

## Medyan ve Aralık Olarak Raporlanan Çalışmaların Meta-analizi: Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Yöntem Tercihinde Yaş Faktörünün İncelenmesi

*Meta-analysis of Median and Range Reported Studies: Examination of Age Factor in the preference of Surgical Method in Early Stage Breast Cancer*

**Esin AVCI\***

*Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, 28200, Giresun*

• Geliş tarihi / Received: 31.07.2017 • Düzeltilek geliş tarihi / Received in revised form: 13.12.2017 • Kabul tarihi / Accepted: 25.12.2017

### Öz

Sürekli verilere ait çalışmaların birleştirilmesinde meta-analiz uygulanabilmesi için ortalama ve standart sapmaya gerek olmaktadır. Bu çalışmada, yayımlanan çalışmaların medyan, aralık ve örneklem hacmi olarak verilmesi durumunda ortalama ve standart sapmanın tahmin edilmesi için geliştirilen dönüşüm yöntemleri ele alınmıştır. Uygulama olarak erken evre meme kanserli hastalara en çok uygulanan iki tedavi yönteminin tercihinde yaş faktörünün etkisi incelenmiştir. Ele alınan dönüşüm yöntemleri kullanılarak meta-analizine dahil edilen çalışma sayısı 9'dan 17'ye çıkarılmış ve örneklem hacmi artırılarak daha etkin meta-analizi elde edilmiştir. Analiz sonucunda, yaş faktörünün tedavi yöntemi tercihinde önemli olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Aralık, Erken Evre Meme Kanseri, Medyan, Meta-analizi, Örneklem Ortalaması, Standart Sapma

### Abstract

To perform meta-analysis of continuous data, meta-analyses need the mean and the standart deviation. In this paper, the conversion methods that improved to estimate the mean and the standart deviation from published studies that report median, range and sample size were discussed. The impact of age on preferring the most used surgery type for early stage breast cancer patients was analyzed. Using the conversion methods, the number of studies included in the meta-analysis was increased from 9 to 17 and the sample volume was increased to obtain more efficient meta-analysis. As a result of the analysis, it was concluded that the age factor was not significant in the choice of treatment.

**Keywords:** Range, Early Stage Breast Cancer, Median, Meta-analysis, Sample mean, Standart deviation

\* Esin AVCI; esinavci@hotmail.com; Tel: (0454) 310 53 63; orcid.org/0000-0002-9173-0142

## 1. Giriş

Meme kanseri, dünyada en yaygın olan kanser türlerinden biridir. Kanser nedeniyle ölüm istatistiklerinde dünyada 5'inci, gelişmiş ülkelerde Akciğer kanserinden sonra 2'inci ve gelişmekte olan ülkelerde 1'inci sırada yer almaktadır. Evrelendirme meme kanserinin tanımlanması ve doktorunun tedavi sürecine karar vermesinde önemlidir. Genel olarak ilk adım cerrahi uygulamadır. Erken evre meme kanserinde en yaygın uygulanan cerrahi iki yöntem; mastektomi (M) ve meme koruyucu cerrahidir (MKC). Mastektomi, hastanın yaşına bakılmaksızın tüm tip ve evredeki meme kanseri için bir tedavi yöntemidir (Halsted, 1898). Meme koruyucu cerrahi, göğsü mümkün olduğunca sağlam bırakarak kanseri ortadan kaldıran bir ameliyattır (URL-1, 2017). Her ne kadar mastektomi 80 yıldan fazla bir geçmişi olsa da hastanın hayat kalitesi ve psiko-sosyal etkiler bakımından son yıllarda meme koruyucu cerrahi uzmanlar tarafından tercih edilmektedir.

Erken evre meme kanserli hastalar için yapılan sağkalım çalışmalarında iki cerrahi yöntem bakımından sağkalım süresi farklılık olmadığı saptanmıştır (Horiguchi vd., 2002; Litière vd., 2012; Nesvold vd., 2008; Yang vd. 2008).

Bir konu ile ilgili araştırma yapılırken, literatürde yer alan birçok çalışma araştırmacılar tarafından incelenmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerin nasıl derleneceği ve yorumlanacağı birçok bilim dalında en önemli ve en temel sorundur. Sözel olarak derleme, yöntemlerden biri olsa da ele alınan çalışmaların farklı koşul ve kriter taşıması güvenilirlik ve gerçekliğinin yitirmesine neden olmakta bu nedenle etkili bir yöntem olmamaktadır. Bu durum, bilim insanlarını farklı çalışmalardan edinilen bilgileri etkili bir şekilde derleyen yöntemi araştırmaya yönlendirmiştir. Meta-analizi, karşılaştırılabilir olan farklı bağımsız çalışmaların etkin biçimde birleştirilmesini ve özetlenmesini sağlamaktadır. Meta-analizi ilk olarak Karl Pearson (1904) tarafından tifo çalışmalarının birleştirilmesinde kullanılmıştır. Smith ve Glass (1977), psikoterapinin etkinliğinin ortaya konulması için 400 çalışma sentezlemişlerdir. Rosenthal (1994) materyal algılamada deneysel etkileri incelemek için 345 çalışmayı incelemiştir. Gully vd. (2002) ekip etkinliğinin ve ekip potansiyelinin performans ile pozitif yönde ilişkili olup olmadığını belirlemek için yapılan 67 çalışmayı incelemişlerdir. Judge vd. (2004) liderlik nitelikleri ile zeka arasındaki ilişkiyi ortaya

çıkarmak için 96 çalışmaya meta-analizi uygulamışlardır. Meta-analizi özellikle 1980'lerden sonra bilim insanları tarafından geliştirilerek istatistiksel bir teknik haline getirilmiştir (Cooper, 1998; Cooper ve Hedges, 1994; Hedges ve Olkin, 1985; Light ve Pillemer, 1984). Meta-analizi terimi ilk defa 1976'da Glass tarafından dile getirilmiştir.

