



Review Article / Derleme

# Meta-Analysis Steps and Reporting

## Meta-Analiz Basamakları ve Raporlanması

Zeynep Aşık<sup>\*1</sup>, Mehmet Özen<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Evidence based medicine is a medical decision making approach using the best available medical evidence. For this, the research question should be clearly defined, the evidence should be investigated, the evidences should be assessed, the medical decisions must be made and implemented and the results of the implementation should be observed. Meta-analysis and systematic review are at the top of the evidence based-pyramid at evidence based medicine. Meta-analysis is an original article that it is the synthesis of a large number of researches to reach a large number of data, provides more reliable information about the subject being searched. When the meta-analysis is prepared; the research question is determined, the literature is searched and appropriate studies are selected, the selected researches are coded, the effect size is calculated, the data are analyzed again according to the effect sizes and meta-analysis is written respectively. The PRISMA Protocol is often used in conducting meta-analysis. This review summarizes steps for evidence based medicine, steps for conducting meta-analysis, the PRISMA Checklist and the PRISMA Flow Diagram which are translated into Turkish. This review is belived to be a valuable contribution to Turkish scientist, especially in planning to conduct a meta-analysis.

**Key words:** Evidence based medicine, meta-analysis, effect size, forest plot

### ÖZET

Kanıt dayalı tıp, elde bulunan en iyi tıbbi kanıtları kullanarak tıbbi karar verme yaklaşımıdır. Bu amaçla araştırma sorusu net olarak belirlenmeli, kanıtlar araştırılmalı, belirlenen kanıtlar değerlendirilmeli, tıbbi karar verilmeli ve uygulanmalı, uygulamanın sonuçları gözlenmelidir. Kanıt dayalı tıpta, kanıt piramidinin en üst basamağında meta-analiz ve sistematik derlemeler yer almaktadır. Meta-analiz, çok sayıda araştırmayı sentezleyerek geniş veri sayısına ulaşmayı ve araştırılan konu hakkında daha objektif bilgiler edinilmesini sağlayan bir orijinal araştırma türüdür. Meta-analiz hazırlanırken, sırasıyla araştırma sorusu belirlenir; literatür taraması yapılarak uygun araştırmalar seçilir, seçilen araştırmalar kodlanır; etki büyüklüğü hesaplanır, etki büyüklüklerine göre veriler tekrar analiz edilir ve meta-analiz yazılır. Meta-analiz yazım aşamasında sıklıkla PRISMA Protokolü'nden yararlanılmaktadır. Bu derlemede, kanıt dayalı tıp basamakları, meta-analiz yazım basamakları özetlenmiş; PRISMA Kontrol Listesi ve PRISMA Akış Şemasının Türkçe çevirilerine yer verilmiştir. Bu araştırmanın özellikle meta-analiz yapma hazırlığında olan araştırmacılara katkısı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kanıt dayalı tıp, meta-analiz, etki büyüklüğü, forest plot

Received / Geliş tarihi: 21.09.2018, Accepted / Kabul tarihi: 19.12.2018

<sup>1</sup> SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

\*Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Zeynep Aşık, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Antalya-TÜRKİYE, E-mail: zynpask@gmail.com

Aşık Z, Özen M. Meta-Analiz Basamakları ve Raporlanması. TJFMPC, 2019;13(2): 232-240.

DOI: 10.21763/tjfm.569924

## GİRİŞ

Aile hekimlerinin takip ettiği hastaların ayrışmamış hasta olması, hastalarının şikayetlerinin çeşitliliği farklı tıbbi alanlarda bilgi sahibi olmayı ve güncel literatürü takip etmeyi gerektirir. Ancak günümüzde tıbbi araştırmaların hergün çoğaldığı, bilgilerin hızla eskidiği düşünüldüğünde hekimlerin yayınlanmış her araştırmayı okuması olanaksız hale gelmiştir. Bu sebeple sistematik derleme ve meta-analizlerin takibi aile hekimlerine nitelikli bilgiye daha kısa sürede ulaşabilme kolaylığı sağlamaktadır.

Takibi tıbbi kanıtlara ulaşmayı kolaylaştıran sistematik derleme ve meta-analizlerin hazırlanması uzun bir süreç gerektirir; yazılabilmeleri için uyulması gereken bir kurallar zinciri bulunmaktadır. Bu derlemede amaç, kanıta dayalı tıbbin en üst basamağında yer alan sistematik derleme ve meta-analiz hazırlanması ile rapor haline getirilmesi konularında bilgi sunmaktır.

### KANITA DAYALI TIP NEDİR?

Kanıta dayalı tıp, elde bulunan tıbbi kanıtları kullanarak hastanın ve hastalığının özelliklerine göre tıbbi karar verme yaklaşımıdır.<sup>1</sup> Kanıta dayalı tıptan yararlanarak, tıbbi karar vermek için soru tanımlanmalı; soruyu yanıtlayabilecek tıbbi kanıtlar araştırılmalı; elde edilen kanıtlar eleştirel gözle değerlendirilmeli; uygun görülen tıbbi kanıtlar hastanın ve hastalığının özellikleri ve hekimin klinik deneyimleri ile bütünleştirilmeli; son olarak süreç değerlendirilmelidir. Tıbbi kanıtlar, karar verdiren değil tıbbi karara katkıda bulunan unsurlardır.<sup>2-4</sup> Kanıta dayalı tıbbin temel basamakları aşağıda açıklanmıştır:

#### 1. Kanıta Dayalı Tıp Sorusunun Oluşturulması

Kanıta dayalı tıptan yararlanarak tıbbi karar verebilmek için öncelikle araştırma sorusu oluşturulmalıdır. Araştırma sorusu araştırılan konu üzerine odaklanmalı ve net olmalıdır. Sackett ve arkadaşları, araştırma sorusunu baş harfleri PICO



Şekil 1. Tıbbi kanıt piramidi<sup>3,4</sup>

şeklinde kısaltılan, dört özellik ile tanımlanmaktadır.<sup>3,5</sup>

- **P (Patient / Problem – Hasta / Sorun):** Hasta ve hastalıkla ilgili sorunları nasıl tanımlarsınız?
- **I (Intervention – Girişim):** Mevcut sorun için hangi inceleme veya girişimleri planlarsınız?
- **C (Comparison – Karşılaştırma):** Planladığınız inceleme veya girişimin alternatifi nedir, karşılaştırınız.
- **O (Outcome – Sonuç):** Sonuçta neyi amaçlıyorsunuz?

