

Meta Analizine Giren Çalışmaların Homojen Olduğu Durumlarda Binary Etki Büyüklüklerinin Örneklem Büyüklüğünden ve Tedavi Etkinliği Oranlarından Etkilenme Durumları: Bir Ön Çalışma

Studies Included to Meta Analysis which the Case of Homogeneous Affected States Sample Sizes and Effect Treatment Rates with Binary Outcome Effect Sizes: A Preliminary Study

Semra ERDOĞAN,^a
E. Arzu KANIK^a

^aBiyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2010

Bu çalışma XII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi (28 Haziran-1 Temmuz 2010, Van)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
E. Arzu KANIK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Mersin,
TÜRKİYE/TURKEY
arzukanik@mersin.edu.tr

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, meta analizine giren çalışmaların homojen olduğu durumlarda gruplardaki örneklem sayısının ve tedavi etkinliği oranının; OR, RR, ARR ve NNT ve bu etki büyüklüklerine ait %95 güven aralıkları üzerine etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma ile hem tedavi hem de kontrol grubu için tedavi etkinliğinin her iki grupta birbirine eşit olduğu tüm kombinasyonlar (0.05; 0.10; 0.20; 0.50; 0.80; 0.90 ve 0.95) göz önünde bulundurularak MINITAB paket programında örneklem büyüklükleri eşit ve 10, 30, 50, 100, 200 ve 500 için ve meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 3, 5, 10 ve 20 olacak şekilde binomiyal dağılım gösteren rasgele sayılar üretilmiştir. 7 farklı etkinlik oranı ve 6 farklı örneklem büyüklüğü için toplam 140 kombinasyon denemesi yapılmıştır. Üretilen sayılardan yararlanarak OR, RR, ARR ve NNT değerleri ile bunlara ait %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Bu işlem 1000 kez tekrar edilmiştir. **Bulgular:** RR'in %95 güven aralıkları değerleri örneklem genişliğinden ve tedavi etkinliği değerlerinden etkilenmektedir. Tedavi etkinliği değeri arttıkça RR'nin güven aralığı giderek daralmakta ve en dar aralık tedavi etkinliğinin 0.95 olduğu durumda gözlenmektedir. OR'nin güven aralıkları 0.50'ye kadar bir düşüş ardından bir artış gözlenmiş ve en dar aralık tedavi etkinliğinin 0.50 olduğu durumda karşılaşılmıştır. ARR'de en geniş güven aralığı 0.50 tedavi etkinliğinde gerçekleşmektedir. NNT'de ise literatürde bildirilen problemler oldukça açık olarak gözlenmektedir. **Sonuç:** Meta analiz çalışmalarında etki büyüklükleri kullanılarak çalışmaları birleştirilmesinde ideal etki büyüklüğü seçilirken çalışmanın tedavi etkinliği oranını da göz önüne alınması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meta analizi; göreceli orantı; göreceli risk oranı; atfedilen risk; tedaviye gerekli sayı

ABSTRACT Objective: The aim of this study, to investigate the effect of groups sample sizes and effect treatment rates on OR, RR, ARR and NNT and 95% confidence intervals of this effect size, in the case of studies into meta-analysis are homogeneous. Material and methods: With this study, binomial distributed random numbers were produced as number of studies included in meta-analysis to be 3, 5, 10 and 20, in the sample size equal, for 10, 30, 50, 100, 200 and 500, and considering all combinations (0.05, 0.10, 0.20, 0.50, 0.80, 0.90 and 0.95) which treatment efficacy is equal in both treatment and placebo groups, using MINITAB software package. Total 140 combinations for seven different treatment effects and four different sample sizes simulations were repeated (trials were combined). OR, RR, ARR and NNT values and 95% confidence intervals of these values were calculated with generated numbers. This process was repeated 1000 times. Results: 95% confidence interval values of RR are affected by sample size and treatment effects. Treatment effects increases with confidence intervals for RR decreasing and the narrow range observed in the case of 95% for treatment effect. It's observed a decrease to %50, then an increase in confidence intervals for OR and the narrow range observed with the situation of 50% for treatment effect. Largest confidence intervals for ARR were observed in the case of 50% for treatment effect. Problems, reported in the literature, were observed very clear in NNT. Conclusion: Treatment efficient rate is proposed to be taken into consideration when selecting the ideal effect size in combining the studies using effect size in meta-analysis studies.

Key Words: Meta analysis; odds ratio; relative risk ratio; absolute risk reduction; number needed to treat

Etki büyüklüğü, meta analizinin temel konusu olup, teorisi ilk olarak 1977 yılında Cohen tarafından geliştirilmiştir. Etki büyüklüğü veya etki genişliği (tedavi etkisi, treatment effect) genellikle iki değişken arasındaki ilişki miktarı veya iki grup arasındaki farklılığın miktarı olarak kullanılan bir indeks değeridir. Meta analizinde çalışmaya dahil edilen her bir çalışma sayısal olarak birleştirilmeden önce çalışmaların her biri için sonuç değişkenine ait ölçümlerin (etki büyüklüklerinin) hesaplanması gerekmektedir.^{1,2}

Etki büyüklükleri verinin biçimine göre değişiklik göstermektedir. k çalışmaya ait meta analizi değerlendirilirken, meta analizine dahil edilen her bir çalışmanın sonuç değişkeni binary yapıda ise yaygın kullanılan etki büyüklükleri relatif risk (RR), odds oranı (OR), atfedilen risk (risk farklılığı, ARR) ve tedaviye gerekli sayı (NNT) özet istatistikleridir.³

Özet istatistikleri (OR, RR, ARR ve NNT) yorumlanırken araştırmadaki kullanım amaçları dikkate alınmalıdır. RR iki insidansın oranı olması özelliği ile daha çok kohort çalışmaları için kullanılmaktadır. Risk altındaki grupta hastalık insidansı arttıkça RR değeri 1'in üzerinde değer almaktadır. Bunun yanında randomize kontrollü klinik denemelerde tedavi etkinliği karşılaştırmalarında 1'den büyük RR değerleri tedavinin kontrol grubuna göre etkin olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak tedavi etkinliğinde üzerinde durulan değişken tedavi başarısı yerine tedavi başarısızlığı ise yani ölüm, nüksetme ve yan etki gibi olumsuz durumlarda 1'den küçük RR değeri tedavi etkinliğini göstermektedir. Yorumlamada bu yön değişikliği sorun yaratmaz iken RR'nin %95 güven aralığının simetrik olmaması RR'nin olumlu ya da olumsuz durumlar için ortak kullanımını sınırlandırmaktadır. OR ise vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan etki büyüklüğüdür. RR'nin aksine OR simetrik bir güven aralığına sahiptir. Ancak RR yerine kullanıldığında RR'den her zaman daha büyük tahminler vermektedir.¹⁻⁴ Bu tahminlerin populasyon etki büyüklüğünden etkilenme durumları ise henüz araştırılmamış bir konudur.

Bu çalışmanın amacı, meta analizine giren çalışmaların homojen olduğu durumda, meta analizine dahil edilen çalışma sayısının (k), gruplardaki örneklem sayısının ve tedavi etkinliği oranının, etki büyüklükleri ve bu etki büyüklüklerine ait %95 güven aralıkları üzerine etkisini araştırmaktır. Meta analizine giren çalışmaların homojen olduğu durumda, çalışmaların her birinin temsil ettiği populasyonlarda tedavi etkinliğinin ortak ve tek bir değere eşit olduğu sabit etki modeli kullanılmıştır.

Kanıtı dayalı tıp kapsamında randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde grupların tedavi etkinliği bakımından karşılaştırmalarında yaygın kullanımı nedeniyle π değerleri bu çalışmada tedavi etkinliği oranı olarak adlandırılmıştır.⁵ Tedavi ve kontrol gruplarının aynı populasyondan alındığı şeklinde kurulan H_0 hipotezinin doğru olduğu koşulu altında π parametresinin alabileceği farklı değerlerin (0.05, 0.10, 0.20, 0.50, 0.80, 0.90 ve 0.95) meta analizi sonucunda elde edilen klasik etki büyüklükleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