Sürekli verilerin özetlenmesinde yaygın olarak kullanılan ortalama ve standart sapma istatistiklerine meta-analizinde gereksinim vardır. Son yıllarda özellikle klinik çalışmalarda sürekli veriler için ortalama ve/veya standart sapmanın raporlanmadığı çalışmalar da ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmalarda medyan ve/veya aralık değerleri raporlanmaktadır (Nesvold vd., 2008; Holmberg vd., 1989; Voogd vd., 1996; Onitilo vd., 2015; Smith vd., 2016; Gumus vd., 2010; Lee vd., 1997; Fentiman 2000).

Bu çalışmada, medyan ve aralık şeklinde raporlanan çalışmalardan, sürekli verilerin meta-analizi uygulanmasında gerekli olan ortalama ve standart sapmanın elde edilmesinde geliştirilen yöntemlerin kullanılması ve böylece daha çok çalışmadan bilgi derlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, erken evre meme kanserli hastalara en çok uygulanan iki tedavi yöntemi tercihinde yaş etkisi incelenmiştir.

## 2. Gereç ve Yöntem

Meta-analizi, belirli bir konuda ve birbirinden bağımsız yapılan birçok çalışmadan elde edilen sonuçların birleştirilmesini sağlayan bir istatistiksel analiz yöntemidir (Borenstein vd., 2009). Meta-analizi, çalışmaların çalışması olarak ele alındığından yapılan çalışma ile ilgili bütün yayınların belirlenmesi önemlidir.

Meta-analizi, teorik çalışmalardan çok deneysel çalışmaların birleştirilmesinde uygulanabilmektedir. Raporlanan özet istatistiğine göre meta-analiz yöntemi farklılık göstermektedir.

Meta-analizinin amacı; örnek büyüklüğünü arttırmak, bağımsız çalışma sonuçlarının çelişmesi durumunda belirsizlik hakkında karar vermek ve etki büyüklüğü tahmininde bulunmak olarak özetlenebilir (Sacks vd., 1987).

Etki büyüklüğü meta-analizinin temel birimdir ve ilgilenilen ilişkinin yönü ve büyüklüğü temsil etmektedir. Örneklem genişliğinden bağımsızdır. Çalışmalardaki sonuçları standartlaştırarak doğrudan karşılaştırma olanağı sağlamaktadır.

Standartlaştırılmış ortalama farkı, korelasyon katsayısı ve odds oranı farklı türdeki etki büyüklüğü örnekleridir (Borenstein vd., 2009; Littel vd., 2008). Çalışma amacı, düzeni ve veri türüne göre etki büyüklüğünün hesaplanması farklılık göstermektedir. Eğer veriler nominal ise İkili; veriler sürekli ise ortalama ve verilerin ilişki belirtmesi durumunda korelasyon katsayısı etki büyüklüğü olarak kullanılmaktadır (Cohen vd., 2007). Dönüştürme formülleri kullanarak etki büyüklükleri arasında geçiş yapılabilmektedir (Borenstein vd., 2009).

Sabit ve rasgele etkili modeller meta-analizinde kullanılan iki ana modeldir. Model seçiminde çalışmanın karakteristik yapısı ve hata kaynağı önemlidir. Çalışmalar yayımlanmış literatürden elde edildiği zaman rasgele etkili modelin kullanılması daha uygundur. Sabit etkili modelde, etki büyüklüğünün her bir çalışma için aynı olduğu ve çalışma sonuçları arasındaki varyansın birbiriyle ilişkili verilerden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Rasgele etkili modelde, etki dağılımlarının ortalamasını tahmin eder ve çalışmaların kendi içlerindeki varyansı ile çalışmalar arası varyansı dikkate alarak değerlendirme yapar (Borenstein vd., 2009).

Meta-analizinde sonuçların görsel olarak daha iyi anlaşılmasını sağlayan grafiklerden biri forest grafiğidir. Bu grafikte her çalışmanın etki büyüklüğü, %95 veya %99 güven aralıkları, ağırlıklar ve birleştirilmiş etki büyüklüğü gösterilmektedir. Bu grafik, her çalışmanın tahminleri arasındaki değişkenlik hakkında bilgi verir (Sutton vd., 2000).

Birbirinden farklı çalışmaların bir araya getirilmesi nedeniyle meta-analizinde yanlışlık olabilmektedir. Yayın yanlışlığının test edilmesinde her çalışmanın etki büyüklüğünün standart sapmasına karşı çizilmesiyle elde edilen Begg ve Mazumdar'ın (1994) funnel grafiğinin yanı sıra; Egger vd. (1997) lineer regresyona dayanan test istatistiğinden, sıklığın çok küçük değer aldığı veya tüm çalışmaların aynı örneklem büyüklüğüne sahip olması halinde Harbord vd. (2006) test istatistiğinden ya da varyans ve etki büyüklüğünün korelasyonuna dayanan Begg ve Mazumdar'ın (1994) test istatistiğinden yararlanılabilir.

### 2.1. Sürekli Veriler için Etki Büyüklüğü

Deney ve kontrol çalışmaları ortalama ve standart sapma olarak raporlandığında, genel olarak standartlaştırılmamış ortalama farkı, standart-

laştırılmış ortalama farkı veya tepki oranı etki büyüklüğü hesaplaması için tercih edilmektedir (Borenstein vd., 2009).