#### 2. Kanıtların Araştırılması

Klinik soruyu oluşturan anahtar kelimelerden yararlanılarak veri tabanları taranmalıdır. Elektronik veri tabanlarından sık kullanılanları; PubMed/Medline, Cochrane Database, UptoDate, Embase, Google Scholar'dır.<sup>6</sup>

#### 3. Kanıtların Değerlendirilmesi

Tıbbi kanıtlar değerlendirilirken, öncelikle incelenmesi gereken nokta ulaşılan tıbbi kanıtların araştırma için uygun yöntemle elde edildiğinden emin olunmasıdır. Tanımlayıcı sorularda gözlemsel çalışmalardan, etyoloji ve prognoz ile ilgili sorularda kohort çalışmalarından, tanı ve tedavi sorularında randomize kontrollü çalışmalardan yararlanılabilir.<sup>3</sup> Meta-analizler ise kısaca analizlerin analizi şeklinde tanımlanabileceğinden tüm araştırma soruları için uygun olabilir.<sup>7</sup>

Araştırmaların tıbbi kanıt düzeyleri, araştırma yöntemi dışında örneklem büyüklüğü, istatistiksel güç, güven aralığı, katılımcıların araştırmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerinden de etkilenir. Tüm bu kriterler göz önünde bulundurularak tıbbi kanıt piramidi oluşturulmuştur (Şekil 1).<sup>3,4,8</sup>

Meta-analiz ve sistematik derlemeler, kanıt piramidinin en üst basamağında yer alan araştırma yöntemleridir. Meta-analiz istatistiksel teknikleri kullanarak, pek çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve özetleme yöntemidir. Çeşitli çalışmaların birleştirilmesiyle elde edilen sonuçlar, bireysel çalışmalarla elde edilen sonuçlardan daha kesin tahminlerde bulunabilir.<sup>9</sup>

Kanıtların değerlendirilmesinde, kanıtın kalite derecesinin incelenmesi de bir diğer önemli noktadır. Kanıtların derecelendirilmesi için geliştirilmiş pek çok sınıflama vardır.<sup>8, 10, 11</sup> Tıbbi kanıtlar, kanıt düzeyleri ve öneri dereceleri ile değerlendirilirler.

Oxford'un ve SIGN'in kanıta dayalı tıp sınıflamalarına göre kanıt düzeyi 1 ise (Oxford Sınıflaması 1a, 1b, 1c; SIGN Sınıflaması 1++, 1+, 1-), tıbbi kanıtı destekleyen meta-analizler, iyi dizayn edilmiş sistematik derlemeler mevcuttur. Bias riski düşüktür.

Kanıt düzeyi 2 ise (Oxford 2a, 2b, 2c; SIGN 2++, 2+, 2-), tıbbi kanıtı destekleyen iyi dizayn edilmiş sistematik derlemeler, kohort çalışmaları ve / veya vaka kontrol çalışmaları mevcuttur.

Kanıt düzeyi 3 ise (Oxford 3a, 3b; SIGN 3), tıbbi kanıtı destekleyen iyi dizayn edilmiş bir analitik çalışma yoktur, daha çok iyi dizayn edilmiş vaka kontrol çalışmaları, vaka serileri, vaka raporları bulunur.

Kanıt düzeyi 4 ise (Oxford 4; SIGN 4), uzman görüşleri, komite raporları ile iyi dizayn edilmemiş kohort, vaka kontrol çalışmaları, vaka serileri, vaka raporları bulunur.

Kanıt düzeyi 5 ise (Oxford 5; SIGN bu düzeyi tanımlamamıştır), açık eleştirel değerlendirme olmaksızın sunulan uzman görüşleri vardır.<sup>4, 10</sup>

Kanıt düzeyleri, Amerika Koruyucu Sağlık Hizmetleri Birimi'nce (USPSTF) öneri derecelerine ayrılmıştır. Buna göre öneri dereceleri:

- A Grubu Öneriler: Hizmetin verilmesi muhakkak önerilir. Verilecek olan hizmetle ilgili iyi kanıtlar bulunmuştur, yararın zarardan fazla olduğu kabul edilmiştir.
- B Grubu Öneriler: Bu hizmetin verilmesi önerilmektedir. Verilecek hizmetle ilgili en az bir kanıt bulunmuştur ve yarar zarardan fazladır.
- C Grubu Öneriler: Verilmesi düşünülen hizmetle ilgili en az bir kanıt vardır ancak öneriyle ilişkili yarar-zarar ilişkisi tartışmalıdır. Bu nedenle hizmetle ilgili hastaya göre bireysel karar verilmelidir.

