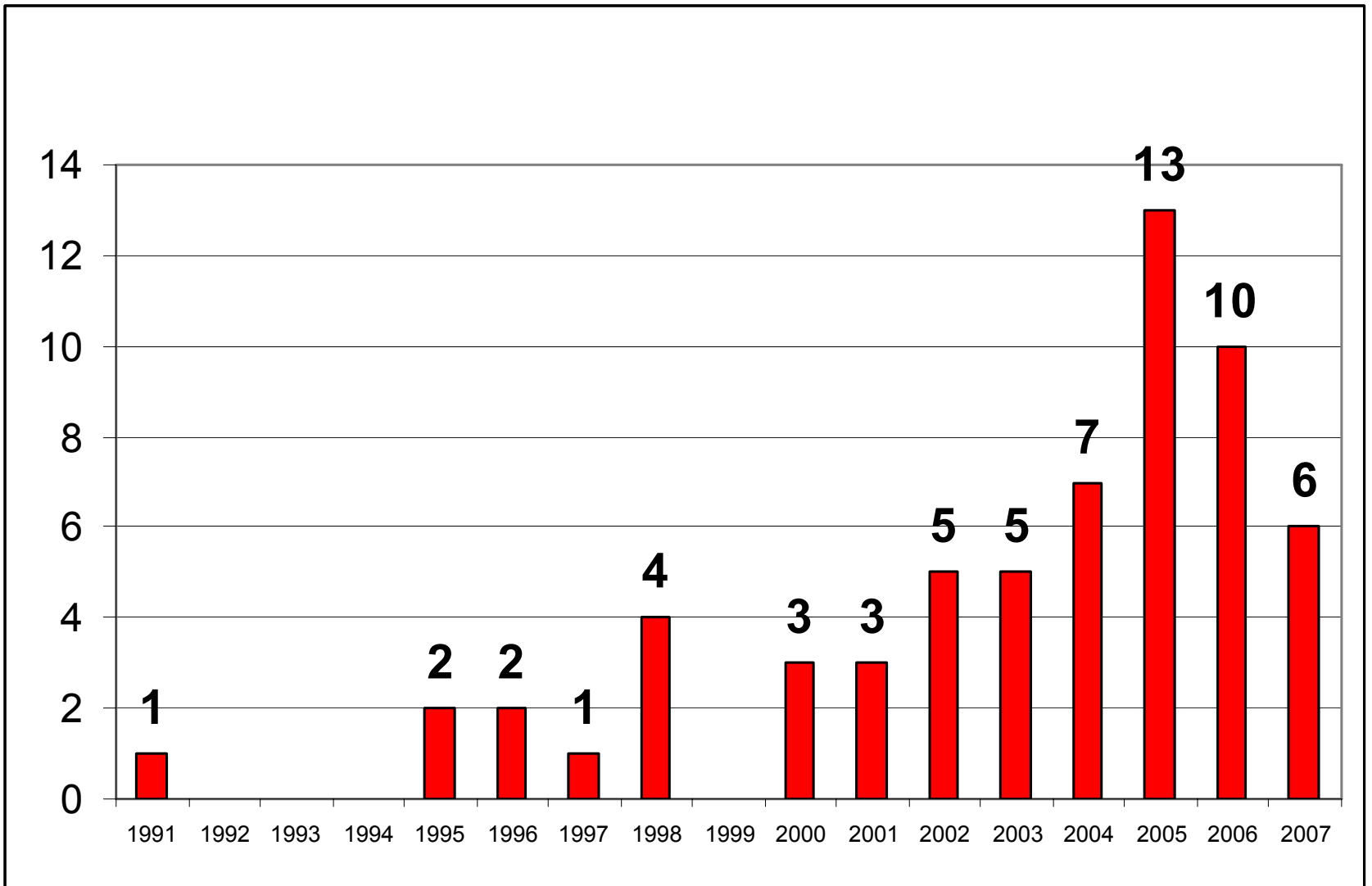
- Bugün kullanılan modelin oluşturulması