Çalışmalar aynı ölçek kullandığı zaman meta-analizi için standartlaştırılmamış ortalama farkını kullanılabilir. En önemli avantajı yaygın olarak kullanımınıdır. Bağımsız gruplar için etki büyüklüğü ve etki büyüklüğüne ait varyans aşağıdaki gibi elde edilmektedir.

$$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \quad (1)$$

$$V_D = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2} \quad (2)$$

Burada  $\bar{X}_1, \bar{X}_2, S_1^2$  ve  $S_2^2$  sırasıyla 1'inci ve 2'inci bağımsız gruptan elde edilen örneklem ortalama ve varyans değerleridir. Farklı çalışmalarda sonuçlara ulaşmak için farklı ölçü araçları kullanılıyorsa (farklı psikolojik veya eğitim testleri) standartlaştırılmış ortalama kullanılması daha uygun olmaktadır. Bağımsız gruplar için etki büyüklüğü ve etki büyüklüğüne ait varyans aşağıdaki gibi elde edilmektedir.

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{grup\ i\ \i}} \quad (3)$$

$$S_{grup\ i\ \i} = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}} \quad (4)$$

$$V_d = \frac{n_1+n_2}{n_1n_2} + \frac{d^2}{2(n_1+n_2)} \quad (5)$$

Eşitlik (5)'in sağında yer alan ilk terim, ortalama farkın tahminindeki belirsizliği, ikinci terim ise  $S_{grup\ i\ \i}$ 'in tahminindeki belirsizliği ifade etmektedir. Eşitlik (2)'de sadece ortalama farkın tahminindeki belirsizlik ifade edilmektedir. Küçük örneklemelerde etki büyüklüğü değerinin gerekenden fazla gösterilme eğilimi,  $d$ 'nin küçükte olsa yanlışlığına sebep olur. Yanlış tahmin için düzeltme terimi kullanılır. Düzeltilmiş tahmine Hedges  $g$  olarak adlandırılmaktadır. Aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır;

$$J = 1 - \frac{3}{4sd-1} \quad (6)$$

$$g = J \times d \quad (7)$$

$$V_g = J^2 \times V_d \quad (8)$$

Burada  $sd$  ile gösterilen simge  $S_{grup\ i\ \i}$ 'ni tahmin etmek için kullanılan serbestlik derecesidir (Borenstein vd., 2009).

Tepki oranı (R), sonucu fiziksel bir ölçükle (uzunluk, hacim ya da kitle) ölçülen ve sıfır olması beklenmeyen çalışmalarda ve sıklıkla ekoloji alanında kullanılmaktadır.

$$R = \frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2} \quad (9)$$

$$V_{lnR} = S_{Birlestirilmis}^2 \left( \frac{1}{n_1(\bar{x}_1)^2} + \frac{1}{n_2(\bar{x}_2)^2} \right) \quad (10)$$

## 2.2. Ortalama ve Standart Sapmanın Medyan ve Aralık Yardımıyla Elde Edilmesi

Yukarıda da bahsedildiği gibi sürekli veriler için meta-analizi uygulanırken ortalama ve standart sapma değerlerine gereksinim bulunmaktadır. Ancak özellikle klinik çalışmaların çoğunda

$$a = x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_{M-1} \leq x_M = m \leq x_{M+1} \leq \dots \leq x_{n-1} \leq x_n = b \quad (11)$$

Burada  $M$  inci değer medyandır,  $M = \frac{n+1}{2}$  (n tek sayı olarak varsayılmaktadır),  $M$ ,  $n/2$  ve  $(n/2)+1$ 'inci değerlerin ortalaması olarak elde edilmektedir (n çift sayı olarak varsayılmaktadır). Matematiksel işlemler sonucunda farklı örneklem hacimleri için ortalama ve standart sapma değeri hesaplanması için önerilen formüller Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hozo vd. (2005), araştırmacıların medyan ve aralık olarak raporlanan çalışmalar için önerdikleri formüller yardımıyla kolaylıkla ortalama ve standart sapma değerlerinin elde edilmesi için [http://www.iun.edu/~mathiho/medmath/Estimatin\\_g.xls](http://www.iun.edu/~mathiho/medmath/Estimatin_g.xls) Excel dosyası linki hazırlamışlardır.

Wan vd. (2014), Hozo vd. (2005) tarafından önerilen standart sapma formüllerinde örneklem hacmi bilgisinin dahil edilmemesinden dolayı ciddi kısıtlamalar olduğu düşüncesinden yola çıkarak yeni bir tahmin edici önermişlerdir. Ayrıca ortalama ve standart sapma tahminlerini kartillerin (çeyreklikler) verilmesi durumu için de önermişlerdir.

Temel olarak Wan vd. (2014) standart normal dağılım  $N(0,1)$  yaklaşımından faydalanarak örneklem değerlerini standartlaştırmışlardır.  $Z_1, \dots, Z_n$ . Standartlaştırılmış değerlerin sıra istatistikleri  $Z_{(1)} \leq \dots \leq Z_{(n)}$  olarak elde edilmiştir.  $i = 1, \dots, n$  için  $X_i = \mu + \sigma Z_i$  ve  $X_{(i)} = \mu + \sigma Z_{(i)}$  dir. Buradan  $a = \mu + \sigma Z_{(1)}$  ve

medyan, aralık ve örneklem hacmi raporlanmaktadır. Bu durumda ortalama ve standart sapmanın elde edilmesi için Hozo vd. (2005) tarafından ortaya konulan ve Wan vd. (2014) tarafından geliştirilen yöntem verilmiştir.

Hozo vd. (2005) çalışmalarda;

$m$ = medyan  
 $a$ = En küçük değer (minimum)  
 $b$ = En büyük değer (maksimum)  
 $n$ = Örneklem hacmi

verilmesi durumunda dağılım varsayımı olmaksızın ortalama ve standart sapmanın elde edilmesi için bir formül ortaya koymuşlardır. Bunun için öncelikle örneklem değerlerini küçükten büyüğe sıralamıştır.