- D Grubu Öneriler: USPSTF sunulacak olan hizmetin etkisiz olduğuna veya zararın yarardan çok olduğuna dair en az bir kanıt tespit etmiştir.
- I Grubu Öneriler: Hizmet sağlamayı önermek veya önermemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Konuyla ilgili kanıt yoktur, kalitesi zayıftır ya da tartışmalıdır.<sup>11</sup>

#### 4. Tıbbi Karara Varılması ve Uygulanması

Uygun tıbbi kanıtlar, hekimin deneyimleri, hastanın özellikleri ve tercihleri birlikte değerlendirilerek klinik karara varılır ve verilen karar uygulanır.<sup>1,3</sup>

#### 5. Sürecin Değerlendirilmesi

En az kanıta dayalı tıp uygulamaları kadar, sonuçların değerlendirilmesi ve kaydedilmesi de kanıta dayalı tıbbin sürekliliği açısından önemlidir.

#### META-ANALİZ NEDİR?

Aynı konuda, farklı merkezlerde, farklı zamanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarını özel teknikler kullanarak birleştiren istatistiksel yöntem meta-analiz denir. Meta-analiz yöntemi ilk olarak 1904 yılında Karl Pearson tarafından, sağlık alanında kullanılmıştır. Pearson, tifo aşısı ve ölüm oranı arasındaki korelasyonu inceleyen beş çalışmanın verilerini birleştirerek yorumlamıştır. Sonraki yıllarda 1931 yılında Tippet, 1932 yılında Fisher, 1933 yılında Pearson farklı araştırmaların sonuçlarını birleştirerek tekrar analiz etmiş ve yorumlamıştır, ancak meta-analiz terimi bu çalışmaların hiçbirinde kullanılmamıştır.<sup>12-14</sup>

Meta-analiz terimi, ilk kez bir eğitim bilimci olan Glass tarafından 1976'da kullanılmıştır. Gene V Glass'a göre analiz üç basamaklı bir işlemdir. Birincil analiz, araştırmadaki verilerin ilk analizi ve yorumudur. İkincil analiz, verilerin daha farklı istatistiksel teknikler kullanılarak; eski verilerle yeni sorulara cevap verilen analizdir. Üçüncül analiz ise, meta-analiz olarak adlandırılan, farklı çalışmaların analizlerinin birleştirilmesi ve tüm verilerin bütünleştirilerek tekrar analiz edilmesidir.<sup>7</sup> Her meta-analiz bir sistematik derlemedir, ancak her sistematik derlemeye meta-analiz denemez. Yapılan araştırmanın meta-analiz olabilmesi, meta-analizin tüm basamaklarının yerine getirilmesiyle mümkündür.<sup>12-14</sup>

#### META-ANALİZ BASAMAKLARI

Kanıt piramidinin en üst basamağında yer alan meta-analizin hazırlanma ve raporlanma aşamalarında takip edilmesi gereken adımlar:

## 1. Araştırma Sorusunun Belirlenmesi ve Tanımlanması

Araştırma sorusunun ve araştırılacak anahtar kelimelerin seçimi, meta-analizin tüm diğer adımlarını ve sonuçlarını etkileyebileceği için çok önemlidir. Araştırma sorusu daraltılmazsa çok fazla araştırma ve veriye ulaşılacak, seçim yapmak zorlaşacaktır. Araştırma sorusu çok daraltılırsa da yeterince veriye ulaşamama riski söz konusu olacaktır.<sup>12-14</sup>

## 2. Literatür Taranması ve Meta-Analiz İçin Uygun Araştırmaların Seçilmesi

Kapsamlı bir literatür taranması ve yanlılığın engellenmesi mümkün olduğunca çok veri tabanına ve araştırmaya ulaşılması, yazım dili farkı gözetilmemesi, olumlu-olumsuz sonuçlar içeren tüm araştırmaların meta-analize dahil edilmesiyle sağlanabilir.<sup>9, 12</sup>

## 3. Bir Kodlama Dosyası Oluşturulması, Seçilen Araştırmaların Kodlanması ve Etki Büyüklüğünün Hesaplanması

Uygun araştırmalar belirlendikten sonra bir kodlama dosyası oluşturulur. Yeni oluşturulan kodlama dosyasında seçilen araştırmaların yazarları, adı, tarihi, katılımcı sayısı ve etki büyüklükleri (effect size) bulunmalıdır.<sup>15, 16</sup>

Meta-analiz kodlamasında kullanılacak olan etki büyüklüğü (d değeri), araştırmacılarca belirlenecek olan istatistiksel sonuçlardan hesaplanan standart, ortak bir değerdir. En yaygın kullanılan etki büyüklüğü Cohen'in d değeridir ve ortalamalar arasındaki farkın standartlaştırılmasıyla elde edilir. Ortalama dışında korelasyon sonuçları, p değerleri, farklı önemlilik testlerinin sonuçlarından yararlanılarak da etki büyüklükleri hesaplanabilir. Bu hesaplamalar mevcut formüller kullanılarak veya elektronik ortamda bulunan etki büyüklüğü hesaplama motorlarından yararlanılarak yapılabilir.<sup>7, 15-18</sup>

## 4. Tekrar İstatistiksel Analizlerin Yapılması

Meta-analize dahil edilen araştırmaların hesaplanmış olan etki büyüklükleri ve güven aralıklarıyla beraber araştırmaların tanımlayıcı

özelliklerini belirten merkezi eğilim ölçütleri ve yayılma ölçütleri kaydedilmelidir. Bunun yanında meta-analize dahil edilen çalışmaların birbirine benzerlik veya farklılıkları heterojenite testiyle ortaya konmalıdır.<sup>15, 18</sup> Hesaplanmış olan etki büyüklükleri ile veriler tekrar analiz edilmeli ve sonuçlar yazılmalıdır.<sup>7, 19</sup>

