

TANISAL META-ANALİZLERİN YORUMLANMASI

INTERPRETING DAGNOSTIC META-ANALYSES

Uz. Dr. Atilla Uysal

Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-posta: dratilla@yahoo.com

doi:10.5152/pb.2012.09

Özet

Bu yazıda kısaca meta-analiz, tanısal testler ve tanısal meta-analizlerin yorumlanması konusunda bilgi vermek amaçlanmıştır. Tanısal meta-analizler, meta-analizlerin bir alt bölümüdür. Tanısal meta-analizler, birçok tanı testi çalışmasının doğruluğunu ve performansını bir bütün içinde değerlendirir ve kullanıcıya bir sonuç vermeye çalışır.

Anahtar kelimeler: Tanısal testler, tanısal meta-analiz

Abstract

In this article, we aimed to make sense of diagnostic tests and diagnostic meta-analyses. Diagnostic meta-analysis is a subtype of meta-analysis. This method aims to give one exact result derived from the accuracy and performance of different diagnostic studies.

Key words: Diagnostic tests, diagnostic meta-analysis

Meta-analiz, aynı konudaki farklı yer ve zamanlarda yapılmış olan araştırma sonuçlarının niteliksel ve niceliksel olarak uygun istatistiksel yöntemlerle birleştirilmesidir (1, 2)

Meta-analizin temel ortaya çıkış nedeni, karmaşık ve çelişkili görülen sonuçlardan anlamlı ve uygulanabilir sonuçlar çıkartmaktır (3).

Meta-analizler, aslında kanıta dayalı gözlemsel veya deneysel çalışmalardan farklı değildir. Meta-analizler de tüm bilimsel araştırmalarda olduğu gibi; öncelikle bir sorunun farkına varılması, tanımlanması, mevcut bilginin toplanması, bu bilgilerin istatistiksel yöntemlerle analizi ve sonuçların bildirilmesidir.

Meta-analizlerin yönetsel olarak alt grubu olan tanısal meta-analizler, tanısal testlerin doğruluğunu (accuracy) ve işe yararlığını (performance) sistematik olarak değerlendirirler.

Tanısal meta-analizler, tanısal testlerin performansını değerlendiren özgün çalışmaların istatistiksel olarak değerlendirilmesine dayandığından tanısal testlerde temel olarak kullanılan temel istatistik kavramlarını çok kısa gözden geçireceğiz.

Tanı testi sonuçlarının irdelenebilmesi için, testin üzerinde uygulandığı olguların “gerçek tanı sonuçları”

bilinmelidir. Gerçek tanıya çok daha kapsamlı bir dizi tanı yöntemi (veya altın standart) kullanılarak erişilir. Tanı testi değerlendirmesinin üzerinde yapılacağı örneklem, hasta veya sağlam bireylerden oluşur.

Tanı Testlerinde Temel Kavramlar

Tanı testinin değerlendirilmesi gerçek hasta ve sağlamlar üzerinde veya gerçeği yansıttığından kuşku bulunmayan bir ana tanı testin (Altın standart) sonucuna göre yapılır. Bir tanı testinin değerlendirilmesini, dört gözlü tabloda üst satırda gerçek sonuç, sol kolonda tanı testi olmak üzere gözlere verilen kavramlar belirler (Tablo 1).

Duyarlılık (Sensitivity): Testin gerçek hastalar içinde hastaların ayırma yeteneğidir. Yani GP/GP+YN