$b = \mu + \sigma Z_{(n)}$  olarak bulunur.  $E(Z_{(1)}) = -E(Z_{(n)})$  olduğundan  $E(b - a) = 2\sigma E(Z_{(n)})$  dir. Bu nedenle standart sapma tahmini için aşağıdaki formül elde edilir.

$$S \approx \frac{b-a}{\xi_{(n)}=2E(Z_{(n)})} \quad (12)$$

$Z_{(n)}$ 'nin beklenen değeri için Bloom (1958)'un sıralı istatistiğin beklenen değeri için önerdiği yaklaşım kullanılarak;

$$E(Z_{(r)}) \approx \Phi^{-1} \left( \frac{r-\alpha}{n-2\alpha+1} \right), r = 1, \dots, n \quad (13)$$

Burada  $\Phi^{-1}(z)$ ,  $\Phi(z)$ 'nin standart normal kümülatif dağılımın ters fonksiyonudur. Standart normal dağılımın  $z$  inci yüzdeliğin üst değeridir. Bloom (1958), örneklem hacmi ( $n$ ) büyüdükçe  $\alpha$ 'nında arttığını gözlemlemiştir. Uygulamada kolaylık olması için  $\alpha = 0.375$  olarak ele almıştır. Böylece standart sapma değeri;

$$S \approx \frac{b-a}{2\Phi^{-1} \left( \frac{n-0.375}{n+0.25} \right)} \quad (14)$$

olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, Erken evre meme kanserli hastalara en çok uygulanan iki tedavi yöntemi tercihinde yaş etkisi incelenmiş. Ele alınan çalışmalarda yaşın ortalama ve varyansın raporlandığı çalışmaların yanı sıra medyan ve aralık olarak raporlandığı çalışmalarda ele alınarak çalışma sayısı artırılmıştır.

**Tablo 1.** Örneklem hacimlerine göre ortalama ve standart sapma hesaplama formülleri

Örneklem hacmi	Ortalama Tahmini	Standart Sapma Tahmini
$n \leq 15$	$\frac{a + 2m + b}{4}$	$\frac{1}{\sqrt{12}} \left[ \frac{(a - 2m + b)^2}{4} + (b - a)^2 \right]^{1/2}$
$15 < n \leq 25$	$\frac{a + 2m + b}{4}$	Aralık /4
$25 < n \leq 70$	Medyan	Aralık /4
$n > 70$	Medyan	Aralık/6

### 3. Bulgular

Bu çalışmada, Erken evre meme kanserli hastalara en çok uygulanan iki tedavi yöntemi (M ve MKC) tercihinde yaş faktörü etkisi incelenmiştir. Bu amaçla sürekli veriler için meta-analizi uygulanmıştır. Medyan ve aralık olarak raporlanan çalışmaların da analize dahil edilmesi için Hozo vd. (2005) ve Wan vd. (2014) tarafından geliştirilen ve yukarıda verilen ortalama ve standart sapma formülleri kullanılmıştır. Böylece analize dahil edilen çalışma sayısı 9'dan 17'ye çıkmıştır. Analiz için R programının "meta" paketinde yer alan "metacont" fonksiyonu ve medyan/aralık olarak raporlanan çalışmalardan ortalama/standart sapma elde etmek için "qnorm(z)" fonksiyonu kullanılmıştır.

Genel cerrah ve Onkoloji uzmanlarından edinilen bilgiler doğrultusunda (URL 2 ve 3, 2017) Mayıs 2017'de Cochrane Controlled Trials Register Databases, MEDLINE and EMBASE veri tabanlarında 'early stage breast cancer', 'early stage breast carcinoma', 'mastectomy', 'modified radical mastectomy', 'radical mastectomy', 'breast conserving therapy', 'breast conservation', 'breast-sparing surgery' anahtar kelimeleri ile yapılan taramada toplam 2135 çalışmaya ulaşılmıştır.

Meta-analizine alınma kriteri; çalışmaların Türkçe ya da İngilizce yayımlanmış olması ve her bir tedavi türü için yaş ortalama/standart sapma ya da medyan/aralık bilgilerinin verilmesi olarak belirlenmiştir. Dışlanma kriteri; farklı dilde yayımlanan ve evresi belirlenmeyen çalışmalar olarak belirlenmiştir.

Yukarıda belirtilen alınma kriterlerine göre 2135 yayımlanmış çalışmadan 17 tanesi meta-analizine dahil edilmiştir. Analize dahil edilen çalışmalar ve her bir çalışmadaki denek sayısı ile yaş bilgisinin raporlanma türü Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2'den de görüldüğü gibi yaş bilgisi, 9 çalışmada ortalama/standart sapma şeklinde ve 8

çalışma ortalama veya medyan/standart sapma veya aralık şeklinde raporlanmıştır.