SİMÜLASYON ÇALIŞMASI

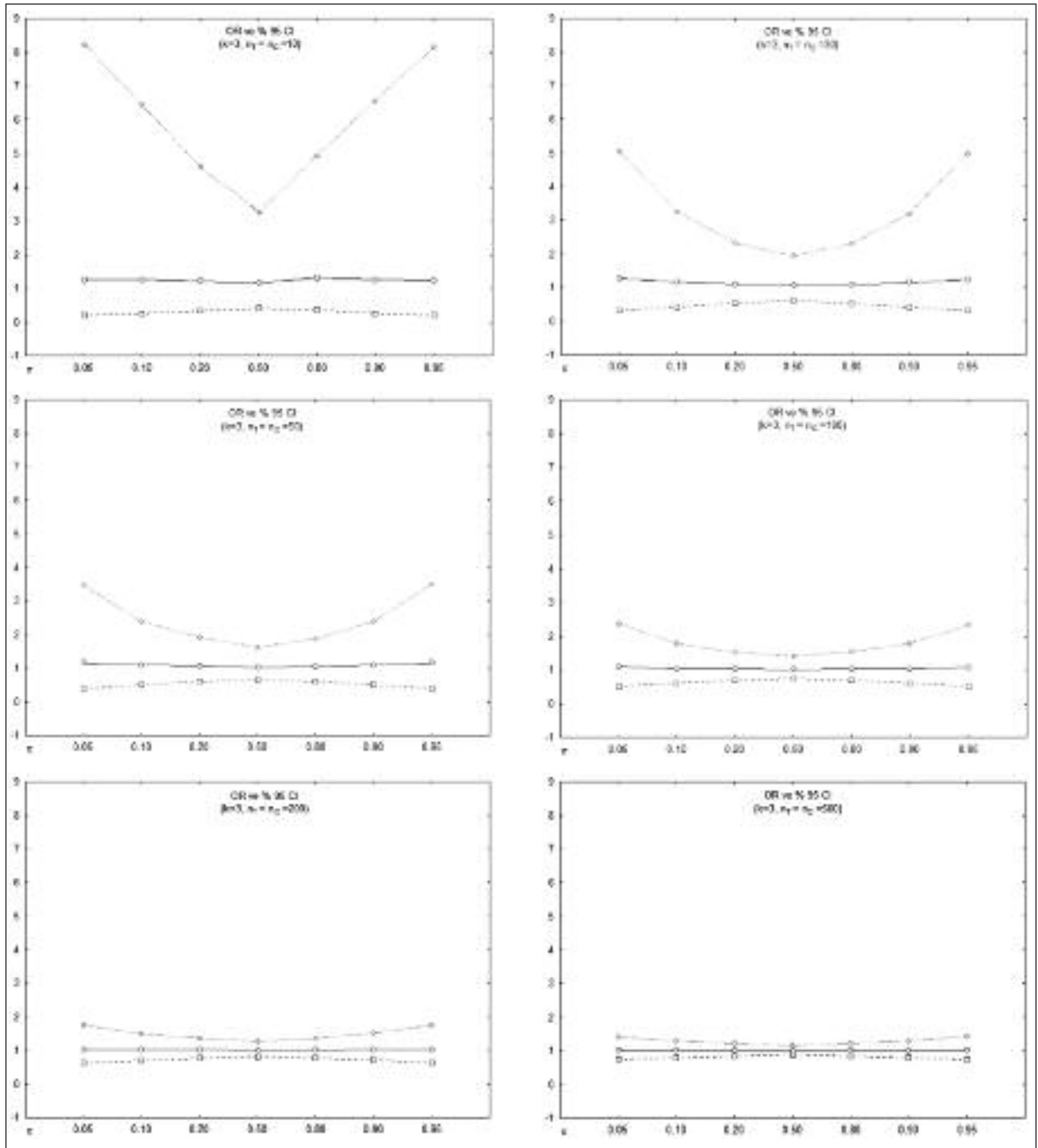
Bu çalışma ile meta analizine dahil edilen çalışmaların homojen olduğu durumlarda tedavi ve kontrol grubundaki örneklem sayısının ve tedavi etkinlik oranının etki büyüklükleri ve %95 güven aralıkları üzerine etkisini araştırmak üzere bir simülasyon çalışması yapılmıştır. Bu amaçla hem tedavi hem de kontrol grubu için tedavi etkinliği oranının her iki grupta birbirine eşit olduğu bazı kombinasyonlar (0.05, 0.10, 0.20, 0.50, 0.80, 0.90 ve 0.95) göz önünde bulundurularak MINITAB 15.0 paket programında örneklem büyüklükleri eşit olmak üzere binomiyal dağılım gösteren rasgele sayılar üretilmiştir. 7 farklı tedavi etkinliği oranı ve 6 farklı örneklem büyüklüğü (10, 30, 50, 100, 200 ve 500) için toplam 84 farklı kombinasyon için veri üretilmiştir. Excel programında yazılan bir makro yardımıyla, üretilen verilerin OR, RR, ARR ve NNT değerleri ile bunlara ait %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.^{2,3,6,7}

Her bir grupta denek sayıları eşit olmak üzere ve denek sayıları 10, 30, 50, 100, 200 ve 500 için 3 farklı çalışmanın meta analizine dahil edildiği durumlar için simülasyonlar yapılmıştır. Grup sayı-

sındaki artışın gruplardaki denek sayıları ile ilişkisini daha iyi ortaya koyabilmek amacıyla, meta analizine giren çalışma sayısı 5, 10 ve 20 olduğu durumlar için her bir grupta örneklem büyüklüğü eşit

TABLO 1: k=3 için homojen durumlara ait etki büyüklüklerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile %95 güven aralıkları.

$\pi_T = \pi_C$	$n_T = n_C$	N	OR Fixed [%95 CI]	RR Fixed [%95 CI]	ARR Fixed [%95 CI]	NNT Fixed [%95 CI]
0.05	10	60	1.25 ± 0.85 [0.20-8.22]	1.20 ± 0.72 [0.22-6.82]	0.04 ± 0.04 [-0.10-0.19]	7722.17 ± 8.70 [-28.75-5.70]
	30	180	1.25 ± 0.88 [0.32-5.06]	1.22 ± 0.81 [0.33-4.64]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.09]	48.86 ± 29.03 [-14.66-11.53]
	50	300	1.15 ± 0.67 [0.39-3.45]	1.13 ± 0.63 [0.40-3.24]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.07]	70.11 ± 47.66 [-94.73-15.15]
	100	600	1.10 ± 0.43 [0.51-2.36]	1.09 ± 0.40 [0.53-2.26]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	111.29 ± 88.14 [-52.17-21.84]
	200	1200	1.03 ± 0.28 [0.61-1.75]	1.03 ± 0.26 [0.62-1.70]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	185.69 ± 173.16 [-89.95-30.43]
	500	3000	1.01 ± 0.17 [0.73-1.40]	1.01 ± 0.16 [0.74-1.38]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	298.97 ± 340.82 [-225.68-47.19]
0.10	10	60	1.26 ± 0.98 [0.25-6.44]	1.19 ± 0.79 [0.29-5.08]	0.06 ± 0.05 [-0.11-0.23]	18.65 ± 9.43 [-90.67-4.62]
	30	180	1.16 ± 0.69 [0.42-3.26]	1.13 ± 0.60 [0.45-2.89]	0.03 ± 0.03 [-0.05-0.12]	41.37 ± 28.97 [100.3-8.69]
	50	300	1.09 ± 0.49 [0.50-2.38]	1.07 ± 0.43 [0.53-2.18]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.10]	55.32 ± 43.90 [-21.03-11.06]
	100	600	1.03 ± 0.29 [0.60-1.77]	1.03 ± 0.26 [0.63-1.67]	0.02 ± 0.01 [-0.03-0.07]	92.65 ± 85.03 [-38.67-15.59]
	200	1200	1.02 ± 0.20 [0.70-1.49]	1.01 ± 0.18 [0.72-1.43]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	133.84 ± 144.77 [-7.76-21.77]
	500	3000	1.01 ± 0.12 [0.79-1.28]	1.01 ± 0.11 [0.81-1.25]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	254.89 ± 325.27 [-41.64-34.67]
0.20	10	60	1.22 ± 0.93 [0.33-4.62]	1.13 ± 0.67 [0.4-3.34]	0.08 ± 0.06 [-0.12-0.29]	15.04 ± 9.17 [-8.58-3.68]
	30	180	1.10 ± 0.46 [0.52-2.31]	1.06 ± 0.35 [0.59-1.94]	0.05 ± 0.04 [-0.07-0.16]	33.96 ± 26.97 [-11.28-6.42]
	50	300	1.07 ± 0.34 [0.60-1.90]	1.05 ± 0.27 [0.66-1.66]	0.04 ± 0.03 [-0.05-0.13]	43.45 ± 39.99 [-9.20-8.11]
	100	600	1.02 ± 0.21 [0.68-1.52]	1.01 ± 0.17 [0.73-1.40]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.09]	75.34 ± 78.68 [0.20-11.62]
	200	1200	1.02 ± 0.15 [0.76-1.35]	1.01 ± 0.12 [0.81-1.27]	0.02 ± 0.01 [-0.03-0.06]	114.75 ± 140.78 [55.39-16.31]
	500	3000	1.00 ± 0.09 [0.84-1.20]	1.00 ± 0.07 [0.87-1.16]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	196.61 ± 279.76 [-55.57-25.76]
0.50	10	60	1.16 ± 0.68 [0.41-3.25]	1.04 ± 0.30 [0.62-1.75]	0.11 ± 0.08 [-0.14-0.35]	13.37 ± 9.27 [-9.92-2.95]
	30	180	1.07 ± 0.35 [0.60-1.93]	1.02 ± 0.17 [0.76-1.37]	0.06 ± 0.05 [-0.08-0.21]	28.48 ± 26.05 [-79.00-5.03]
	50	300	1.02 ± 0.24 [0.64-1.60]	1.00 ± 0.12 [0.80-1.26]	0.05 ± 0.03 [-0.07-0.16]	41.33 ± 41.35 [-6.00-6.57]
	100	600	1.01 ± 0.17 [0.74-1.40]	1.00 ± 0.08 [0.86-1.18]	0.03 ± 0.03 [-0.05-0.11]	62.54 ± 71.79 [4.71-9.25]
	200	1200	1.00 ± 0.12 [0.80-1.26]	1.00 ± 0.06 [0.89-1.12]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.08]	100.37 ± 135.58 [-9.67-13.02]
	500	3000	1.00 ± 0.07 [0.87-1.16]	1.00 ± 0.04 [0.93-1.07]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	161.35 ± 251.05 [-35.17-20.66]
0.80	10	60	1.24 ± 0.92 [0.35-4.95]	1.02 ± 0.14 [0.78-1.32]	0.08 ± 0.06 [-0.12-0.29]	15.06 ± 9.25 [-8.88-3.69]
	30	180	1.08 ± 0.44 [0.51-2.28]	1.00 ± 0.08 [0.87-1.16]	0.05 ± 0.04 [-0.07-0.16]	33.98 ± 27.58 [-6.21-6.38]
	50	300	1.05 ± 0.32 [0.59-1.86]	1.00 ± 0.06 [0.89-1.12]	0.04 ± 0.03 [-0.05-0.13]	47.28 ± 43.33 [-13.18-8.23]
	100	600	1.03 ± 0.21 [0.69-1.54]	1.00 ± 0.04 [0.93-1.09]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.09]	74.87 ± 78.53 [-27.11-11.66]
	200	1200	1.01 ± 0.14 [0.76-1.34]	1.00 ± 0.03 [0.95-1.06]	0.02 ± 0.01 [-0.03-0.06]	119.74 ± 143.04 [-50.86-16.55]
	500	3000	1.01 ± 0.09 [0.84-1.21]	1.00 ± 0.02 [0.97-1.04]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	217.09 ± 309.28 [-32.23-25.97]
0.90	10	60	1.26 ± 0.97 [0.25-6.55]	1.00 ± 0.09 [0.82-1.22]	0.06 ± 0.05 [-0.11-0.23]	18.68 ± 10.13 [-72.52-4.64]
	30	180	1.15 ± 0.59 [0.42-3.17]	1.00 ± 0.05 [0.91-1.11]	0.03 ± 0.03 [-0.05-0.12]	40.75 ± 27.93 [0.28-8.57]
	50	300	1.09 ± 0.47 [0.50-2.38]	1.00 ± 0.04 [0.93-1.08]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.10]	56.54 ± 44.93 [-17.51-11.03]
	100	600	1.02 ± 0.29 [0.60-1.76]	1.00 ± 0.03 [0.95-1.05]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.07]	92.89 ± 85.94 [-33.08-15.53]
	200	1200	1.03 ± 0.21 [0.71-1.51]	1.00 ± 0.02 [0.96-1.04]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	140.58 ± 155.56 [-69.49-21.75]
	500	3000	1.00 ± 0.12 [0.79-1.27]	1.00 ± 0.01 [0.98-1.02]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	254.43 ± 325.21 [2.89-34.48]
0.95	10	60	1.24 ± 0.86 [0.20-8.15]	1.00 ± 0.06 [0.85-1.18]	0.04 ± 0.04 [-0.10-0.19]	21.80 ± 9.28 [-37.58-5.59]
	30	180	1.24 ± 0.91 [0.32-4.99]	1.00 ± 0.04 [0.93-1.07]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.09]	47.68 ± 28.04 [3.86-11.38]
	50	300	1.15 ± 0.70 [0.39-3.49]	1.00 ± 0.03 [0.95-1.05]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.07]	69.25 ± 46.38 [-99.09-15.21]
	100	600	1.07 ± 0.44 [0.50-2.30]	1.00 ± 0.02 [0.96-1.04]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	115.34 ± 89.04 [-41.49-21.78]
	200	1200	1.03 ± 0.28 [0.61-1.75]	1.00 ± 0.01 [0.97-1.03]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	180.65 ± 171.31 [-82.81-30.37]
	500	3000	1.01 ± 0.17 [0.73-1.41]	1.00 ± 0.01 [0.98-1.02]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	319.67 ± 354.99 [-88.54-47.96]