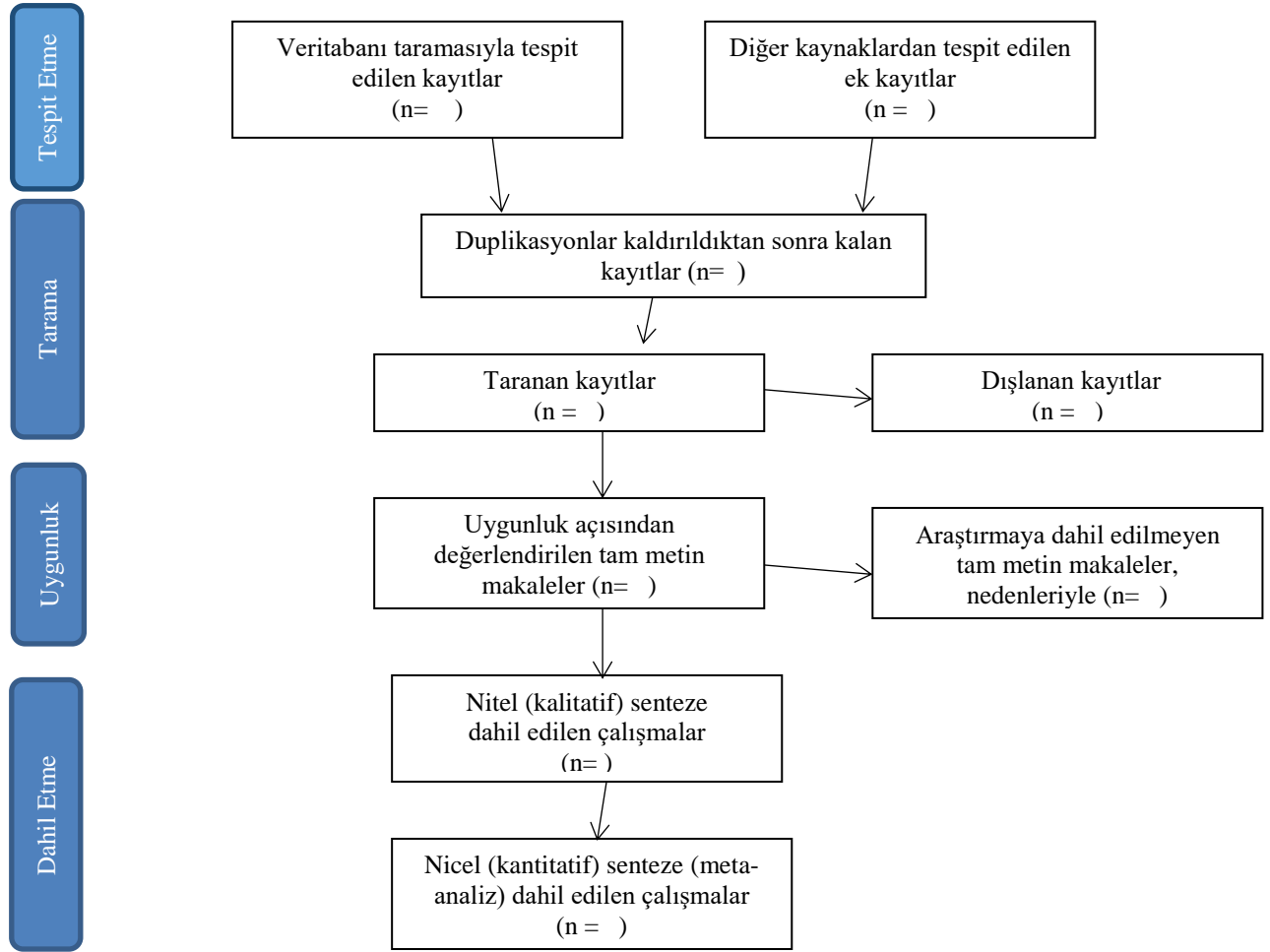
Görsellik sağlayabilmek için forest plot grafiğinden de yararlanılabilir. Forest plot, hem seçilen araştırmaların örneklem büyüklüğünün meta-analizin örneklem büyüklüğüne oranını, hem araştırmaların istatistiksel olarak anlamlılığını, hem araştırmaların etki büyüklüklerini ve güven aralıklarını tek tek gösterirken hem de meta-analizin genel etki büyüklüğünü, güven aralığını, istatistiksel anlamlılığını gösteren bir grafikdir. Ayrıca forest plotta güven aralıklarına bakılarak seçilen araştırmaların heterojenitesi de anlaşılabilir.<sup>20, 21</sup>

## 5. Meta-Analizin Sonuçlandırılması ve Rapor Haline Getirilmesi

Meta-analizlerin raporlanmasını standardize etmek için bazı protokoller geliştirilmiştir. Bunlardan günümüzde en yaygın kullanılanı *Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*'dür (PRISMA-P).<sup>9</sup> Ayrıca epidemiyoloji alanında yapılan gözlemsel çalışmaların meta analizlerinin raporlanmasında kullanılan MOOSE ilkeleri önemlidir. PRISMA, daha çok klinik araştırmaların meta analizinde kullanılmaktadır.<sup>22</sup>

PRISMA'nın kontrol listesi ve akış şeması Moher, Liberati, Tetzlaff ve arkadaşları tarafından ilk olarak QUOROM Statement ismiyle 1996'da geliştirilmiş, sonra isim PRISMA olarak değiştirilmiştir, 27 maddeden oluşmaktadır. PRISMA, Fransızca, Almanca, İtalyanca, Japonca, Korece, Portekizce, Rusça dillerine çevrilmiş, sistematik derleme ve meta-analizlerde sıklıkla kullanılan bir raporlama kılavuzudur. Pek çok sistematik derleme ve meta analizinin raporlanmasında kullanılmıştır.<sup>23, 24, 25</sup> Son olarak kontrol listesi ve akış şeması PRISMA Tercüme Protokolü çerçevesinde Aşık ve Özen tarafından Türkçe'ye tercüme edilmiş, çeviri Nisan 2018'de PRISMA'nın resmi internet sitesinde yayınlanmıştır.<sup>26</sup> (Tablo 1, Şekil 2).