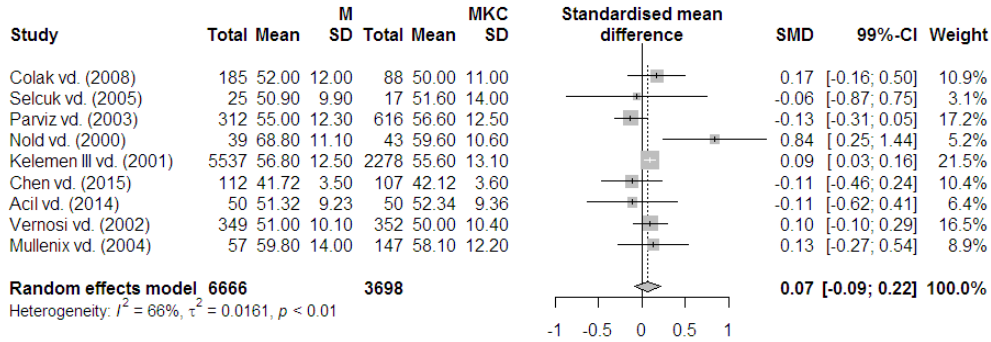
**Tablo 2.** Meta-analizine dahil edilen çalışmalara ait denek sayısı ve yaş bilgisinin raporlanma türü

No	Çalışma	Denek sayısı	Yaş'ın raporlanma türü
1	Nesvold vd. (2008)	263	Medyan/Aralık
2	Çolak vd. (2008)	273	Ortalama/Standart Sapma
3	Selcuk vd. (2005)	42	Ortalama/Standart Sapma
4	Holmberg vd. (1989)	99	Ortalama/Aralık
5	Parviz vd. (2003)	928	Ortalama/Standart Sapma
6	Nold vd. (2000)	82	Ortalama/Standart Sapma
7	Kelemen III vd. (2001)	7815	Ortalama/Standart Sapma
8	Chen vd. (2015)	219	Ortalama/Standart Sapma
9	Voogd vd. (1996)	921	Ortalama/Aralık
10	Onitilo vd. (2015)	5335	Medyan/Aralık
11	Acil vd. (2014)	100	Ortalama/Standart Sapma
12	Smith vd. (2016)	337	Medyan/Aralık
13	Gumus vd. (2010)	100	Medyan/Aralık
14	Veronesi vd. (2002)	701	Ortalama/Standart Sapma
15	Mullenix vd. (2004)	204	Ortalama/Standart Sapma
16	Fentiman (2000)	629	Ortalama/Aralık
17	Lee vd. (1997)	187	Medyan/Aralık

Meta-analizinde ele alınan çalışmaların yayımlanmış literatürden derlenmesinden dolayı rasgele etkili modelin kullanılması daha uygun görülmüştür. Etki büyüklüğü olarak standartlaştırılmış ortalama farkı seçilmiştir. Meta-analizi öncelikle ortalama/standart sapma olarak verilen 9 çalışmaya uygulanmıştır.

9 çalışmaya ait örneklem hacmi 10364 dür. Ağırlıkların hesaplanmasında ters varyans yöntemi, çalışmalar arasındaki varyansın

hesaplanmasında ise ( $\tau^2$ ), DerSimonian-Laird yöntemi kullanılmıştır. Meta-analiz sonucu Şekil 1'de verilen Forest grafiğinde verilmiştir.



Şekil 1. 9 çalışma için Meta-analiz sonucunda elde edilen Forest grafiği

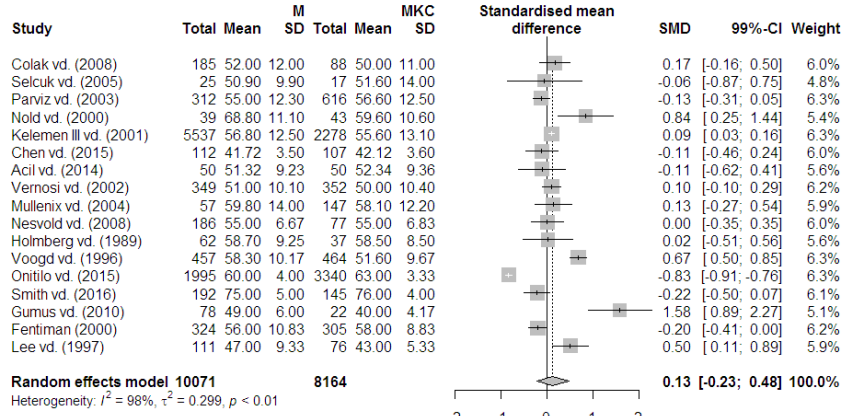
En çok uygulanan iki tedavi yöntemi (M ve MKC) tercihinde yaş faktörü etkisi olup olmadığını incelemek amacıyla %99 güvenlilikte uygulanan meta-analizinde, Şekil 1'deki Forest grafiğinde ilk sütun, meta-analizinde ele alınan çalışmaların künye bilgisini içermektedir. İkinci ve üçüncü sütunları sırasıyla (M) ve (MKC) yöntemlerine ait örneklem hacmi, ortalama ve standart sapma bilgileri verilmiştir. Dördüncü sütunda analiz sonucu verilmektedir. Her bir çalışma için çizilen kutuların büyüklüğü doğrudan ilgili çalışmanın meta-analizindeki ağırlığı ile ilişkilidir. Kutulardan geçen çizgiler ise güven aralığını göstermektedir. Dar güven aralığı kesinliği göstermektedir. Beşinci sütün, etki büyüklüğü ve güven aralığını göstermektedir. Son sütun ise her bir çalışmanın ağırlığını yüzdelik olarak göstermektedir. Ağırlıklandırmanın 3.1 ile 21.5 arasında değiştiği görülmektedir. Genel etki büyüklüğü üzerinde her bir çalışmanın ağırlığı ya da etkisi, örneklem hacmi ve güven aralığının ifade ettiği kesinlik belirlenmektedir. Grafikte elmas biçimi, genel etki büyüklüğünü göstermektedir. Elmasın genişliği genel güven aralığına bağlı olarak değişmektedir. Genel etki büyüklüğü 0.07 ve güven aralığı (-0.09;0.22) olarak elde edilmiştir. Yaş için iki yöntem arasındaki standartlaştırılmış ortalamalar farkı oldukça küçüktür, önemliliğinin testinde  $p=0.259>0.01$  bulunmuş ayrıca güven aralığı sıfır'ı içermiştir. Bu da yaş faktörü etkisinin önemli olmadığını gösterir. Grafiğin en sonunda ise, en güvenilir Heterojenlik test istatistiği olan ( $I^2$ ) verilmiştir. Buna göre  $p<0.01$  olduğundan Heterojenlik önemlidir.