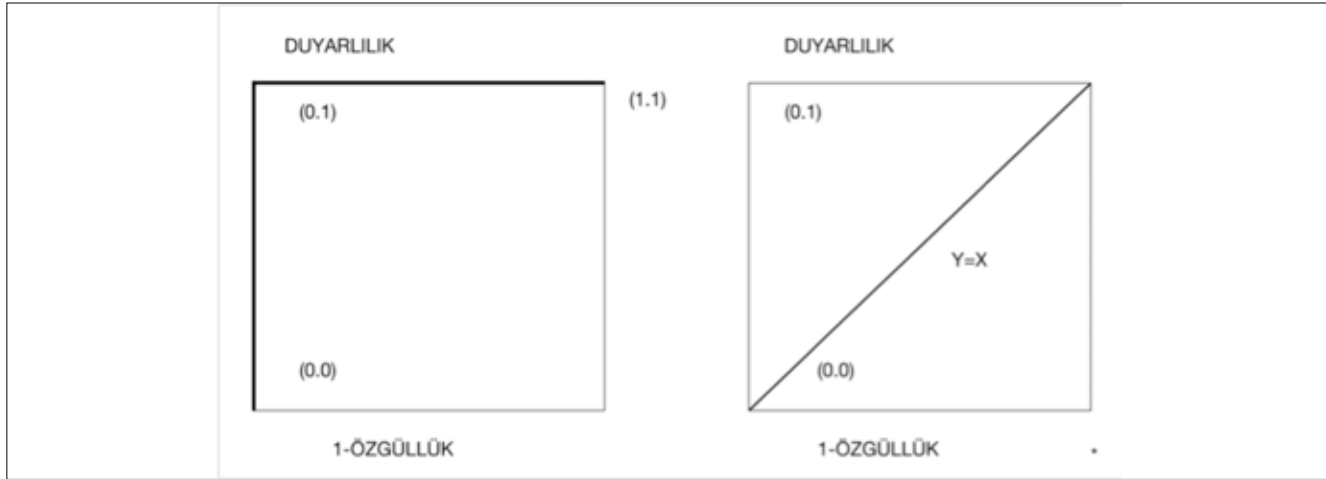
Özgüllük (Specificity): Testin gerçek sağlamlar içinde sağlamları ayırt etme yeteneğidir. Yani GN/YP+GN

Doğruluk (Accuracy): Gerçekte testin hasta ve sağlam olarak toplam doğru tanı oranına “doğruluk” denir. Yani (GP+GN) / (GP+YP+YN+GN)

Tanı Testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için en yaygın kullanılan yöntem ROC (*Receiver operating characteristic curve*) eğrisidir. Klinik çalışmalarda sürekli sayıların kullanıldığı ölçümlerde

Tablo 1. Tanı testleri 2x2 tablosu

	Gerçek Hasta	Gerçek Sağlam	Toplam
Tanı Testi Pozitif	Gerçek Pozitif (GP)	Yalancı Pozitif (YP)	GP+YP
Tanı Testi Negatif	Yalancı Negatif (YN)	Gerçek Negatif (GN)	YN+GN
Toplam	GP+YN	YP+GN	GP+YP+YN+GN

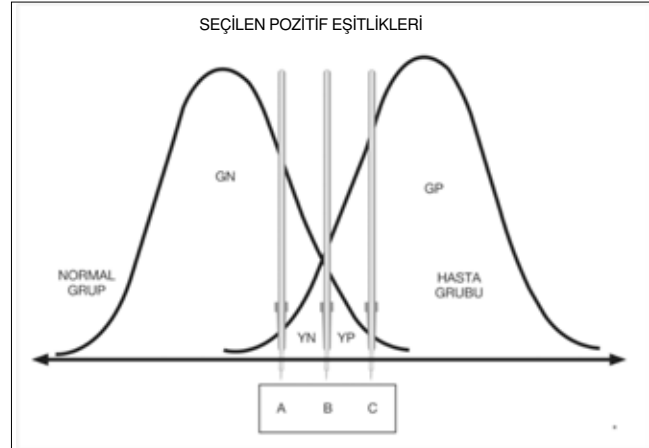
**Şekil 1.** İdeal ve uygun olmayan ROC eğrileri (Prof. Dr. Ahmet Dirican' ın izni ile kullanılmıştır).

olguları hasta veya sağlam olarak ayırma, çözümlenmeyi karmaşık hale getirir ve hata olasılığını yükseltir. Sonuçta, klinik şartlara bağlı olarak tanı testinin uygun eşik değeri noktası değişmektedir. Bu çerçevede seçilen farklı eşik değerleri için bulunan farklı duyarlılık-özgüllük özelliklerine göre seçenekler belirlenerek ROC eğrileri oluşturulur.