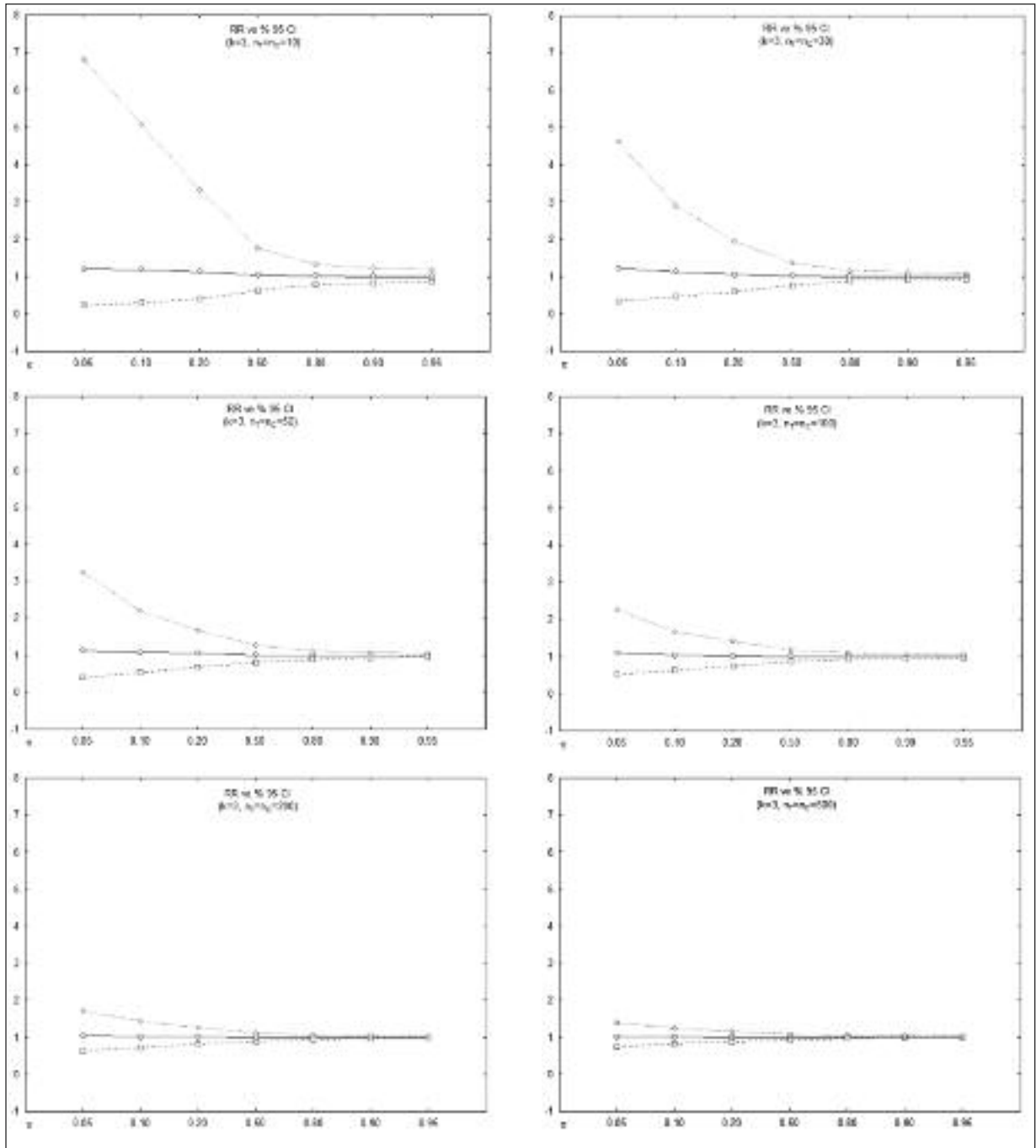
ŞEKİL 1: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen OR ve % 95 Güven aralıkları (k=3).

ve denek sayıları 50 ve 500 olan denemeler için de analizler gerçekleştirilmiştir. Tüm işlemler 1000 kez tekrar edilmiştir.

BULGULAR

Hem tedavi grubunda hem de kontrol grubunda tedavi etkinlik oranlarına ve örneklem büyüklükle-

rine göre meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 3 olduğunda etki büyüklüklerinin beklenen değerleri ve %95 güven aralıkları Tablo 1’de, grafiksel olarak da Şekil 1-4’de verilmiştir. Meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 5 olduğunda etki büyüklüklerine ait ortalama ve standart sapma değerleri ile %95 güven aralıkları Tablo 2’de, grafiksel göste-

