

# Derleme Meta-analiz Değerlendirme

---

Dr. Ahmet U. Demir  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

# Neden derleme

- Bilgi dağarcığı giderek genişliyor
- Aynı konuda yapılmış araştırmaların sonuçlarını yorumlamak güç
- Güncel bilgi klinik pratiği, araştırmacılığı etkin, doğru yönlendirmek açısından gerekli
- MEDLINE: güncel bilgiyi izleyebilmek için günde 11 sistematik derleme ve 75 randomize klinik alışma (RKÇ) okumak gerekiyor

# Derleme türleri

- Derleme: belli bir konuda yapılmış, yayınlanmış araştırma sonuçlarının toplu şekilde özetlenmesi. Güncel bilgilerin vurgulanması. Belli bir sistematigi yok. Yazarın kişisel yaklaşımını yansıtıyor. Çalışmalar genelde eleştirel olarak değerlendirilmiyor, sayısal bir sonuç verilmiyor, kanıt gücüne bakılmıyor
- Tematik Derleme
- Sistematiik Derleme: Çalışma seçimindeki yanılıgıyı ortadan kaldırmaya çalışıyor. Önceden tanımlanmış bir sistematiikle çalışmalar değerlendiriliyor.
- Meta-analiz: araştırma sonuçlarının ortak sayısal analizi,, özet ve çıkarımlara ulaşmayı sağlayan sentezi

## Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias

Ahmad Salah Hersi

*King Fahad Cardiac  
Centre, College of  
Medicine, King Saud  
University, Riyadh  
11472, Saudi Arabia*

### **Abstract:**

Sleep-disordered breathing (SDB), which includes obstructive sleep apnea (OSA) as its most extreme variant, is characterized by intermittent episodes of partial or complete obstruction of the upper airway, leading to cessation of breathing while asleep. Cardiac arrhythmias are common problems in OSA patients, although the true prevalence and clinical relevance of cardiac arrhythmias remains to be determined. The presence and complexity of tachyarrhythmias and bradyarrhythmias may influence morbidity, mortality and quality of life for patients with OSA. Although the exact mechanisms underlying the link between OSA and cardiac arrhythmias are not well established, they could be some of the same proposed mechanisms relating OSA to different cardiovascular diseases, such as repetitive pharyngeal collapse during sleep, which leads to markedly reduced or absent airflow, followed by oxyhemoglobin desaturation, persistent inspiratory efforts against an occluded airway and termination by arousal from sleep. These mechanisms elicit a variety of autonomic, hemodynamic, humoral and neuroendocrine responses that evoke acute and chronic changes in cardiovascular function. However, despite substantial research effort, the goals of determining in advance which patients will respond most favorably to certain treatment options (such as continuous positive airway pressure, tracheostomy or cardioversion) and the developing alternative treatments remain largely elusive. Therefore, this literature review aims to summarize a broad array of the pathophysiological mechanisms underlying the relationship between OSA and cardiac arrhythmias and the extent of this association from an epidemiological perspective, thereby attempting to assess the effects of OSA treatment on the presence of cardiac arrhythmias.