Ortalama veya Medyan/aralık şeklinde raporlanan 8 çalışmanın da meta-analizine dahil edilebilmesi

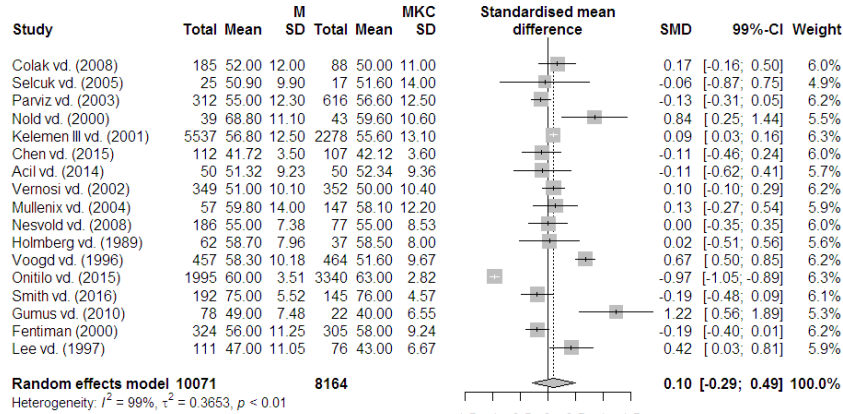
için, medyan değerinden ortalama ve aralık değerinden standart sapma değerlerinin tahmininde Hozo vd. (2005) ve Wan vd. (2014) yöntemlerinden faydalanılmıştır. 17 çalışmaya ait örneklem hacmi 18235'e yükselmiştir. Ağırlıkların hesaplanmasında ters varyans yöntemi, çalışmalar arasındaki varyansın hesaplanmasında ise ( $\tau^2$ ), DerSimonian-Laird yöntemi kullanılmıştır. Meta-analiz sonucu Şekil 2'de verilen Forest grafiğinde verilmiştir. Şekil 2 (a)'da Hozo vd. (2005) ve (b)'de Wan vd. (2014) yöntemlerinden elde edilen ortalama ve standart sapma değerlerinin meta-analiz sonucunun Forest grafikleri verilmiştir.

Şekil 2 (a) ve (b)'de ağırlıklandırmanın sırasıyla 4.8 ile 6.3 ve 4.9 ile 6.3 arasında değiştiği görülmektedir. Genel etki büyüklüğü üzerinde her bir çalışmanın ağırlığı ya da etkisi, örneklem hacmi ve güven aralığının ifade ettiği kesinlik belirlenmektedir. Genel etki büyüklüğü sırasıyla 0.13 ve 0.10 ile güven aralıkları (-0.23;0.48) ve 0.10 (-0.29; 0.49) olarak elde edilmiştir. Yaş için iki yöntem arasındaki standartlaştırılmış ortalamalar farkı oldukça küçüktür, önemlilik testleri sırasıyla  $p=0.356>0.01$  ve  $p=0.505>0.01$  bulunmuş ayrıca güven aralıkları sıfır'ı içermiştir. Bu da yaş faktörü etkisinin önemli olmadığını gösterir. Buna göre  $p<0.01$  olduğundan Heterojenlik önemlidir.

17 çalışma için yayın yanlılığının testinde Egger'in lineer regresyona dayanan test istatistiğinden s- Hozo vd. (2005) ve Wan vd. (2014) yöntemi için sırasıyla ( $p=0.204 >0.01$ ) ve ( $p=0.228>0.01$ ) elde edilmiştir. Bu nedenle yayın yanlılığının olmadığı söylenebilmektedir.



(a)



(b)

**Şekil 2.** 17 çalışma için Meta-analiz sonucunda elde edilen Forest grafiği. (a) Hozo, (b) Wan yöntemi

Erken evre meme kanserli hastalara en çok uygulanan iki tedavi yöntemi (M ve MKC) tercihinde yaş faktörü etkisi incelenmesi amacıyla sürekli veriler için uygulanan meta-analizi sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3'ten ortalama/standart sapma bilgileri raporlanan 9 çalışma ele alındığında örneklem hacminin 10364 olduğu, Hozo vd. (2005) ve Wan vd. (2014) yöntemlerinin kullanılmasıyla 8 çalışmanın daha eklendiği ve örneklem hacminin 18235 olduğu görülmüştür.

#### 4. Sonuçlar

Sürekli veriler için meta-analizi uygulanırken, analize alınan çalışmalarda örneklem büyüklüğü, ortalama ve standart sapma bilgilerinin raporlanmış olması gerekmektedir. Ele alınan çalışmaların Medyan ve aralık olarak raporlanması durumunda bu çalışmalar göz ardı edilmekte ve meta-analizin etkinliği azalmaktaydı. Hozo vd. (2005) tarafından elde

edilen ve Wan vd. (2014) tarafından geliştirilen geçiş formülleri yardımıyla bu sorun aşılmıştır.

Bu çalışmada öncelikle, sürekli veriler için meta-analizi ve Hozo vd. (2005) ile Wan vd. (2014) yönteminden bahsedilmiştir. Daha sonra, erken evre meme kanserli hastaların tedavisinde en çok kullanılan iki cerrahi yöntem; mastektomi (M) ve meme koruyucu cerrahi (MKC)'nin tercih edilmesinde yaş faktörünün önemli olup olmadığı meta-analizi ile incelenmiştir. Belirlenen alınma kriterlerine göre 17 çalışma meta-analizine dahil edilmiştir. 9 çalışma ortalama/standart sapma şeklinde, 8 çalışma ise medyan/aralık şeklinde raporlanmıştır. Medyan/aralık şeklinde raporlanan 8 çalışma sonuçlarının dönüşümü için Hozo vd. (2005) ve Wan vd. (2014) formüllerinden yararlanılmıştır. Her iki yöntem için meta-analiz sonuçlarına ait Forest grafikleri verilmiştir.