1976: Sözcük olarak kullanımı

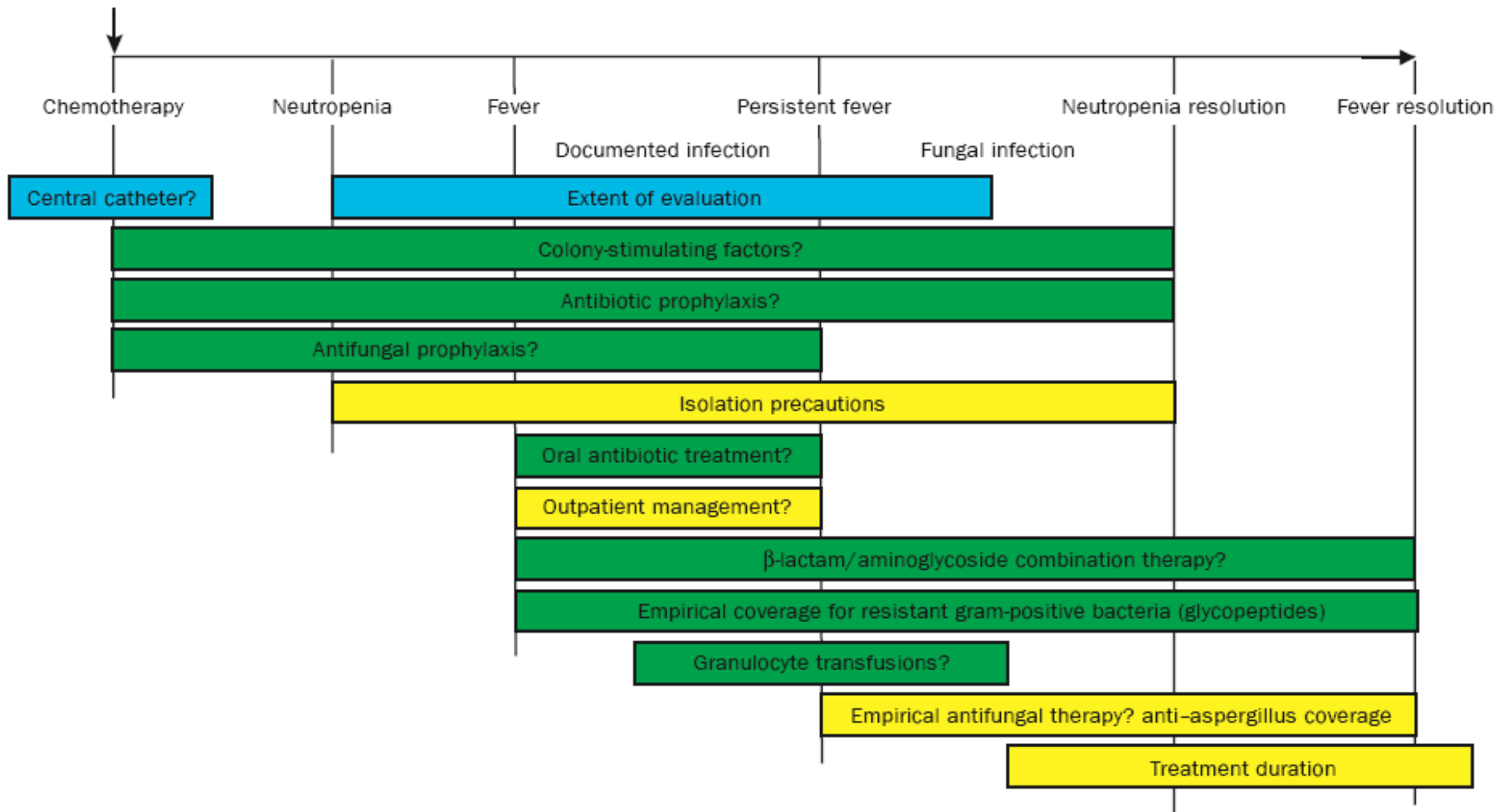
Cochran, Oxford (1992)

# Kanıt Piramidi: Meta-analiz Nerede?





# Son 30 Yilda RKÇ ve Meta-analiz Yapılan Konular





# En Sık Meta-analiz Yapılan Konular

## Antibiyotik kullanımı

Empirik antibiyotik kullanımı

Tek versus kombine kullanım

kinolonlar

aminoglikozidler

Antifungal profilaksisi

Oral versus intravenöz kullanım

## Koloni stimulan ajanlar

## Maliyet etkinlik çalışmaları

# Neden Meta-analiz Yaparız? ya da Tek bir Çalışmanın Eksikleri

- Tip II hata: Olmasına rağmen bir etkinin gösterilememesi, güçsüzlük
- Tip I hata: Olmadığı halde bir etkinin saptanması, şans etkisi ( $p$  değeri)
- Düşük etkinin saptanması daha çok hasta gerektirir.
- Tek bir çalışmada alt grup analizleri yapılamayabilir.