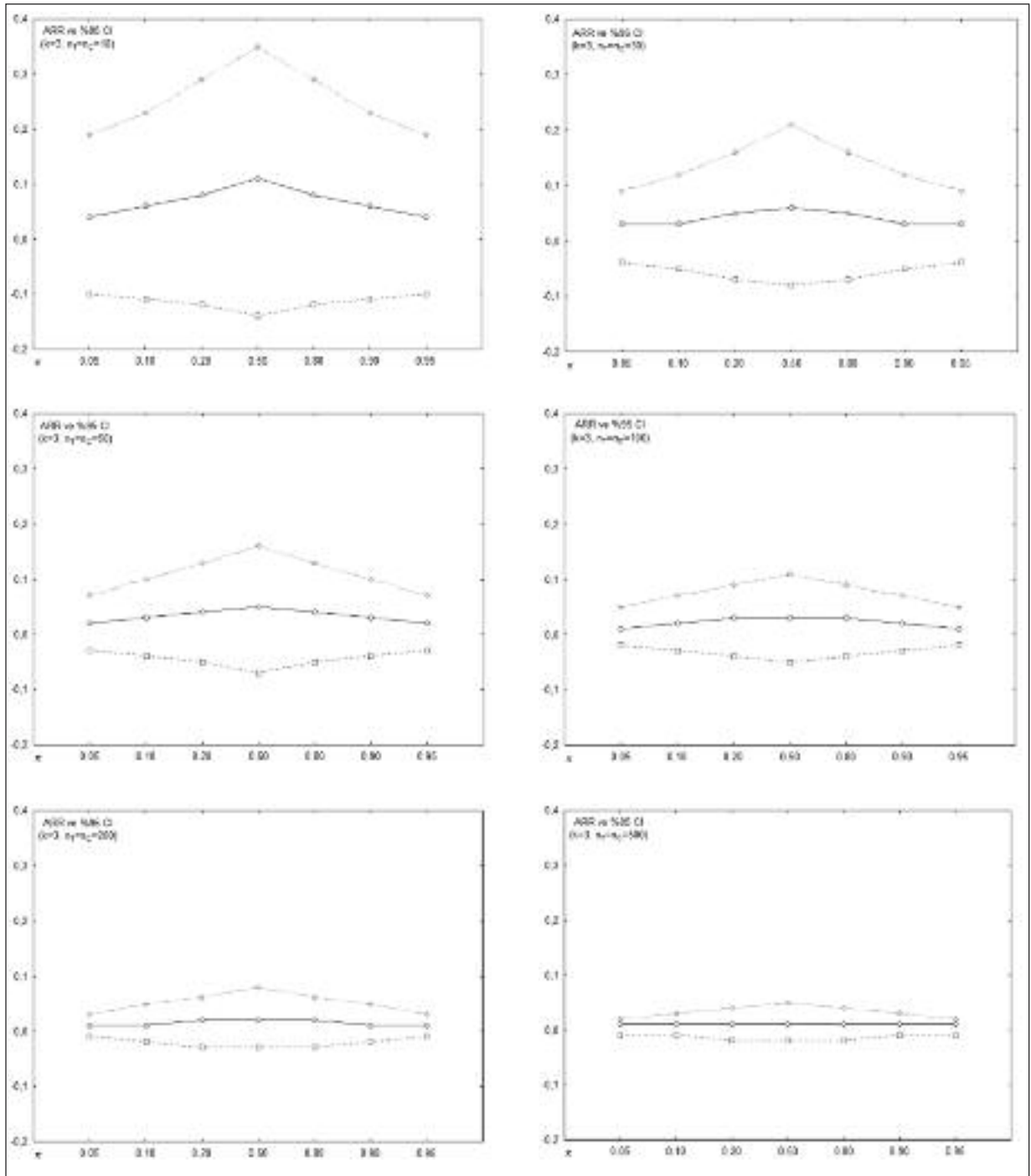


ŞEKİL 2: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen RR ve % 95 Güven aralıkları ($k=3$).

rimleri ise Şekil 5-8'de verilmiştir. Meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 10 olduğunda ise etki büyüklüklerine ait ortalama ve standart sapma değerleri ile %95 güven aralıkları Tablo 3'de, grafiksel gösterimleri ise Şekil 9-12'de verilmiştir. Meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 20 olduğunda ise etki büyüklüklerine ait ortalama ve standart sapma

değerleri ile %95 güven aralıkları Tablo 4'de, grafiksel gösterimleri ise Şekil 13-16'da verilmiştir.

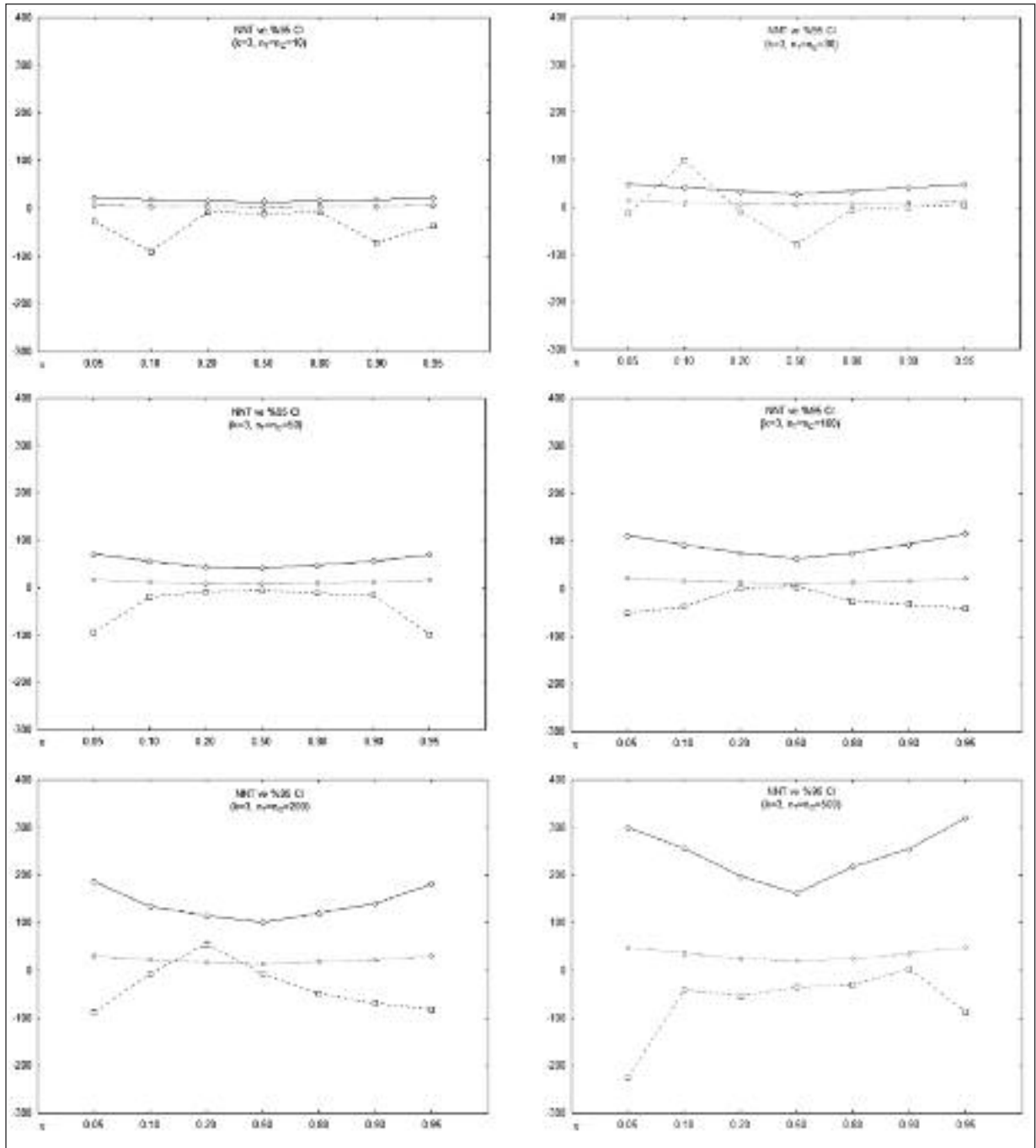
OR değerleri incelendiğinde, meta analizine dahil edilen çalışma sayısı 3 iken, $n_T = n_C = 10, 30, 50, 100$ ve 200 için π değeri 0.05'den 0.50'ye kadar bir düşüş gösterirken, 0.50'den sonra tekrar bir artış göstermektedir (Tablo 1). Meta analizine dahil



ŞEKİL 3: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen ARR ve % 95 Güven aralıkları (k=3).

edilen çalışma sayısı 5, 10 ve 20 olduğunda da benzer durumla karşılaşılmaktadır (Tablo 2-4). $n_T = n_C = 500$ 'de ise meta analizine dahil edilen çalışma sayısı ne olursa olsun, OR değeri 1'e oldukça yakın hatta tüm π değerlerinde neredeyse 1 değeri göz-

lenmektedir (Tablo1-4). Güven aralıkları incelendiğinde ise tüm örneklem sayıları için 0.50'ye kadar bir daralma gözlenmekte iken tedavi etkinlik oranı 0.50'nin üzerine çıktığında güven aralığının genişlediği fark edilmektedir. En dar aralık tedavi



ŞEKİL 4: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen NNT ve % 95 Güven aralıkları ($k=3$).