9 çalışmaya ait örneklem hacmi 10364 iken dönüşüm formülleri yardımıyla 8 çalışma daha ele alınmış ve örneklem hacmi 18235'e yükselmiştir.

**Tablo 3.** Uygulanan yöntemlere göre analiz sonuçları

Yöntem	Dahil Edilen Çalışma Sayısı	Sıklık Tahmini	Alt sınır	Üst Sınır	Örneklem hacmi
Klasik	9	0.07	-0.09	0.22	10364
Hozo vd. (2005)	17	0.13	-0.23	0.48	18235
Wan vd. (2014)	17	0.10	-0.29	0.49	18235

17 çalışma için etki büyüklüğüne ait en dar güven aralığı Hozo vd. (2005) yönteminden elde edilmiştir. Meta-analizi sonucunda yaş faktörünün tedavi yöntemi tercihinde önemli olmadığı önemlilik testleri ( $p>0.01$ ) ve güven aralığının sıfır'ı içermesinden saptanmıştır.

Dönüşüm formülü kullanılarak çalışma sayısı 9'dan 17'ye çıkarılmış ve örneklem hacmi artırılarak daha etkin meta-analizi elde edilmiştir.

### Kaynaklar

Acil, H., Cavdar, I., 2014. Comparison of Quality of Life of Turkish Breast Cancer Patients Receiving Breast Conserving Surgery or Modified Radical Mastectomy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 5377-5388.

Begg, C.B., Mazumdar, M., 1994. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias, *Biometrics*, 50(4), 1088-101.

Bloom, G., 1958. *Statistical Estimates and Transformed Beta Variables*. New York: John Wiley and Sons. Inc.

Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T., Rothstein, H.R., 2009. *Introduction to Meta-Analysis*, Chichester: Wiley, UK.

Chen, Z., Xu, Y., Shu, J., Xu, N., 2015. Breast-Conserving Surgery Versus Modified Radical Mastectomy in Treatment of Early Stage Breast Cancer: A Retrospective Study of 107 Cases. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11, 29-31.

Cohen, L.M., Manion, L., Morrison, K., 2007. *Research Methods in Education*. London: Routledge.

Cooper, H., 1998. *Synthesizing Research*. Thousand Oaks, CA: Sage.

Cooper, H., Hedges, L.V., 1994. *Handbook of Research Synthesis*. Washington, DC: American Psychological Association.

Çolak, T., Alimoğlu, E., Mesci, A., Peştereli, E., Kabaalioğlu, A., Karaveli, Ş., Akaydın, M., 2008. Meme Kanseri Kadınlarında Cerrahi Yöntemin Seçimini Etkileyen Faktörler. *Meme Sağlığı Dergisi*, 4(1), 29-33.

Egger, M., Davey, S.G., Schneider, M., Minder, C., 1997. Bias in Meta-Analysis Detected By a Simple Graphical Test, *British Medical Journal*, 315(7109), 629-34.

Fentiman, I.S., 2000. Long-term follow-up of the first breast conservation trial: Guy' wide excision study. *The Breast*, 9, 5-8.

Glass, G.V., 1976. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *American Educational Research Association*, 5(10), 3-8.

Gully, S., Incalcaterra, K., Joshi, A., Beaubien, J., 2002. A Meta Analysis of Team Efficiency, Potency, and Performance, *Journal of Applied Psychology*, 87 (5), 819-832.

Gumus, M., Ustaalioglu, B.O., Garip, M., Kiziltan, E., Bilici, A., Seker, M., Erkol, B., Salepci, T., Mayadagli, A., Turhal, N.S., 2010. Factors that Affect Patients' Decision-Making about Mastectomy or Breast Conserving Surgery, and the Psychological Effect of this Choice on Breast Cancer Patients. *Breast Care*, 5, 164-168.

Halsted, W.S., 1898. A Clinical and Histological Study of Certain Adenocarcinoma of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Annals of Surgery*, 28, 557-576.

Harbord, R.M., Egger, M., Sterne, J.A., 2006. A Modified Test for Small-Study Effects in Meta Analyses of Controlled Trials With Binary Endpoints, *Statistics in Medicine*, 25(20), 3443-57.

Hedges, L.V., Olkin, I., 1985. *Statistical Method for Meta-Analysis*. San Diego, CA: Academic Press.