# In the Era of Systematic Reviews, Does the Size of an Individual Trial Still Matter?

Gordon H. Guyatt, Edward J. Mills, Diana Elbourne January 2008

Tasarımı çok iyi yapılmış çok iyi randomize edilmiş çalışmalar olabilir ancak örneklem sayısı yeterli olmayabilir. Bu durumda, küçük çalışmaların bir araya getirilerek daha güçlü bir sonuca gitme gereksinimi vardır.

# Verilerin Birleştirilmesi

- Basit yaklařım
  - Pozitif ve negatif çalışmaların sayılması
  - Etkilerin aritmetik ortalaması  
(Tüm alışmaları eşit sayar)
- Daha iyi bir yaklařım:  
Çalışmaların varyanslarının tersine göre ağırlık verir.

# Dahil Edilecek Çalışmalar

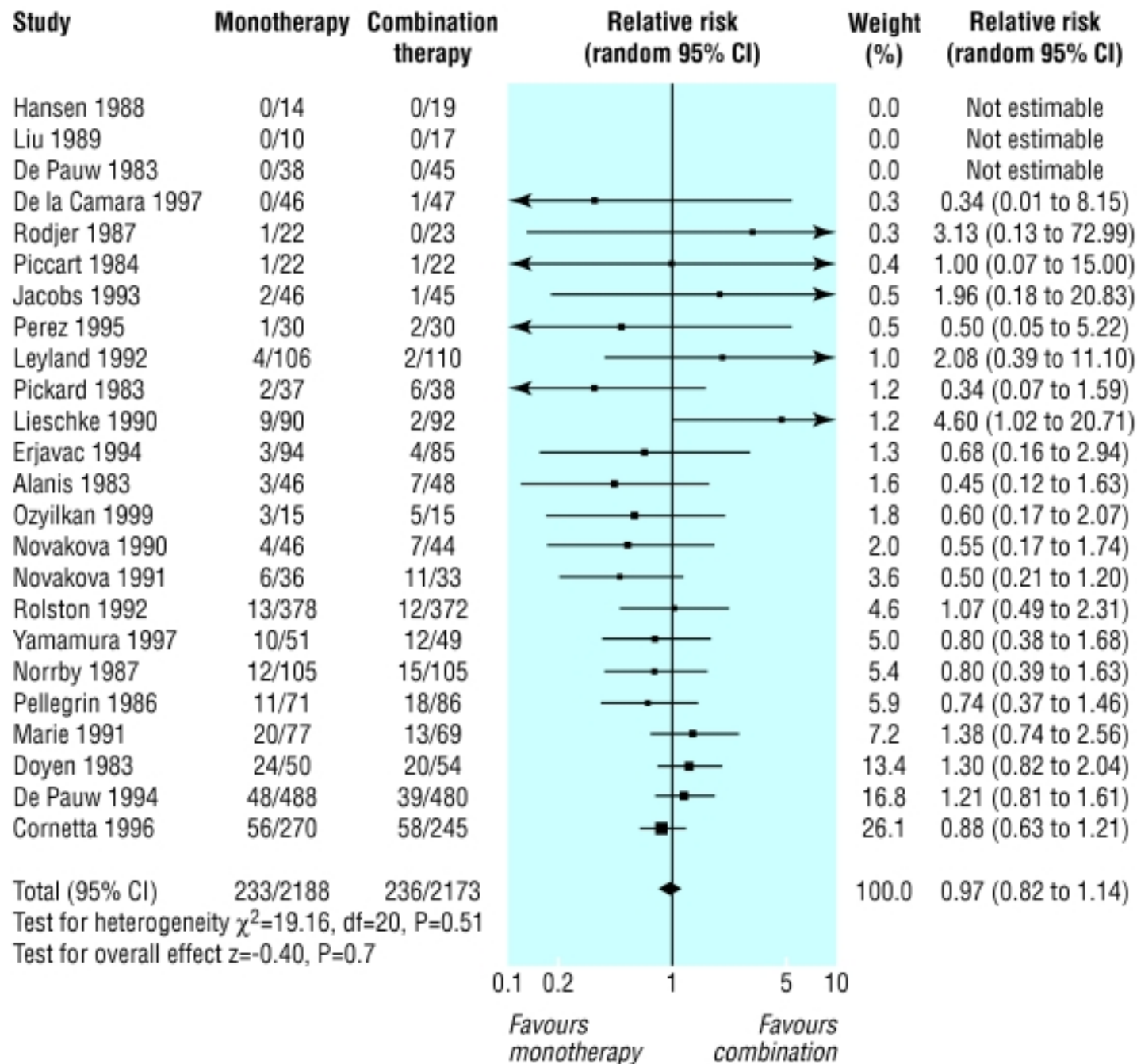
- Deneysel çalışmalar
- Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar
- Yayınlanmamış veriler
- Özetler
- Editorial, mektuplar