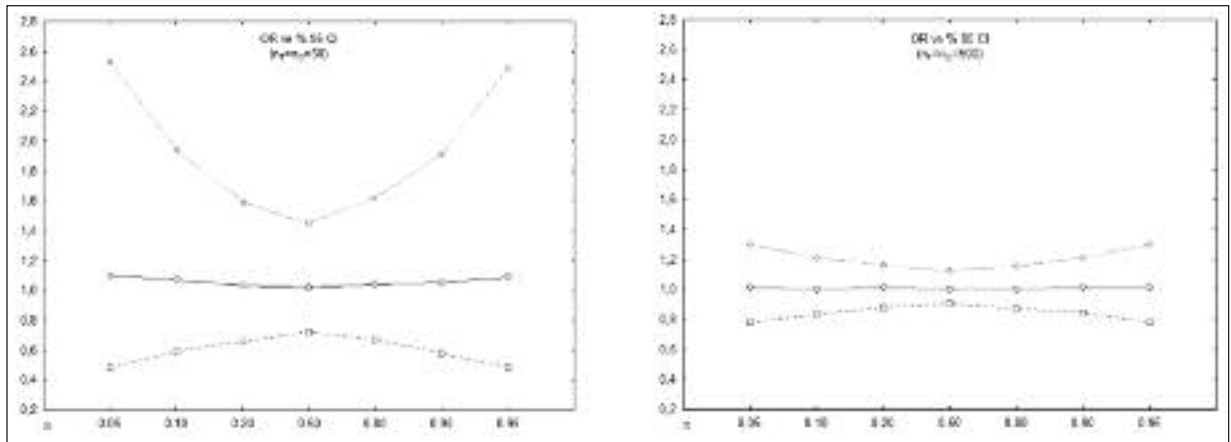
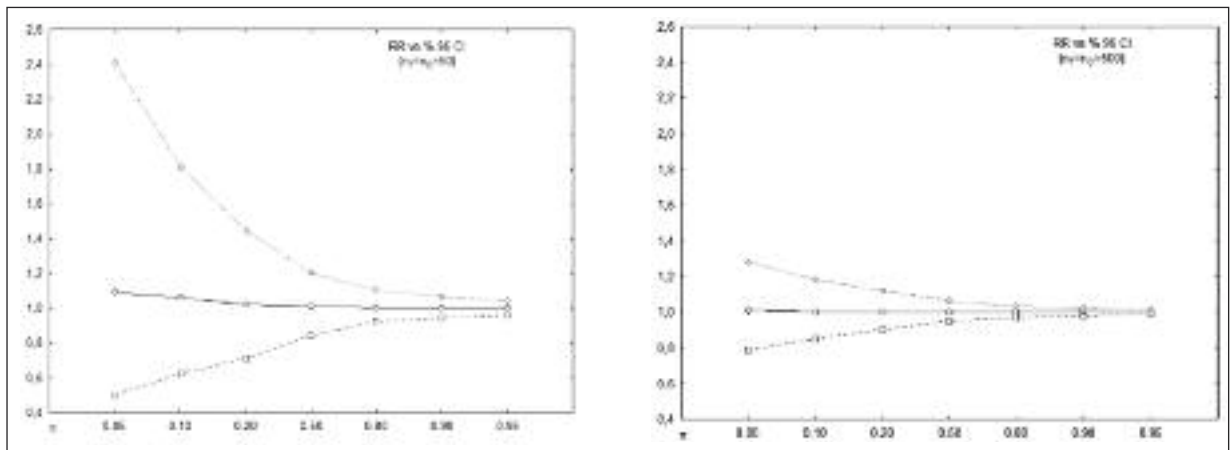
etkinliği oranının 0.50 olduğu durumda karşılaşılmaktadır. Güven aralıkları çalışma sayısı 3 olduğunda çok geniş iken çalışma sayısı artırıldıkça güven aralıklarının da daraldığı gözlenmektedir (Şekil 1, 5, 9 ve 13).

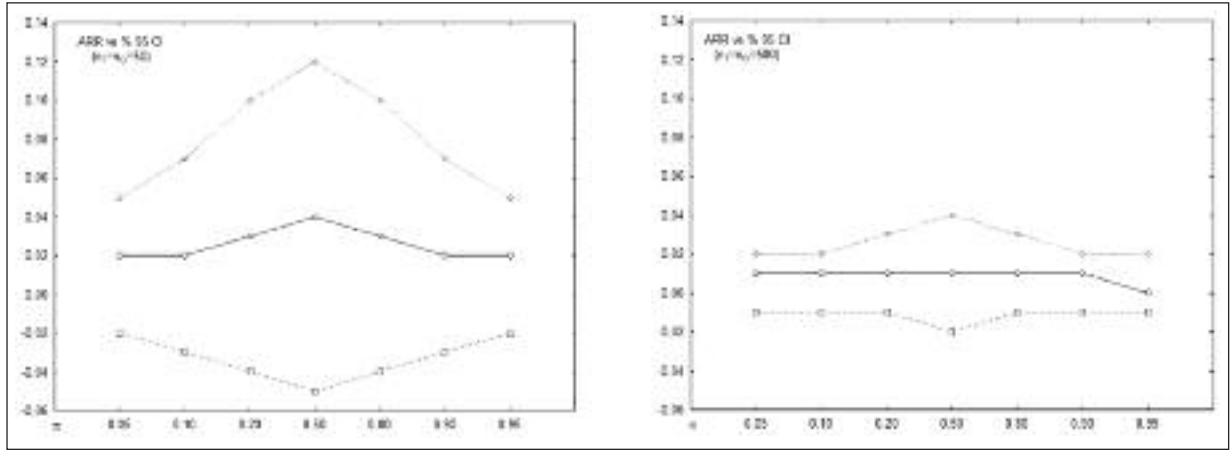
RR değerleri incelendiğinde, çalışma sayısı ne olursa olsun, örneklem sayısı $n_T = n_C = 10, 30, 50,$

100 ve 200 olduğu durumlarda π değeri 0.05'den 0.50'ye doğru ilerledikçe RR değerlerinde bir düşüş gözlenmekte ve π değeri 0.50'den itibaren RR değeri 1'de sabitlenmektedir. Denek sayısı $n_T = n_C = 500$ 'de olduğunda RR değeri tüm π değerleri için neredeyse 1 değerini almaktadır (Tablo 1-4). Güven aralıkları incelendiğinde ise OR'nin aksine π

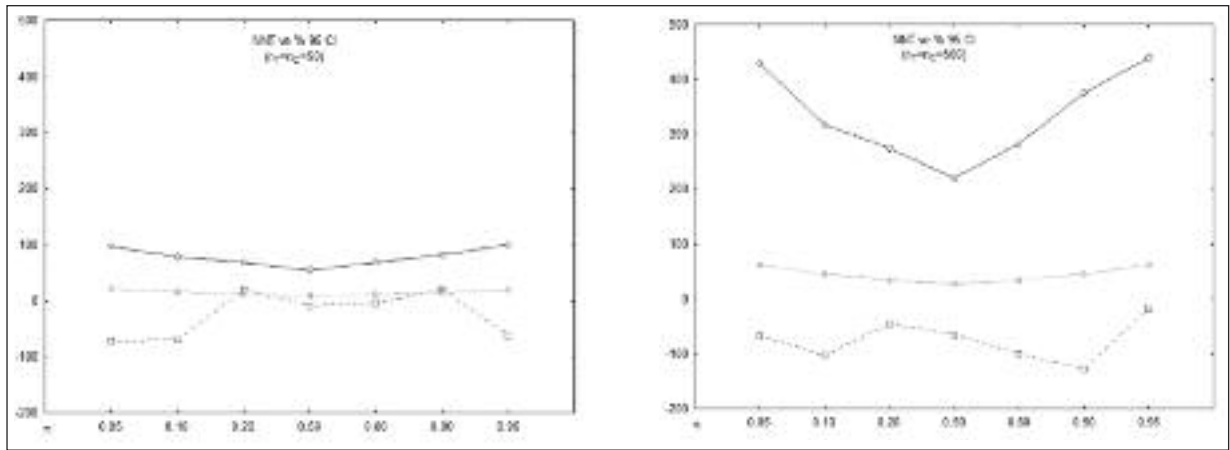
TABLO 2: k=5 için homojen durumlara ait etki büyüklüklerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile %95 güven aralıkları.

$\pi_T = \pi_C$	$n_T = n_C$	N	OR Fixed [%95 CI]	RR Fixed [%95 CI]	ARR Fixed [%95 CI]	NNT Fixed [%95 CI]
0.05	50	500	1.10 ± 0.51 [0.48-2.53]	1.09 ± 0.48 [0.50-2.41]	0.02 ± 0.01 [-0.02-0.05]	97.04 ± 76.84 [-71.00-19.42]
	500	5000	1.01 ± 0.13 [0.78-1.30]	1.01 ± 0.13 [0.79-1.28]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	429.36 ± 555.61 [-66.79-60.94]
0.10	50	500	1.07 ± 0.33 [0.59-1.94]	1.06 ± 0.30 [0.62-1.81]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.07]	77.78 ± 70.83 [-70.95-14.09]
	500	5000	1.00 ± 0.10 [0.83-1.21]	1.00 ± 0.09 [0.85-1.18]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.02]	317.07 ± 451.53 [-102.25-44.08]
0.20	50	500	1.03 ± 0.23 [0.66-1.59]	1.02 ± 0.19 [0.71-1.45]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.10]	68.19 ± 67.91 [19.24-10.60]
	500	5000	1.01 ± 0.07 [0.88-1.16]	1.00 ± 0.06 [0.90-1.12]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	274.98 ± 460.48 [-46.28-33.33]
0.50	50	500	1.02 ± 0.18 [0.72-1.45]	1.01 ± 0.09 [0.84-1.20]	0.04 ± 0.03 [-0.05-0.12]	54.28 ± 60.42 [-9.80-8.46]
	500	5000	1.00 ± 0.06 [0.90-1.12]	1.00 ± 0.03 [0.95-1.06]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	219.81 ± 366.82 [-64.62-26.78]
0.80	50	500	1.04 ± 0.25 [0.67-1.62]	1.00 ± 0.05 [0.92-1.10]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.10]	68.61 ± 68.77 [-4.98-10.64]
	500	5000	1.00 ± 0.07 [0.87-1.15]	1.00 ± 0.01 [0.97-1.03]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	282.06 ± 462.46 [-100.13-33.12]
0.90	50	500	1.05 ± 0.33 [0.58-1.91]	1.00 ± 0.03 [0.94-1.06]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.07]	81.72 ± 72.64 [19.03-14.18]
	500	5000	1.01 ± 0.09 [0.84-1.21]	1.00 ± 0.01 [0.98-1.02]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.02]	375.54 ± 531.22 [-127.68-45.03]
0.95	50	500	1.09 ± 0.51 [0.48-2.49]	1.00 ± 0.02 [0.96-1.04]	0.02 ± 0.01 [-0.02-0.05]	99.70 ± 77.24 [-62.69-19.33]
	500	5000	1.01 ± 0.13 [0.78-1.30]	1.00 ± 0.01 [0.99-1.01]	0.00 ± 0.00 [-0.01-0.02]	439.08 ± 543.91 [-17.74-61.79]

**ŞEKİL 5:** Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen OR ve % 95 Güven aralıkları (k=5).**ŞEKİL 6:** Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen RR ve % 95 Güven aralıkları (k=5).