ROC eğrisi yöntemi; 1. Testin ayırt etme gücünün belirlenmesine, 2. Çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasına, 3. Uygun pozitiflik eşliğinin belirlenmesine, 4. Laboratuvar sonuçlarının kalitesinin izlenmesine, 5. Uygulayıcının gelişiminin izlenmesine ve 6. Farklı uygulayıcıların etkinliklerinin kıyaslanmasına olanak sağlar.

ROC eğrisinin oluşturulacağı koordinat sisteminin dikey ekseninde tanı testinin gerçek pozitif değeri (duyarlılık), yatay ekseninde ise yanlış pozitif değeri (1-özgüllük) yer alır. Tanı testi ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya (yüksek duyarlılık bölgesi) ve sola (düşük yanlış pozitif oranı bölgesi) doğru kayar (Şekil 1).

Uygulamada hasta ve sağlamlardan oluşan örnek üzerinde çalışılır. Hastalar, altın standart tanı yöntemine göre hasta ve hasta olmayanlar olarak iki gruba ayrılır. Teorik olarak çalışma grubundaki sağlam ve hasta olguların normal dağılıma uygun olduğu kabul edilirse, ordinatta frekans, apsiste ise popülasyon standart sapmaları olduğu halde gruplara ait normal dağılım eğrileri çizilerek, eşik seçimi ve ROC eğrisinin fonksiyonunu daha basit bir şekilde açıklanabilir.

**Şekil 2.** Normal dağılım eğrileri, girişim bölgesi ve pozitiflik eşik seçenekleri (Prof. Dr. Ahmet Dirican' ın izni ile kullanılmıştır.)

Şekil 2'deki grafik üzerinde görülen üç dikey çizgi seçilmesi olası üç farklı eşik düzeyini göstermektedir. Normal dağılım gösteren bu gruplarda, özellikle yanlış değerler olarak da adlandırdığımız, birbirlerine doğru bir girişim bölgesi oluştururlar. İşte bu girişim bölgesinin en ideal yerinden bir ayırım sınırı seçerek maksimum doğrulukta bir sonuç elde edebiliriz.

Mümkün olabilecek tüm eşik düzeyleri için hesaplanan duyarlılık ve 1-özgüllük çakışım noktaları yani, $Duyarlılık=(1-Özgüllük)$ 'ün fonksiyonu olarak ifade edilir (Şekil 3).

Pozitiflik eşiğinin düşük olduğu durumlarda, testin duyarlılığı çok yüksek olacak, ancak çok sayıda yanlış pozitif elde edilecektir. Eşik yükseldikçe özgüllük yükselecek yanlış pozitifler azalacak, buna karşılık yanlış negatifler artacak ve böylece tedaviye alınmamış hastalar ortaya çıkacaktır (4).

Tanı testlerinin bu temel özelliklerini gözden geçirdikten sonra, tanısal meta-analizlerin yorumlanması daha kolay anlaşılabilir.

Tanısal meta-analizler:

1. Konu ile ilgili yapılmış olan tüm tanısal doğruluk çalışmalarının değerlendirilmesini sağlar.
2. İncelenen doğruluk analizler çalışmalarından daha net sonuçlar çıkarılması hedeflenir.
3. Alt grupların değerlendirilmesi ile özgün çalışmalardan elde edilen doğruluk sonuçlarındaki farklılığın nedenleri araştırılır.

Meta-analizler, birçok özgün çalışmanın sonuçlarını bir "ortalama" veya "ortak" net bir sonuç elde etmek amacı güder. Günümüzde yapılan tanısal meta-analizler, bir tanısal testin doğruluğu göstermekten daha çok, sistematik bir literatür taraması sonucu, testlerin işe yararlığını göstermek amacı ile yapılmaktadır.

Tanısal doğruluk çalışmalarının sonuçlarını özetlemek zordur. Çünkü:

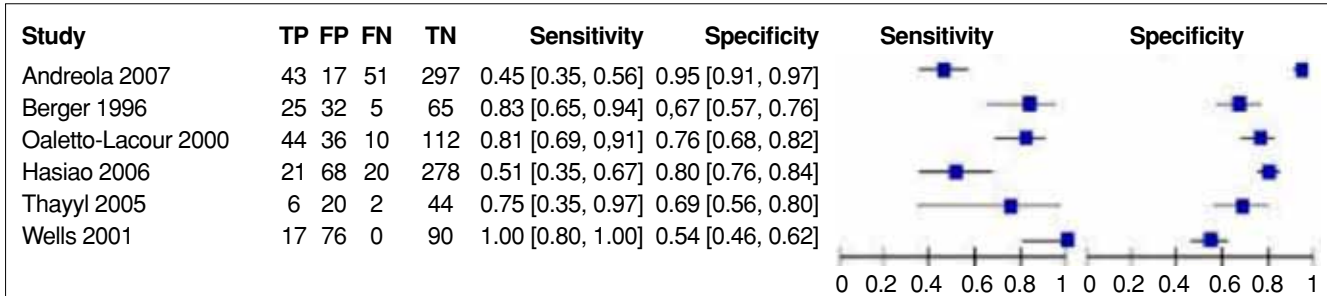
1. Özgün çalışmalarda sonuçları tek bir değer olmayıp aslında birbirinden bağımsız olmayan iki değer verilir (örn. özgüllük, duyarlılık).
2. Pozitif test için eşik değer sıklıkla çalışmalar arasında farklılık gösterir.
3. Tanısal çalışmalar arasında farklılıklar (heterojinite) girişimsel çalışmalara göre oldukça fazladır.

Tanısal meta-analizlerde sonuçlar genellikle grafiksel olarak gösterilirler.

Birinci yöntem; Her bir özgün çalışmanın duyarlılık ve özgüllük değerleri belirtilen güvenlik aralığı içinde topluca gösterilir (Şekil 3).

İkinci yöntem ise, özgün çalışmaların duyarlılık ve

1. Özgüllük değerleri tek bir ROC eğrisinde gösterilir.



Şekil 3. Gerçek pozitif, yanlış pozitif, yanlış negatif, duyarlılık, özgüllük sonuçlarının güven aralıklarına göre gösterilmesi (Ann Van den Bruel ve Rafael Perera'nın izni ile kullanılmıştır)

Araştırılan tanı testinin ortalama etkisini göstermek için duyarlılık ve özgüllük (bağımsız olarak) değerlerinden bir havuz oluşturulur.

Bu yöntem, aslında birbiri ile doğrudan ilişkili olan duyarlılık ve özgüllük arasındaki ilişkiyi yok sayar. Özgün çalışmalarda kullanılan farklı test eşik değerleri ve çalışmalar arasındaki değişkenliğin (heterojinite) olması analizi doğrudan etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır.

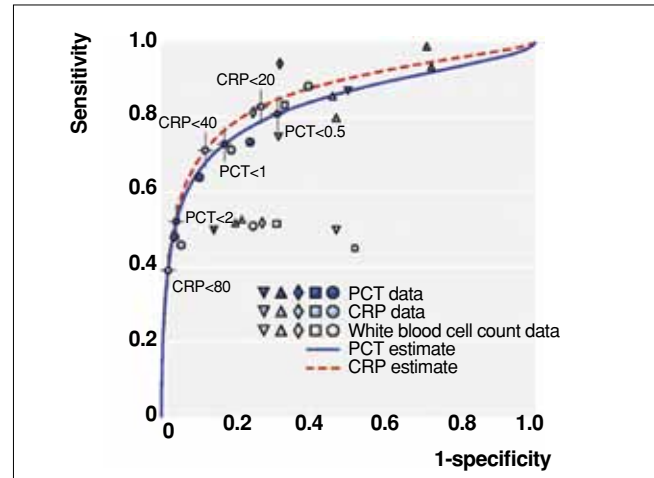
Tanısal doğruluk çalışmalarının meta-analizi için günümüzde iki yöntem önerilmektedir.

- a. ROC eğrilerinin hiyerarşik bir düzende özetlenmesi (Şekil 4).
- b. İki yönlü rastgele etkiler modeli (bivariate random effects model).

İlk yöntemde, farklı eşik değerlere göre testin doğruluğunu gösteren bir eğri oluşturulur.

İkinci yöntemde güven aralığı ile ilişkili tek bir özet noktası (duyarlılık, özgüllük) sağlanır.