# İŞLEM

- Dahil etme ve hariç tutmak için yazılı protokol
- Açıkça tanımlanmış araştırma stratejisi (Medline, Cochran vs)
- Etken ve sonuç için operasyonel tanımlar
- İki ya da daha fazla kişinin tarama yapması
- Standardize sonuç etkileri (OR, NNT vs)

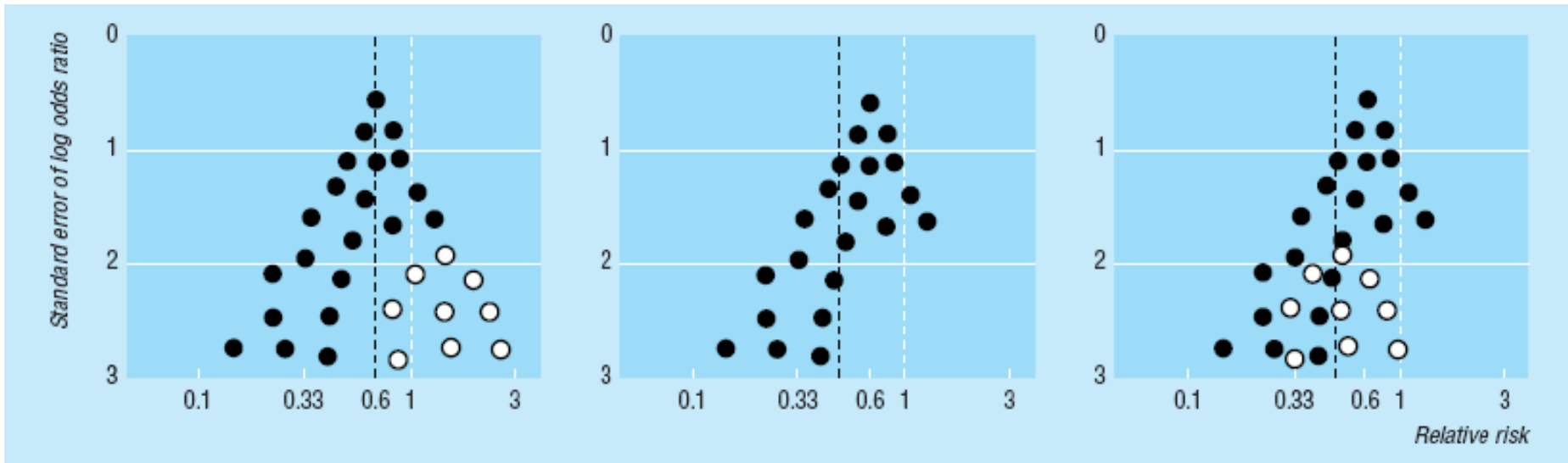
# Veri Kalitesinin Değerlendirilmesi

- Farklı çalışmalarını tartacak standart bir kalite ölçütü yoktur.
- Ancak, çalışmalar kalitelerine göre sınıflandırılabilir
- Kalitenin sonucu nasıl etkilediği belirtilmeli