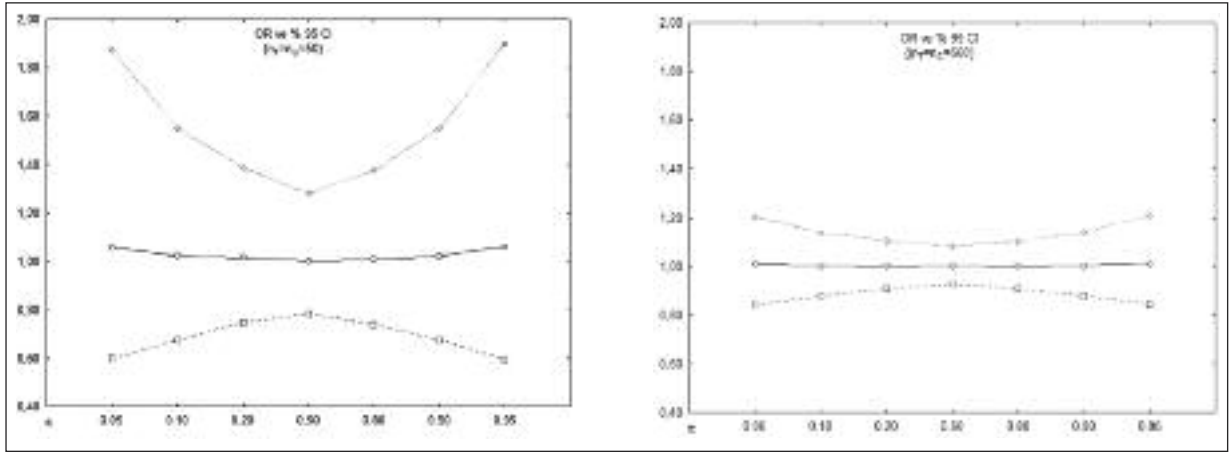
ŞEKİL 7: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen ARR ve % 95 Güven aralıkları (k=5).



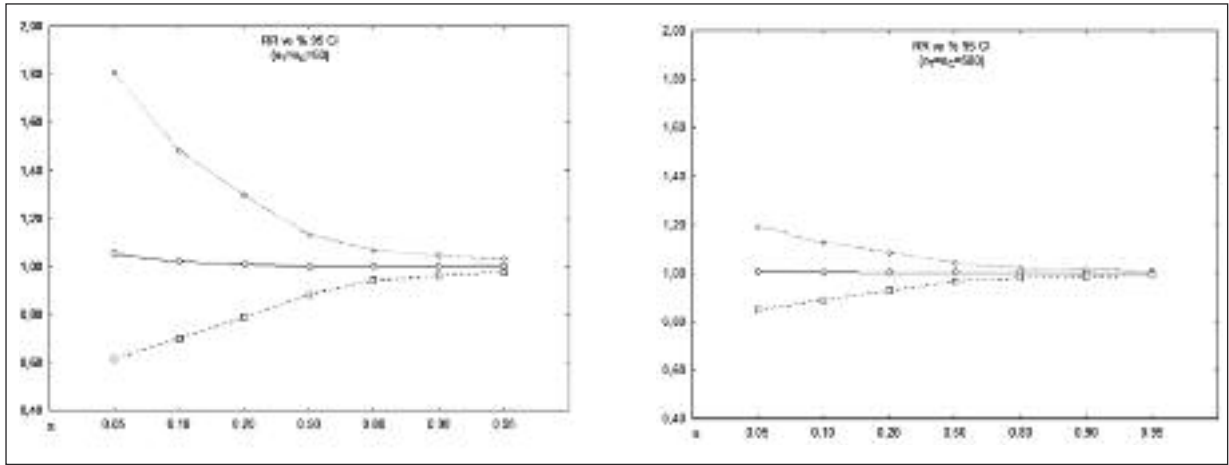
ŞEKİL 8: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen NNT ve % 95 Güven aralıkları (k=5).

TABLO 3: k=10 için homojen durumlara ait etki büyüklüklerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile %95 güven aralıkları.

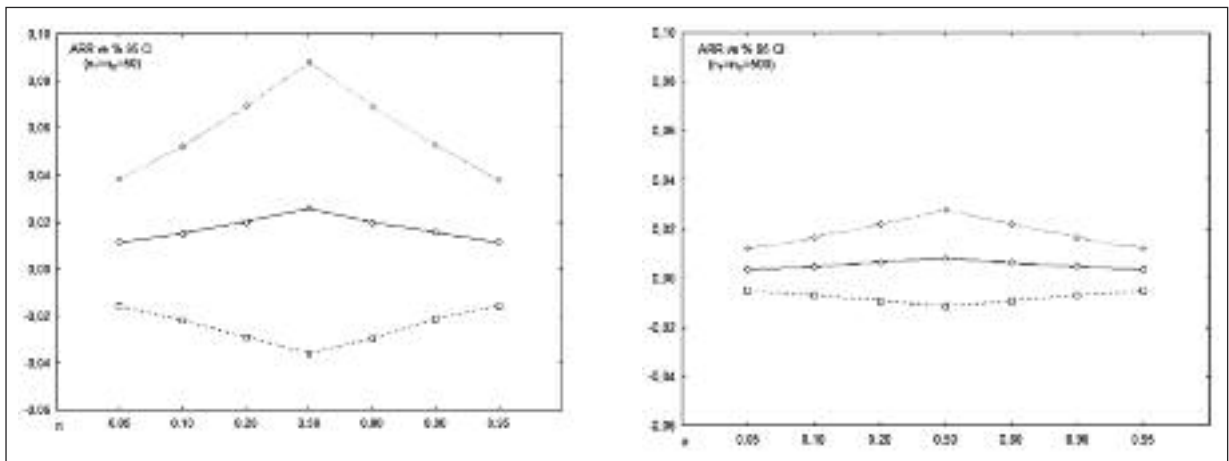
$\pi_T = \pi_C$	$n_T = n_C$	N	OR Fixed [%95 CI]	RR Fixed [%95 CI]	ARR Fixed [%95 CI]	NNT Fixed [%95 CI]
0.05	50	1000	1.06 ± 0.32 [0.60-1.87]	1.05 ± 0.30 [0.61-1.81]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	159.81 ± 148.62 [-81.16-27.25]
	500	10000	1.01 ± 0.09 [0.84-1.21]	1.01 ± 0.09 [0.85-1.19]	0.00 ± 0.00 [-0.01-0.01]	713.83 ± 1037.31 [-93.29-86.81]
0.10	50	1000	1.02 ± 0.22 [0.68-1.55]	1.02 ± 0.20 [0.70-1.48]	0.02 ± 0.01 [-0.02-0.05]	120.22 ± 124.18 [-36.77-19.91]
	500	10000	1.00 ± 0.07 [0.88-1.14]	1.00 ± 0.06 [0.89-1.13]	0.00 ± 0.00 [-0.01-0.02]	570.86 ± 921.29 [-151.36-63.29]
0.20	50	1000	1.02 ± 0.17 [0.74-1.39]	1.01 ± 0.13 [0.79-1.30]	0.02 ± 0.02 [-0.03-0.07]	108.64 ± 127.64 [2.94-15.05]
	500	10000	1.00 ± 0.05 [0.91-1.10]	1.00 ± 0.04 [0.92-1.08]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	438.91 ± 829.62 [120.85-47.03]
0.50	50	1000	1.00 ± 0.13 [0.78-1.28]	1.00 ± 0.06 [0.88-1.13]	0.03 ± 0.02 [-0.04-0.09]	89.08 ± 117.01 [40.28-11.88]
	500	10000	1.00 ± 0.04 [0.93-1.08]	1.00 ± 0.02 [0.96-1.04]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	349.53 ± 680.16 [118.93-37.63]
0.80	50	1000	1.01 ± 0.16 [0.74-1.37]	1.00 ± 0.03 [0.94-1.06]	0.02 ± 0.01 [-0.03-0.07]	100.70 ± 114.59 [-35.92-15.00]
	500	10000	1.00 ± 0.05 [0.91-1.10]	1.00 ± 0.01 [0.98-1.02]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	425.10 ± 744.52 [-154.52-47.31]
0.90	50	1000	1.02 ± 0.23 [0.67-1.55]	1.00 ± 0.02 [0.96-1.04]	0.02 ± 0.01 [-0.02-0.05]	122.11 ± 128.04 [-53.80-19.79]
	500	10000	1.00 ± 0.07 [0.88-1.14]	1.00 ± 0.01 [0.99-1.01]	0.00 ± 0.00 [-0.01-0.02]	584.34 ± 969.07 [-372.04-63.18]
0.95	50	1000	1.06 ± 0.33 [0.60-1.90]	1.00 ± 0.01 [0.97-1.03]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	154.88 ± 140.46 [-101.26-27.51]
	500	10000	1.01 ± 0.09 [0.84-1.21]	1.00 ± 0.00 [0.99-1.01]	0.00 ± 0.00 [0.00-0.01]	678.45 ± 1002.64 [-209.08-86.15]