Meta-analizler, klinik olarak tanısal test sonuçlarının yorumlanmasına yardımcı olur. Ancak meta-analizlerin sonuçları değerlendirilirken, tanısal testlerin hangi amaçla kullanılacağı önemlidir. Örneğin, test hastaların



Şekil 4. Tanısal meta-analizlerde kullanılan çalışmaların ROC eğrisinde gösterilmesi (Ann Van den Bruel ve Rafael Perera'nın izni ile kullanılmıştır)

trijajı amacıyla kullanılacaksa, yani tanısal bir algoritmanın başlangıcında kullanılacaksa, testin duyarlılığı, özgüllüğe göre daha önemlidir. Bu test için ROC eğrisi olabildiğince yüksekte olmalıdır. Tersine, eğer test invaziv bir yöntem kullanılmasına karar vermede kullanılacaksa, özet ROC eğrisi mümkün olduğunca dikey eksen yakın olmalıdır.

Meta-analize göre sonuçların yorumlanması, hasta özellikleri ve test özelliklerine göre klinik olarak anlamlı alt gruplar içermelidir. Özet ROC eğrisinin şekli ve eğrinin altında kalan alanda, alt gruplar arasında istatistiksel fark bulunduğu, araştırmacı bu farklılığın klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar vermelidir.

Bazı meta-analizlerde heterojiniteyi oluşturan nedenlerin araştırılması, bu çalışmaların özet sonuçlarının verilmesinden çok daha önemli olabilir (5-7).

Genel olarak, meta-analiz çalışmalarının niteliğini değerlendirmek için L'abbe ve arkadaşlarının nerdiği aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır (1).

1. Çalışma protokolü oluşturulmuş mu?
2. Literatür araştırma şekli ayrıntılı olarak verilmiş mi?
3. Kabul ve ret kriterleri verilmiş mi? Bu kriterlerin dayanakları açıklanmış mı?
4. Çalışma sonuçlarına homojenlik testi uygulanmış mı?
5. Araştırmaya dahil edilen çalışmaların sonuçlarını birleştirmede için uygun istatistiksel yöntem kullanılmış mı?
6. Gelecek araştırmalara yönelik öneriler verilmiş mi?

Bir meta-analiz çalışması ancak bu özelliklerin hepsini taşıması durumunda geçerli sayılabilir.

- Tanısal meta-analizlerde özgün çalışmaların seçilmesinde dikkat edilmesi gereken konular:
- a. Veri toplama yöntemleri (örn. Prospektif/retrospektif)
 - b. Özgün yayınların seçilme stratejisi (ardışık/vaka-kontrol)

- c. Çalışmanın yapıldığı yer (örn. Yurtiçi/yurtdışı, özgün çalışmanın yapıldığı yer)
- d. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri (Dahil etme/hariç tutma kriterleri, yaş, cinsiyet, etnik köken, hastalıklı ve hastalığı olmayan hastaların sayısı)
- e. İncelenen testin ayrıntıları (Nasıl yapıldı, cut-off değerleri nasıl belirlendi)
- f. Referans alınan standartın ayrıntıları (farklı çalışmalar arasında farklılık gösterebilir)
- g. Hedeflenen durum (örn. Prevalans, hastalığın şiddeti, tanım)

Sonuç olarak, tanısal testlerin doğruluğunu değerlendiren meta-analizler modern bilimsel araştırma yöntemlerine uygun olmalıdır. Son yıllarda artan sayıda tanısal meta-analiz çalışmaları, birbirinden farklı özgün tanısal test doğruluk çalışmalarının bir bütün içinde değerlendirilerek, klinisyene doğru karar vermede katkı sağlamaktadır (1-3).

Kaynaklar

1. Açikel C. Meta-analiz ve kanıta dayalı tıptaki yeri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:164-72.
2. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-Analysis: Principles and Procedures. BMJ 1997;315:1533-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Akçil M, Karağaoğlu E. Tıpta Meta-analizi, Hacettepe Tıp Dergisi. 2001;32:184-90.
4. Dirican A. Tanı testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2001;32:25-30.
5. Perera R, Van Den Bruel A. Interpreting Diagnostic Meta-analyses. International Pleural Newsletter. A Publication of the International Pleural Network 2011;9:11-3.
6. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. BMJ 2011;8:1-11.
7. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.1. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>