<b>Tablo 1. PRISMA kontrol listesi<sup>9</sup></b>		
<b>Bölüm/Konu</b>	<b>#</b>	<b>Kontrol Listesi Maddeleri</b>
<b>BAŞLIK</b>		
Başlık	1	Araştırma, sistematik derleme, metaanaliz veya her ikisi şeklinde tanımlanmalıdır.
<b>ÖZET</b>		
Yapılandırılmış özet	2	Arka plan, amaçlar, veri kaynakları, dahil etme kriterleri, katılımcıların özellikleri, yapılan girişimler, veri değerlendirme ve sentez yöntemleri, sonuçlar, kısıtlılıklar, tartışma, anahtar bulgular ve derleme kayıt numarasını içeren uygun şekilde yapılandırılmış bir özet yazılmalıdır.
<b>GİRİŞ</b>		
Gerekçe	3	Eldeki bilgilerle derlemenin gerekçesi açıklanmalıdır.
Amaçlar	4	Araştırmanın yanıt aradığı soruları ve referanslar açıklanmalıdır. Katılımcılar, yapılan girişimler, karşılaştırmalar, sonuçlar ve çalışma tasarımı ile ilgili sorular (PICOS) kapsamlı şekilde açıklanmalıdır.
<b>YÖNTEMLER</b>		
Protokol ve kayıt	5	Derlemenin bir protokolü olup olmadığı, varsa nereden ulaşılacağı (web adresi gibi) ve böyle bir olanak varsa, kayıt numarasını da içerecek şekilde kayıt bilgileri verilmelidir.
Araştırmaya dahil etme kriterleri	6	Araştırmanın (PICOS, takip süresi gibi) ve raporun özellikleri (raporun yazıldığı yıl, dil, yayınlanma durumu gibi) belirtilmeli ve bu özellikler sebebi açıklanarak dahil etme kriterleri olarak kullanılmalıdır.
Bilgi kaynakları	7	Araştırmadaki tüm bilgi kaynakları (kapsadıkları yıllarla beraber veri tabanları belirtilmeli, araştırma yazarlarıyla bağlantı kurularak yapılan ek çalışma varsa belirtilmeli) açıklanmalı ve tarama yapılan son tarih belirtilmelidir.
Tarama	8	Tekrarlanabilecek şekilde, tüm elektronik tarama yöntemleri, kullanılan limitler de belirtilerek açıklanmalıdır.
Çalışma seçimi	9	Araştırmaya dahil edilecek çalışmaları seçme süreci açıklanmalıdır (Sistematik derlemede ve mümkünse meta analizde tarama özellikleri ve dahil etme kriterleri belirtilmeli).
Veri toplama süreci	10	Raporlardan veri elde etme yöntemleri ile araştırmacılar tarafından veri elde etmek ve verileri doğrulamak için yapılan işlemler açıklanmalıdır (pilot formlarla, bağımsız şekilde ve kopyalama şeklinde).
Veri maddeleri	11	Taranan tüm verilerle ilgili tüm değişkenler listelenmeli (PICOS, finans kaynakları gibi), ayrıntılı şekilde açıklanmalı ve varsa yapılan varsayımlar ve basitleştirmeler belirtilmelidir.
Bireysel çalışmalarda yanlılık riski	12	Bireysel çalışmaların yanlılık riskini araştırmak için uygulanan yöntemler (bu yöntemlerin derleme veya sonuç kısmında uygulandığı belirtilerek) ve bu bilgilerin veri sentezinde nasıl kullanılacağı açıklanmalıdır.
Özet ölçümler	13	Ana özet ölçümleri (risk oranı, ortancalar arasındaki fark gibi) açıklanmalıdır.
Sonuçların sentezi	14	Her meta-analiz için, verilerin işleme ve sonuçlarının birleştirilmesi yöntemleri, eğer varsa tutarlılık ölçümleriyle beraber (I <sup>2</sup> testi gibi) açıklanmalıdır.
Çalışmalar karşısındaki yanlılık riski	15	Kümülatif sonucu etkileyebilecek yanlılık riski için bir değerlendirme yapılmışsa, açıklanmalıdır (yayınlanma aşamasında yanlılık, sistematik derlemeye dahil edilen çalışmalarda selektif raporlama olması gibi).
Ek analizler	16	Ek analiz yöntemleri açıklanmalı (sensitivite veya subgroup analizleri, meta regresyon gibi), eğer yapıldıysa, hangilerinin önceden tarif edildiği bildirilmelidir.
<b>SONUÇLAR</b>		
Çalışma seçimi	17	Taranan, uygunluk için değerlendirilen, sistematik derlemeye dahil edilen veya çıkarılan çalışma sayısı; sistematik derlemeden çıkarılan çalışmaların çıkarılma sebepleri ve ideal olarak akış şeması verilmelidir.
Çalışma özellikleri	18	Her çalışma için, verilerin özellikleri sunulmalı (çalışmanın büyüklüğü, PICOS, takip süresi gibi) ve referanslar verilmelidir.
Çalışma içindeki yanlılık riski	19	Her çalışmadaki yanlılık riski ile ilgili veriler sunulmalı ve eğer mümkünse sonuç düzeyi değerlendirilmesi yapılmalıdır (12. maddeye bakınız).
Bireysel çalışmaların sonuçları	20	Değerlendirilen tüm sonuçlar için (yarar ve zarar), her çalışma için (a) her girişim grubu için basit özet verisi ve (b) ideal olarak bir forest plot ile etki büyüklükleri ve güven aralıkları belirtilmelidir.
Sonuçların sentezi	21	Yapılan her meta analiz sonuçları, güven aralıkları ve tutarlılık ölçümlerini de içerecek şekilde sunulmalıdır.
Çalışmalar karşısındaki yanlılık riski	22	Çalışmalar karşısındaki yanlılık riskini değerlendiren sonuçlar verilmelidir (15. maddeye bakınız).
Ek analizler	23	Eğer yapıldıysa ek analizlerin sonuçları verilmelidir (sensitivite veya subgroup analizi, meta regresyon gibi), (16. maddeye bakınız).
<b>TARTIŞMA</b>		
Kanıtların özeti	24	Her ana sonuç için, kanıt düzeyini içerecek şekilde temel bulgular özetlenmeli ve anahtar gruplarla ilişkileri (sağlık hizmeti sağlayıcıları, sağlık hizmeti kullanıcıları, sağlık politikası yapanlar gibi) değerlendirilmelidir.
Kısıtlılıklar	25	Çalışmanın sonuç (yanlılık riski) ve derleme (belirlenmiş taramanın tam olarak yansıtılmaması, raporlamada yanlılık gibi) bölümlerindeki kısıtlılıklar tartışılmalıdır.
Sonuçlar	26	Diğer kanıtların yardımıyla, araştırma sonuçlarının genel yorumu yapılmalı ve ileride yapılacak olan araştırmalara etkileri belirtilmelidir.
<b>FINANSMAN</b>		
Finansal destek	27	Sistematik derlemedeki ve diğer kısımlardaki (veri desteği gibi) finansal kaynaklar açıklanmalı ve finansal destekçilerin sistematik derlemedeki roller belirtilmelidir.