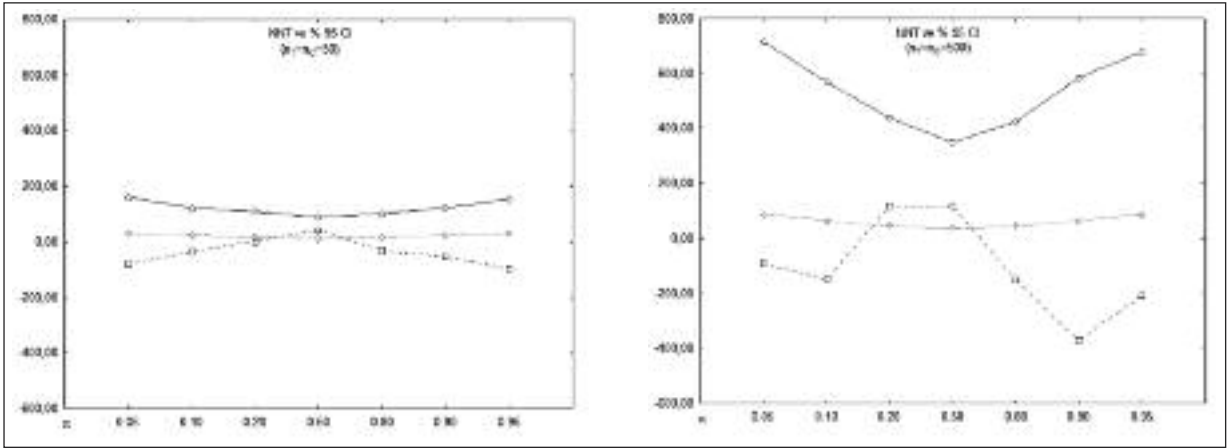
ŞEKİL 9: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen OR ve % 95 Güven aralıkları (k=10).



ŞEKİL 10: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen RR ve % 95 Güven aralıkları (k=10).



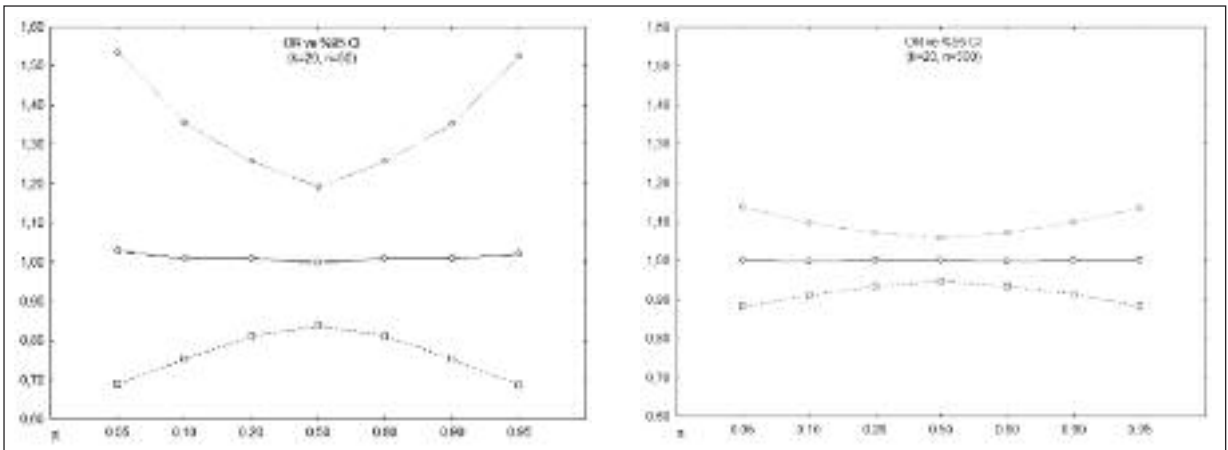
ŞEKİL 11: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen ARR ve % 95 Güven aralıkları (k=10).



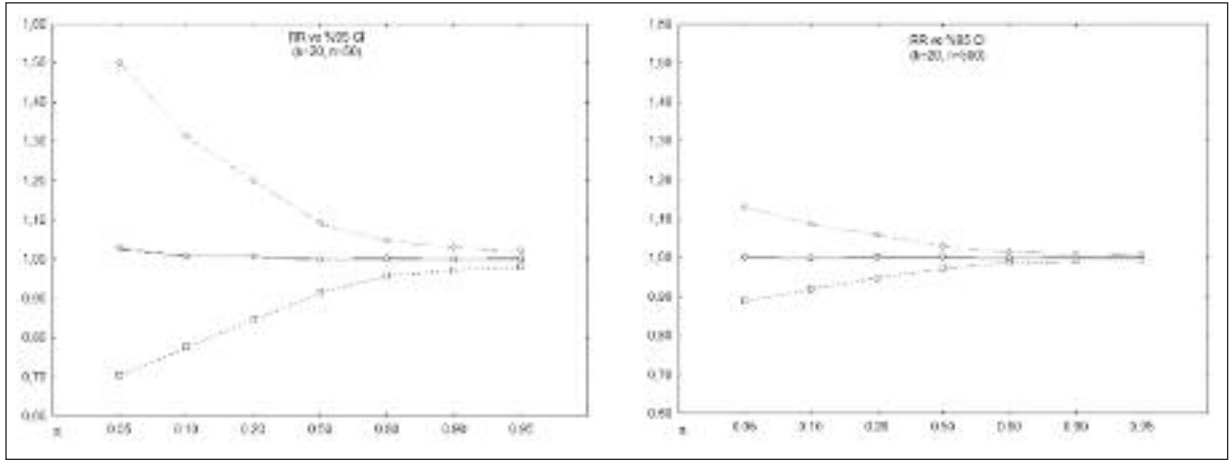
ŞEKİL 12: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen NNT ve % 95 Güven aralıkları (k=10).

TABLO 4: k=20 için homojen durumlara ait etki büyüklüklerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile %95 güven aralıkları.

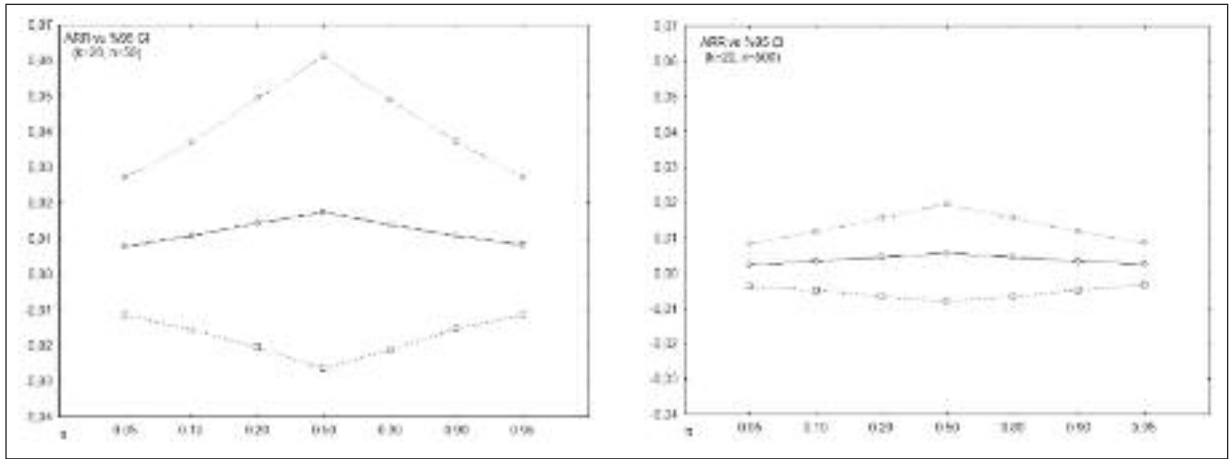
$\pi_T - \pi_C$	$n_T = n_C$	N	OR Fixed [%95 CI]	RR Fixed [%95 CI]	ARR Fixed [%95 CI]	NNT Fixed [%95 CI]
0.05	50	2000	1.03 ± 0.22 [0.69-1.54]	1.03 ± 0.20 [0.70-1.50]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	249.79 ± 262.73 [113.64-38.48]
	500	20000	1.00 ± 0.06 [0.88-1.14]	1.00 ± 0.06 [0.89-1.13]	0.00 ± 0.00 [0.00-0.01]	1098.99 ± 1718.32 [-175.43-124.19]
0.10	50	2000	1.01 ± 0.15 [0.75-1.35]	1.01 ± 0.14 [0.77-1.31]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	196.09 ± 234.17 [-138.72-28.21]
	500	20000	1.00 ± 0.05 [0.91-1.10]	1.00 ± 0.04 [0.92-1.09]	0.00 ± 0.00 [0.00-0.01]	781.02 ± 1502.18 [-285.94-88.24]
0.20	50	2000	1.01 ± 0.12 [0.81-1.26]	1.01 ± 0.09 [0.84-1.20]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	160.43 ± 209.29 [-52.84-21.15]
	500	20000	1.00 ± 0.04 [0.93-1.07]	1.00 ± 0.03 [0.95-1.06]	0.00 ± 0.00 [-0.01-0.02]	714.63 ± 1523.17 [-170.31-66.82]
0.50	50	2000	1.00 ± 0.09 [0.84-1.19]	1.00 ± 0.04 [0.92-1.09]	0.02 ± 0.01 [-0.03-0.06]	131.85 ± 187.19 [-23.14-17.06]
	500	20000	1.00 ± 0.03 [0.95-1.06]	1.00 ± 0.01 [0.97-1.03]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	572.86 ± 1240.90 [-72.46-53.44]
0.80	50	2000	1.01 ± 0.11 [0.81-1.26]	1.00 ± 0.02 [0.96-1.05]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.05]	165.02 ± 213.38 [-68.35-21.33]
	500	20000	1.00 ± 0.04 [0.93-1.07]	1.00 ± 0.01 [0.99-1.01]	0.01 ± 0.00 [-0.01-0.02]	681.52 ± 1324.71 [-277.77-67.01]
0.90	50	2000	1.02 ± 0.15 [0.69-1.52]	1.00 ± 0.02 [0.98-1.02]	0.01 ± 0.01 [-0.01-0.03]	238.65 ± 240.70 [-116.30-38.30]
	500	20000	1.00 ± 0.05 [0.88-1.14]	1.00 ± 0.00 [0.99-1.01]	0.00 ± 0.00 [0.00-0.01]	1131.51 ± 1542.23 [-353.48-121.23]
0.95	50	2000	1.06 ± 0.21 [0.60-1.90]	1.00 ± 0.02 [0.97-1.03]	0.01 ± 0.01 [-0.02-0.04]	154.88 ± 246.26 [-101.26-27.51]
	500	20000	1.01 ± 0.07 [0.84-1.21]	1.00 ± 0.00 [0.99-1.01]	0.00 ± 0.00 [0.00-0.01]	678.45 ± 1923.47 [-209.08-86.15]