# Huni Grafikleri



# Duyarlılık Analizi

- Fixed vs random etkiler
- İyi vs kötü kaliteli çalışmalar
- Randomize vs Gözlemsel çalışmalar
- Küçük vs büyük çalışmalar
- İTT vs PP çalışmalar

# Meta-analizlerin Yararları

Sistemantik ve objektif olarak önceki çalışmaların değerlendirilmesi ve pratiğe yönelik olarak özetlenmesi

Bilinen sonuçların genellenmesi  
(konsolidasyon)

# $\beta$ laktam monoterapi vs $\beta$ laktam kombinasyonu

1980-2000: 47 çalışma, 7807 hasta

9 çalışma aynı  $\beta$  laktamları kullanmış

Toplam ölüm oranı (all cause fatality, ana ölçü):  
anlamlı fark yok

Tedavi başarısı monoterapi ile daha yüksek

Süperenfeksiyon oranları aynı

Yan etkiler kombine tedavide daha yüksek

Paul M, et al. BMJ 2003

# Tartışmalı Konulara Açıklık Getirir

Febril nötropeni alanında pek çok tartışmalı konu vardır

## **DIYALEKTİK OLMALI**

monoterapi vs kombinasyon  
profilaksi: yarar vs zarar

# Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Mical Paul<sup>1,2\*</sup>, Dafna Yahav<sup>1</sup>, Abigail Fraser<sup>1</sup> and Leonard Leibovici<sup>1,2</sup>