Şekil 2. PRISMA akış şeması<sup>9</sup>

## PRISMA KONTROL LİSTESİ VE AKIŞ ŞEMASI<sup>5, 27, 28</sup>

- Başlık:** Başlıkta, yapılan araştırmanın sistematik derleme veya meta-analiz olduğunun belirtilmesi okuyuculara tarama kolaylığı sağlar. Moher ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, yazarların %50'si araştırmasının meta-analiz veya sistematik derleme olduğunu başlıkta belirtmemektedir.
- Yapılandırılmış özet:** Özet, okuyucuya araştırmanın tamamını okuyup okumama konusunda karar verdiren, araştırmanın anahtar kısmıdır. Ayrıca yapılandırılmış özet, okuyucuya bilgiye ulaşma imkânı sağladığından tercih edilmektedir. Bu sebeple arka plan, amaçlar, veri kaynakları, dahil etme kriterleri, katılımcıların özellikleri, yapılan girişimler, veri değerlendirme ve sentez yöntemleri, sonuçlar, kısıtlılıklar, tartışma, anahtar bulgular ve derleme kayıt numarasını içeren uygun şekilde yapılandırılmış bir özet yazılmalıdır.

- Gerekeç:** Okuyucular, bu araştırmanın araştırılan konuya neler kazandırabileceğini, sistematik derleme veya meta-analizin yapılma amacını anlamalıdır. Gerekeçten bahsederken, ilk olarak araştırma sorusu tanımlanmalı, sonra konu hakkındaki bilgilere ve eldeki bilgilerin sınırlılıklarına yer verilmeli, üçüncü olarak da yapılan araştırmanın araştırılan konuya neler ekleyebileceği açıklanmalıdır.
- Amaçlar:** Sistematik derleme ve meta-analizlerde araştırma sorusu, araştırmanın en kritik parçalarındandır. Araştırma sorusu ile araştırmaya dahil edilen katılımcılar, yapılacak girişimler ve/veya karşılaştırmalar, araştırmanın olası sonuçları, çalışmanın tasarımı açıklanmalıdır.
- Protokol ve kayıt:** Yapılacak araştırmanın bir protokolü olmalı ve protokolün kuralları bu bölümde açıklanmalıdır. Protokol, analiz metotlarını ve dahil etme kriterlerini

içermelidir. Kullanılan protokolün varsa internet adresi, kayıt bilgileri yazılmalıdır.

6. **Araştırmaya dahil etme kriterleri:** Sistematik derleme ve meta-analize dahil edilecek araştırmaların özellikleri tanımlanmalıdır. Bu tanımlama, seçilen araştırmalardaki katılımcıların özelliklerini, raporun yazıldığı yılı, yazım dilini, yayınlanma durumu gibi araştırmanın özelliklerini içermelidir.
7. **Bilgi kaynakları:** Araştırmadaki bilgi kaynaklarının kapsadıkları yıllar, veri tabanları, tarama yapılan son tarih, yazarlarıyla bağlantı kurularak yapılan ek çalışma varsa, seçilen araştırmaların referansları tarandıysa belirtilmelidir. Buna ek olarak yazarlar taramayı kendilerinin mi yoksa tarama motorunun mu yaptığını ve tarama özellikleri uygun olduğu halde sponsorluk gibi nedenlere analize dahil edilmeyen araştırmaları açıklamalıdır.
8. **Tarama:** Tüm tarama yöntemleri, taranan veri tabanları, taramalar sırasında kullanılan anahtar kelimeler, taramanın sınırlandırılma özellikleri, taramanın yapıldığı tarihler de belirtilerek, tekrarlanmaya uygun şekilde açıklanmalıdır.
9. **Çalışma seçimi:** Analize dahil edilen araştırmaların belirlenme biçimi, örneğin “Taramayla dahil etme kriterlerine uygun olduğu düşünülen araştırmaların tam metinleri bağımsız, kör iki araştırmacı tarafından tekrar ayrı ayrı değerlendirildi, her iki araştırmacının da uygun gördüğü araştırmalar araştırmaya dahil edildi.” şeklinde açıklanmalıdır.
10. **Veri toplama süreci:** Bireysel araştırmalardan meta-analiz için veri elde etme yöntemleri ve verileri doğrulamak için yapılan işlemler açıklanmalıdır.
11. **Veri maddeleri:** Seçilen araştırmaların yazarları, adı, tarihi, katılımcı sayısı, katılımcıların yaşları, cinsiyetleri, araştırmada yapılan işlemler, elde edilen sonuçlar gibi değişkenleri, finans kaynakları listelenmeli ve bir araya getirilmelidir.
12. **Bireysel çalışmalardaki yanlılık riski:** Seçilen araştırmalarda yanlılık riskinin az olması, yapılan sistemik derleme veya meta-analizin kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Seçilen araştırmalardaki yanlılık oranını belirleyecek ölçekler, kontrol listeleri ve bireysel değerlendirme metotları vardır. Bu nedenle bireysel araştırmaların yanlılık riskini araştırmak için uygulanan yöntemler açıklanmalıdır.