- Holmberg, L., Omne-Ponten, M., Burns, T., Adami, H.O., Bergstrom, R., 1989. Psychosocial Adjustment After Mastectomy and Breast-Conserving Treatment. *Cancer*, 64, 969-974.
- Horiguchi, J., Lino, Y., Koibuchi, Y., Yokoe, T., Takei, H., Yamakawa, M., Nakajima, T., Oyama, T., Ando, T., Ishida, T., Endo, K., Takai, Y., Suzuki, H., Fujii, T., Yokomori, T., Morishita, Y., 2002. Breast-Conserving Therapy Versus Modified Radical Mastectomy in the Treatment of Early Breast Cancer in Japan. *Breast Cancer*, 9(2), 160-165.
- Hozo, S.P., Djulbegovic, B., Hozo, I., 2005. Estimating the Mean and Variance from the Median, Range, and the Size of a Sample. *BMC Medical research Methodology*, 5(13), 1-10.
- Judge, T.A., Colberet, A., Illies, R., 2004. Intelligence and Leadership. *Journal of Applied Psychology*, 89 (3), 542-552.
- Kelemen III, J.J., Poulton, T., Swartz, M.T., Jatoi, I., 2001. Surgical Treatment of Early-Stage Breast Cancer in the Department of Defense Healthcare System. *American College of Surgeons*, 192(3), 293-297.
- Lee, H.D., Yoon, D.S., Koo, J.Y., Suh, C.O., Jung, W.H., Oh, K.K., 1997. Breast Conserving Therapy in Stage I & II Breast Cancer in Korea. *Breast Cancer Research and Treatment*, 44 (3), 193-199.
- Light, R.J., Pillemer, D.B., 1984. *Summing Up: The Science of Reviewing Research*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Litière, S., Werutsky, G., Fentiman, I.S., Rutgers, E., Christiaens, M.R., Limbergen, E.V., Baaijens, M.H.A., Bogaerts, J., Bartelink, H., 2012. Breast Conserving Therapy Versus Mastectomy for Stage I-II Breast Cancer: 20-Year Follow-Up of the EORTC 10801 Phase 3 Randomized Trial. *Lancet Oncology*, 13, 412-419.
- Littel, H.J., Corcoran, J., Pillai, V., 2008. *Systematic Reviews and Meta-Analysis*. New York: Oxford University Press.
- Mullenix, P.S., Cuadrado, D.G., Steele, S.R., Martin, M.J., See, C.S., Beitler, A.L., Carter, P.L., 2004. Secondary operations are Frequently Required to Complete the Surgical Phase of Therapy in the Era of Breast Conservation and Sentinel Lymph Node Biopsy. *The American Journal of Surgery*, 187, 643-646.
- Nesvold, I., Dahl, A.A., Løkkevik, E., Mengshoel, A.M., Fossa, S.D., 2008. Arm and Shoulder Morbidity in Breast Cancer Patients After Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy. *Acta Oncologica*, 47, 835-842.
- Nold, R.J., Beamer, R.L., Helmer, S.D., McBoyle, M.F., 2000. Factors Influencing a Woman's Choice to Undergo Breast-Conserving Surgery Versus Modified Radical Mastectomy. *The American Journal of Surgery*, 180, 413-418.
- Onitilo, A.A., Engel, J.M., Stankowski, R.V., Doi, S.A.R., 2015. Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery and Mastectomy Revisited: Community Experience and The Role of Radiation Therapy. *Clinical Medicine & Research*, 13(2), 65-73.
- Parviz, M., Cassel, J.B., Kaplan, B.J., Karp, S.E., Neifeld, J.P., Penberthy, L.T., Bear, H.D., 2003. Breast Conservation Therapy Rates are no Different in Medically Indigent Versus Insured Patients with Early Stage Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 84, 57-62.
- Pearson, K., 1904. Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *The British Medical Journal*, 2(2288), 1243-46.
- Rosenthal, R., 1994. Interpersonal Expectancy Effects. A 30-Year Perspective, Current Directions in Psychological Science, 3, 176-179.
- Sacks, H.S., Berrier, J., Reitman, D., Ancona-Berk, V.A., Chalmers, T.C., 1987. Meta-analyses of Randomized Controlled Trails. *The New England Journal of Medicine*, 316, 450-455.
- Seçuk, S., Zalluhoğlu, N., Gürkan, A., Kaçar, S., Kılıç, S., Karaca, C., Varılsüha, C., 2005. Erken Meme Kanseri Tedavisinde Meme Koruyucu Cerrahinin Yeri (Geriye Dönük Analiz). *Turkish Journal of Surgery*, 21(3), 135-140.
- Smith, L.I., Dayal, S., Murray, J., Lannigan, A., 2016. Attitudes Towards Breast Conservation in Patients Aged Over 70 with Breast Cancer. *Springerplus*, 5(478), 1-9.

- Smith, M., Glass, G., 1977. Meta-Analysis of Psychotherapy Outcome Studies, *American Psychologist*, 32, 752–760.
- Sutton, A.J., Abrams, K.R., Jones, D.R., Sheldon, T.A., Song, F., 2000. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*, John Wiley & Sons.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E., 2002. Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 347(16), 1227-1232.
- Voogd, A.C., Nab, H.W., Crommelin, M.A., Van der Heijden, L.H., Kluck, H.M., Coebergh, J.W.W., 1996. Comparison of Breast-Conserving Therapy with Mastectomy for Treatment of Early Breast Cancer in Community Hospitals. *European Journal of Surgical Oncology*, 22, 13-16.
- Wan, X., Wang, W., Liu, J., Tong, T., 2014. Estimating the Sample Mean and Standard Deviation from the Sample Size, Median, Range and/or Interquartile Range. *BMC Medical research Methodology*, 14(135), 1-21.
- Yang, S.H., Yang, K.H., Li, Y.P., Zhang, Y.C., He, X.D., Song, A.L., Tian, J.H., Jiang, L., Bai, Z.G., He, L.F., Liu, Y.L., Ma, B., 2008. Breast Conservation Therapy for Stage I or Stage II Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Annals of Oncology*, 19, 1039-1044.
- URL-1, [www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/breast-conserving-surgery-lumpectomy.html](http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/breast-conserving-surgery-lumpectomy.html). 24 Mart 2017
- URL-2, [www.womenshealth.gov/publications/our-publications/fact-sheet/early-stage-breast-cancer.html](http://www.womenshealth.gov/publications/our-publications/fact-sheet/early-stage-breast-cancer.html). 24 Mart 2017.
- URL-3, [www.breast-cancer.ca/8c-treatment/](http://www.breast-cancer.ca/8c-treatment/). 24 Mart 2017.