**Sefepim** yüksek fatalite ile ilişkili: daha ileri analiz!

**Karbapenemler** psödomembranöz enterokolit ile ilişkili

**Monoterapi etkin:**

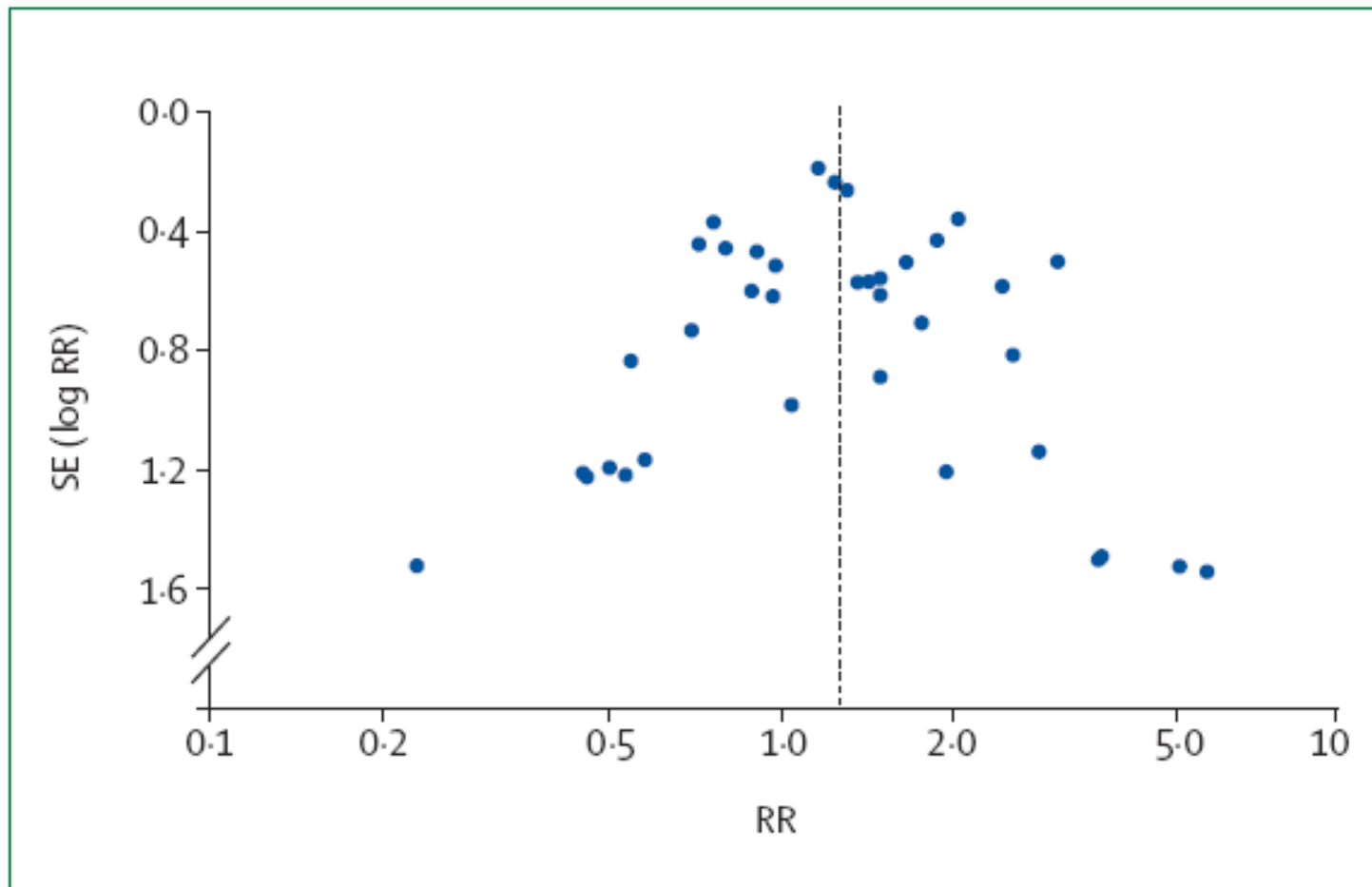
Seftazidim

Piperasilin/tazobaktam

İmipenem/silastatin

Meropenem

**JAC 2006**



**Figure 4: Funnel plot for all-cause mortality**

A plot of the trials' precision (SE of log [risk ratio (RR)]), as a measure of trial size, against RR on a logarithmic scale. The graph shows a symmetric, inverted funnel shape. Dotted line indicates combined effect estimate.

# NOT: Meta-analiz Her Zaman Son Sözü Söylemez

**Comment on: Empirical antibiotic monotherapy  
for febrile neutropenia: systematic review  
and meta-analysis of randomized controlled trials**

Kenneth V. I. Rolston\* and Gerald P. Bodey

*Department of Infectious Diseases, Infection Control and  
Employee Health, The University of Texas M.D. Anderson  
Cancer Center, Houston, TX, USA*

**Yorum:** “*Hastanemizin verileri dikkate  
alındığında seftazidimi empirik monoterapi  
ajanı olarak kullanamayız*”

**JAC 2006**



# Meta-analizlerin Yararları

Örneklem sayıları arttığı için alt gruplarda dikkate alınmayan özellikler görünür hale gelebilir

Meta-analiz daha geniş bir bakış sağlar

# Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis

*Dafna Yahav, Mical Paul, Abigail Fraser, Nadav Sarid, Leonard Leibovici*

Sefepimin var olan rehberlere göre kullanımı:

- Febril nütropenin empirik tedavisi
- Ciddi toplum kökenli pnömoni
- Hastane kökenli pnömoni

Bu meta-analiz sefepim kullanımının acilen gözden geçirilmesini öneriyor:

Tüm çalışmalardan toplam fatalite oranları çıkarılmalıdır.

Gerçekten ölüm oranı yüksekse, her bir hasta özelinde nedenler araştırılmalıdır.

**Lancet Infect Dis 2007**

# Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials

*Konstantinos Z Vardakas, George Samonis, Stavroula A Chrysanthopoulou, Ioannis A Bliziotis, Matthew E Falagas*

**Meta-analiz konsolide eder:**

Glikopeptidlerin ilk olarak empirik tedavide yeri yoktur

Bu sonuç, önceki rehberlerle tamamen uyumludur

# Diğer Yararları

Daha ileri çalışmalar yapmadan önce bilinenlerin dökümü

Klinik çalışma gerekli mi? Gerekliyse örneklem büyüklüğü ne olmalı?

# **SONUÇ: Meta-Analiz Anlamlıdır**

Konsolidasyon

Çelişkileri yanıtlar

Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı

Boşlukların saptanması