13. **Özet ölçümler:** Meta-analiz için seçilen araştırmaların özet ölçümleri belirtilmelidir. Genellikle relatif risk ölçümü bu amaçla kullanılırken bazen ortalamalar arası fark gibi ölçümler de kullanılabilir. Seçilen araştırmaların özet ölçümleri her zaman aynı olmayabilir. Bu durumda ölçümleri etki büyüklüğüne çevirerek kullanmak gerekecektir.

14. **Sonuçların sentezi:** Seçilen her araştırmadaki verilerin işleme yöntemleri, meta-analiz için sonuçların birleştirilme yöntemleri, varsa heterojeniteyi ölçen yöntemler açıklanmalıdır.

15. **Çalışmalar karşısındaki yanlılık riski:** Meta-analize dahil edilen araştırmaların seçiminde yanlılık olup olmadığı, bu olası yanlılığın kümülatif sonuca etkisi araştırıldıysa açıklanmalıdır. Egger testi ve Funnel Plot grafisi meta-analizdeki araştırmaların olası yanlılığını tespit etmek için kullanılan araçlardır. Ancak epidemiyolojik araştırmalar meta-analizlerde bu değerlendirmelerin yaklaşık %30 oranında yapıldığını göstermektedir.

16. **Ek analizler:** Eğer yapıldıysa, ek analizlerden yöntemler kısmında bahsedilmelidir. Sık kullanılan ek analizlerden sensitivite analizi meta-analize dahil edilen bireysel araştırmaların verilerinin kümülatif sonuca etkisinin görülmesi için kullanılır. Meta-regresyon bireysel araştırmaların heterojenite sebeplerini tespit etmek, heterojen araştırmaların kümülatif sonuca etkisini tahmin etmek için kullanılır. Alt grup analizi ise özellikle klinik çalışmalarda uygulanan genel tedavinin alt gruplardaki etkisini değerlendirmede kullanılır.

17. **Çalışma seçimi:** Yazarlar, çalışma seçme süreçlerini mümkünse bir algoritma kullanarak açıklamalıdır. PRISMA Akış Şemasının düzenlenerek bu amaçla kullanılması uygun olabilir (Şekil 2).

PRISMA Akış Şemasında tespit etme, tarama, uygunluk ve dahil etme aşamaları vardır. *Tespit etme* aşamasında hangi veri tabanlarının tarandığı, seçilen araştırmaların yerleri belirtilmeli, ardından duplikasyonlar çıkarılmalı, yeni sayı belirtilmelidir. Kalan araştırmalar anahtar sözcük ve özetleri ile *taranmalı*, seçilen ve dışlanan araştırmalar sayıları ve özet gerekçeleriyle açıklanmalıdır. Tarama sonrası *uygunluk* aşamasında araştırmaların tam metinleri incelenmeli, araştırma seçimi tam metinlere göre tekrarlanmalı, yine seçilen ve dışlanan araştırmalar sayıları ve özet gerekçeleriyle açıklanmalıdır. Böylece *dahil etme* aşamasında meta-analize dahil edilen araştırmalar netleştirilmelidir.

**18. Çalışma özellikleri:** Seçilen her araştırmanın metodu, katılımcı sayısı ve özellikleri, yapılan müdahaleler, birincil ve ikincil sonuç değişkenleri, takip süreleri gibi özellikleri verilmelidir.

**19. Çalışma içindeki yanlılık riski:** Sonuçlar bölümünde de, seçilen araştırmaların yanlılık riski ile ilgili değerlendirmelerle, bu olası yanlılığın meta-analizin genel sonuçlarına etkisini araştıran değerlendirme varsa yazılmalıdır.

**20. Bireysel çalışmaların sonuçları:** Sonuçları, olumlu veya olumsuz çıkan tüm bireysel araştırmaların tek tek güven aralığı, etki büyüklüğü, örneklem sayısı gibi verilerini bulunduran birer kısa özeti olmalıdır. İdeali tüm bu verileri içerisinde bulunduran bir forest plot grafi ile araştırmaları özetlemektir.

**21. Sonuçların sentezi:** Sistemik derlemelerde araştırmanın ana sonuçları; meta-analiz yapıldıysa araştırmaların birleştirilmesiyle elde edilen yeni verilerin sonuçları güven aralıkları, tutarlılık ölçümleri gibi değerleri de içerecek şekilde verilmelidir.

**22. Çalışmalar karşısındaki yanlılık riski:** Seçilen araştırmalardaki, yanlılık riski ve kümülatif sonuca etkisini araştıran Egger gibi bir test yapıldıysa sonuçları burada açıklanmalıdır. Test sonuçları funnel plot grafisiyle de özetlenebilir.

**23. Ek analizler:** Eğer yapıldıysa, sensitivite analizi, meta-regresyon analizi, subgroup analizi gibi alt grup analizlerinin sonuçları açıklanmalıdır.