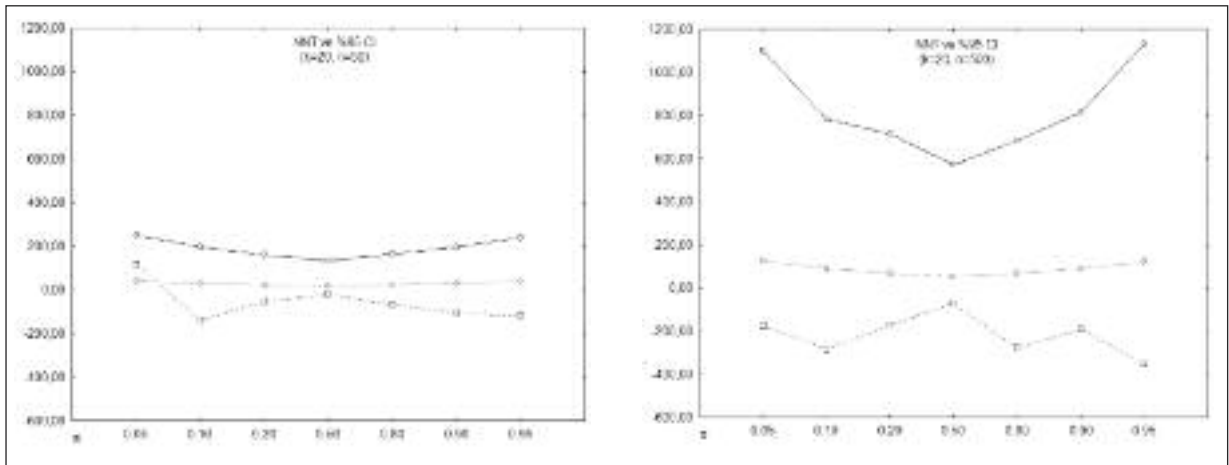
ŞEKİL 13: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen OR ve % 95 Güven aralıkları (k=20).



ŞEKİL 14: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen RR ve % 95 Güven aralıkları (k=20).



ŞEKİL 15: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen ARR ve % 95 Güven aralıkları (k=20).



ŞEKİL 16: Farklı örneklem büyüklüklerinde ve farklı tedavi etkinliklerinde elde edilen NNT ve % 95 Güven aralıkları (k=20).

değeri arttıkça güven aralıklarının da daraldığı gözlenmektedir. RR'nin güven aralıkları π değerlerinden ve örneklem genişliklerinden etkilenmektedir. π değeri arttıkça RR'nin güven aralığı giderek daralmakta ve en dar aralık $\pi=0.95$ olduğu durumda gözlenmektedir. Güven aralıkları çalışma sayısı 3 olduğunda çalışma sayısı 5, 10 ve 20'ye nazaran çok daha geniş olduğu ve 10 ve 20'de güven aralıklarında belirgin bir farklılık olmadığı gözlenmektedir (Şekil 2, 6, 10 ve 14).

RR=1 değerlerine karşılık ARR değerleri de beklendiği gibi 0 olarak hesaplanmıştır. ARR'nin güven aralıkları ise elips görünümündedir. Elipsin en geniş yeri $\pi=0.50$ olduğu durumda gerçekleşmektedir (Şekil 3, 7, 11 ve 15). Örneklem sayısı $n_T = n_C = 500$ olduğunda neredeyse tüm π değerlerinde çalışma sayısı 3 ve 5 iken ARR değeri 0.01 olarak, çalışma sayısı 10 ve 20 iken ise 0.00 olarak elde edilmiştir (Tablo 1-4).

ARR değeri tam 0 değerini aldığı anda NNT değeri de ∞ değerini almaktadır. Bu değer çalışmamızda missing değer olarak ele alınıp, kaç denemede bu durumun ortaya çıktığı hesaplanmıştır. ARR=0 olduğunda NNT değerinin güven aralıklarında literatürde yer alan problemler bu çalışmamızda da oldukça açık olarak gözlenmektedir. Bu problemler güven aralıklarında negatif değerlere rastlanması, standart sapmasının ortalama değerinden büyük olması, NNT değerinin kendi güven aralığı içerisinde yer almaması ve NNT değerinin sonsuz olması şeklinde özetlenebilir (Tablo 1-4). Bunlar grafiklerde de çok açık olarak gözlenmektedir (Şekil 4, 8, 12 ve 16).⁷⁻⁹ Böyle durumlarda literatürde farklı uygulamalar vardır. Böyle problemler

bir durumla karşılaşıldığında McQuay ve Moore (1997), NNT değerini, güven aralığını vermeden kullanmayı önermektedir.¹⁰ Altman (1998) ise güven aralığını iki parçaya bölerek bir çözüm önerisi getirmiştir. Bu öneriye göre, önce güven aralığı iki parçaya bölünür ardından bu iki parça birleştirilerek yeniden güven aralığı belirlenir.¹¹

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meta analizine dahil edilen çalışma sayısı ne olursa olsun, örneklem sayısı $n_T = n_C = 50$ iken, OR ve RR değerleri tedavi etkinliği oranı 0.50'ye kadar birbirine çok yakın değer alırken, 0.50'den sonra bu iki etki büyüklüğü arasındaki fark gittikçe büyümektedir. OR değeri 0.50'den sonra tekrar artış göstermekte iken RR değeri ise 1 değerini almaktadır.

Bu araştırmada tedavi ve kontrol gruplarında ilgililenen olayın meydana gelme olasılıkları birbirine eşit olarak alınmıştır. Böyle bir durumda hem OR hem de RR değerinin 1'e eşit olması ve bu eşitliğin populasyon π değerinden bağımsız olması beklenmektedir. Ancak bu çalışmada yürütülen simülasyon denemesi sonuçlarında örneklem sayısının ve π değerinin de etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada elde edilen bulgulara göre gerek OR gerekse RR π değerinden etkilenmekle beraber OR'nin değerleri $\pi=0.50$ olduğu duruma göre simetrik bir dağılım gösteriyor olmasından dolayıdır ki, meta analizi çalışmalarında tercih edilecek olan etki büyüklüğünün odds oranı olduğu söylenebilir. Odds oranının relatif risk'e göre avantajı, eğer başarı olasılığı başarısız olasılığı ile yer değiştirirse odds oranının değeri ve güven aralığı değişmez, ancak relatif riskin hem değeri hem de güven aralığı değişir.¹

KAYNAKLAR

- Whitehead A. Estimating the treatment difference in an individual trial. *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. 1st ed. England: John Wiley&Sons Inc; 2002. p.23-31.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Overview. *Worked examples part I. Introduction to Meta Analysis*. 1st ed. United Kingdom: John Wiley&Sons Inc; 2009. p.17-19, 33-39, 87-102.
- Sutton, AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Defining Outcome Measures used for Combining via Meta-analysis. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. 1st ed. England: John Wiley & Sons Ltd, Inc; 2000. p.17-34.
- Agresti A. *Describing Two-Way Contingency Tables. Categorical Data Analysis*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1990. p.13-8.
- Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F. Testing the significance of a common risk difference in meta analysis. *Computational Statistics&Data Analysis* 2000;33(3): 299-313.
- Rosenberg MS, Adams DC, Gurevitch J. *Introduction to Meta-analysis. MetaWin Statistical Software for Meta-Analysis Version 2.0*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc; 2000. p.16-8.
- Schechtman E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction and the number needed to treat- which of these should we use? *Value Health* 2002;5(5):431-6.
- Süt N, Şenocak M. [Assessment of relative risk measurement comparing with odds ratio, attributable risk and number need to treat]. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;24(3):213-21.
- Newcombe RG. Confidence intervals for the number needed to treat. Absolute risk reduction is less likely to be misunderstood. *BMJ* 1999;318(7200):1765-7.
- McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997;126(9):712-20.
- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317(7168): 1309-12.