**24. Kanıtların özeti:** Tartışma kısmında, meta-analizde elde edilen her sonuç kanıt düzeyini de içerecek şekilde açıklanmalıdır.

**25. Kısıtlılıklar:** Araştırmaların seçiminde, meta-analizde kullanılmasında, verilere ulaşılmasında yanlılığa neden olabilecek kısıtlılıklar varsa, örneğin sadece İngilizce yazılmış araştırmaların seçilmesi veya özetine ulaşıp tam metnine ulaşamamış araştırmaların meta-analize dahil edilmesi gibi, tartışma kısmında bahsedilmelidir.

**26. Sonuçlar:** Yapılan meta-analizin sonuçları bu kısımda yorumlanmalı, elde edilen tıbbi kanıtlar açıklanmalı, konu ile ilgili ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici nitelikte önerilere yer verilmelidir

**27. Finansal destek:** Araştırmanın finansal veya veri destekçileri varsa açıklanmalı; destekçiler dizayn, veri toplama, analiz, yazım, yayınlanma gibi herhangi bir aşamada rol oynadıysa bu durum açıkça belirtilmelidir.

## SONUÇ

Tıbbi kanıtları ortaya çıkarmak, en az tıbbi kanıtlardan yararlanarak hasta yönetimi kadar önemliyken, bir o kadar da dikkat ve sistemli çalışma gerektir. Bu amaçla, araştırma sorusu net olarak belirlenmeli, kanıtlar araştırılmalı, belirlenen kanıtlar değerlendirilmeli, tıbbi karar verilmeli ve uygulanmalı, uygulamanın sonuçları gözlenmelidir. Kanıt piramidinin en üst basamağında bulunan meta-analiz, çok sayıda araştırmayı sentezleyerek geniş veri sayısına ulaşmayı; araştırılan konu hakkında daha objektif bilgiler edinilmesini sağlayan bir orijinal araştırma türüdür. Hazırlanan derlemede, kanıta dayalı tıp ve meta-analiz basamaklarından bahsedilerek okuyucuya özet bilgiler verilmiştir. Bu araştırmanın, özellikle meta-analiz yapma hazırlığında olan araştırmacılara katkısı olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312(7023):71-2.
2. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;2000.p.3-12.
3. Yılmaz E, Çöl M. Kanıta Dayalı Tıp. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2014;5(6):537-42.
4. Masic CI, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges. Professional Paper 2008;16(4):219-25.
5. Virgilio RF, Chiapa AL, Palmarozzi E. Evidence-Based Medicine. An Introduction to Creating an Answerable Question and Searching the Evidence. J Am Osteoath Assoc 2007;107(8):295-7.
6. Bramer WM, Rethlefsen ML, Jos Kleijnen J and Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. Systematic Reviews 2017; 6 (245): 1-12.
7. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. American Educational Research Association 1976;5(10):3-8.



8. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
9. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al and PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1> adresinden 01.07.2018 tarihinde erişilmiştir.
10. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine-Levels of Evidence (March 2009)- CEBM. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> adresinden 20.07.2018 tarihinde erişilmiştir.
11. U.S. Preventive Services Task Force, What the Grades Mean and Suggestions for Practice, Grade Definitions After July 2012. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions> adresinden 20.07.2018 tarihinde erişilmiştir.
12. Bakioğlu A, Göktaş E. Bir Eğitim Politikası Belirleme Yöntemi: Meta-Analiz. *Medeniyet Eğitim Araştırmaları Dergisi* 2018;1(2):35-54.
13. Gülpınar Ö, Güçlü AG. Derleme makalesi nasıl yazılır? *Turkish Journal of Urology* 2013; 39(Özel Sayı 1): 44-8.
14. Balcı S, Baydemir C. Sağlık Bilimlerinde Meta-Analizi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015;1(1): 9-11.
15. Kılıç S. Etki Büyüklüğü. *Journal of Mood Disorders* 2014; 4(1): 44-46.
16. Social Science Statistics, Effect Size Calculator for T-Test. <https://www.socscistatistics.com/effectsize/default3.aspx> adresinden 16.08.2018 tarihinde erişilmiştir.
17. Psychometrica, Computation of Effect Sizes. [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html) adresinden 17.08.2018 tarihinde erişilmiştir.
18. Yıldırım HH, Yıldırım S. Hipotez Testi, Güven Aralığı, Etki Büyüklüğü ve Merkezi Olmayan Olasılık Dağılımları Üzerine. *İlköğretim Online* 2011;10(3):1112-23.
19. Comprehensive Meta-Analysis. <https://www.meta-analysis.com/> Comprehensive Meta-Analysis Software (CMA) adresinden 04.09.2018 tarihinde erişilmiştir.
20. NCSS Statistical Software. Forest Plots. [https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Forest\\_Plots.pdf](https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Forest_Plots.pdf) adresinden 27.08.2018 tarihinde erişilmiştir.
21. Sedgwick P. How to read a forest plot in a meta-analysis. *BMJ* 2015;351(4028) :1-3.
22. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15): 2008-12.
23. Sun Reopeng, Sosnoff JJ. Novel sensing technology in fall risk assessment in older adults: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2018;18(14):1-10.
24. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of Hormonal Replacement Therapy and Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014; 9(8):1-11.
25. Weissberger GH, Strong JV, Stefanidis KB, Summers MJ, Bondi MW, Stricker NH. Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017; 27(4): 354-388.
26. PRISMA Available Translations. <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Turkish%20checklist.pdf> ve <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Turkish%20flow%20diagram.pdf> adreslerinden 02.07.2018 tarihinde erişilmiştir.
27. Liberati A, Altman DG, Tetzla J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PloS Medicine* 2009; 6(7):1-28.
28. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M. Et al. The PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and Explanation. *BMJ* 2015; 349 (7647):1-25