### **Key words:**

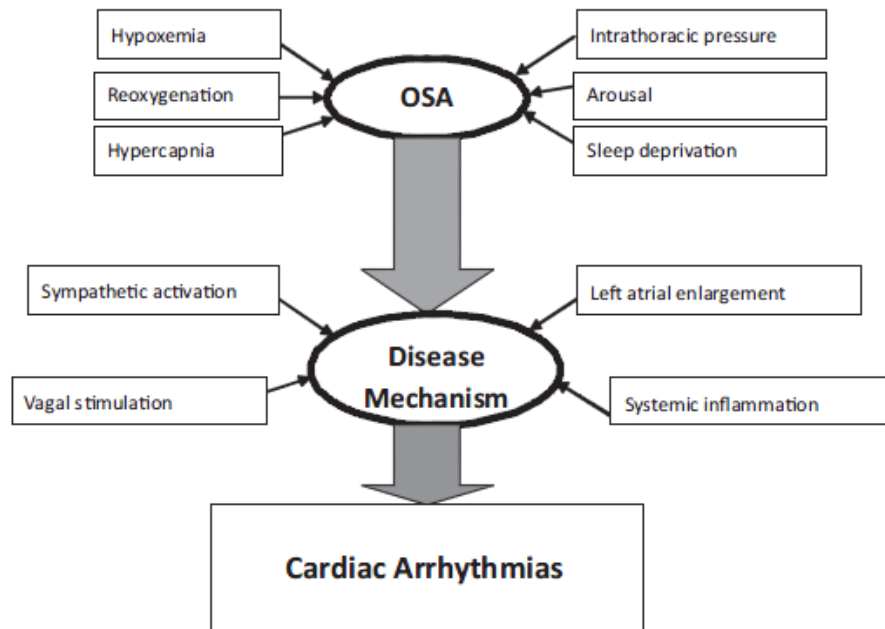
Arrhythmia, OSA, sleep apnea

# Derleme

Studies	Subjects	Outcomes/Prevalence
Tilkian <i>et al.</i> <sup>[45]</sup>	15	Marked sinus arrhythmia in 14 patients Extreme sinus bradycardia in 6 Asystole in 5 Second-degree atrioventricular block in 2 Ventricular arrhythmias--complex premature ventricular beats in 10 Ventricular tachycardia in 2 patients
Guilleminault <i>et al.</i> <sup>[22]</sup>	400	Bradycardias in 18% of patients Sustained ventricular tachycardia in 2% Sinus arrest in 11% Second-degree atrioventricular block in 8% Frequent premature ventricular contractions in 19%
Flemons <i>et al.</i> <sup>[39]</sup>	263	Complex ventricular ectopy (including ventricular tachycardia) in 1.3% of patients Frequent ventricular premature beats (>30/h) in 2.6% Second-degree atrioventricular block in 1.3% Sinus arrest in 5.2% patients
Becker <i>et al.</i> <sup>[46]</sup>	239	Sinus arrest and atrioventricular (AV) block in 30% of patients
Moore <i>et al.</i> <sup>[47]</sup>	121	Atrial fibrillation (AF) in 32% of patient with apnea-hypopnea index (AHI) >5 or =5 and in 18% patients with AHI <5 Atrial fibrillation in 39% of patients with oxygen desaturation index (ODI) >5 or =5 and in 18% of patients with ODI <5
Javaheri <i>et al.</i> <sup>[48]</sup>	81	Atrial fibrillation in 32% of patients
Simantirakis <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	23	Rhythm disturbances in 48% of patients
Gami <i>et al.</i> <sup>[51]</sup>	524	OSA more prevalent in patients with AF (n = 151) than in high-risk patients with multiple other cardiovascular diseases
Porthan <i>et al.</i> <sup>[52]</sup>	115	Sleep apnea syndrome common in lone AF
Mehra <i>et al.</i> <sup>[18]</sup>	566	Atrial fibrillation in 4.8% of patients Nonsustained ventricular tachycardia in 5.3% Complex ventricular ectopy in 25.0% of patients

# Derleme

## and arrhythmia



**Figure 1:** Schematic representation of various pathophysiological mechanisms relating to arrhythmias in obstructive sleep apnea (OSA)

## Conclusion

The evidence reviewed in this paper emphasizes the association between SDB, in particular, OSA and cardiovascular problems, particularly arrhythmias, and provides some insight into the mechanisms potentially involved in determining this association. It also substantiates the idea that, despite significant research effort, the goal of determining in advance which patients will respond most favorably to certain treatment options such as CPAP, tracheostomy or cardioversion ahead of time and developing alternative treatments remain largely elusive.

## References

1. Partinen M. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1:482-7.
2. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: Epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:10-14.

# Meta-analiz

[Intervention Review]

## Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery

Claire J Ireland<sup>1</sup>, Timothy M Chapman<sup>2</sup>, Suneeth F Mathew<sup>3</sup>, G Peter Herbison<sup>4</sup>, Mathew Zacharias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesia & Intensive Care, Dunedin Hospital, Dunedin, New Zealand. <sup>2</sup>Department of Anaesthesia, Christchurch Public Hospital, Christchurch, New Zealand. <sup>3</sup>Medical Student at School of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand. <sup>4</sup>Department of Preventive & Social Medicine, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand

Contact address: Claire J Ireland, Department of Anaesthesia & Intensive Care, Dunedin Hospital, Great King Street, Dunedin, New Zealand. [claireireland@hotmail.com](mailto:claireireland@hotmail.com).

**Editorial group:** Cochrane Anaesthesia Group.

**Publication status and date:** New, published in Issue 8, 2014.

**Review content assessed as up-to-date:** 15 September 2013.

**Citation:** Ireland CJ, Chapman TM, Mathew SF, Herbison GP, Zacharias M. Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD008930. DOI: 10.1002/14651858.CD008930.pub2.

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### ABSTRACT

#### Background

Major abdominal surgery can be associated with a number of serious complications that may impair patient recovery. In particular, postoperative pulmonary complications (PPCs), including respiratory complications such as atelectasis and pneumonia, are a major contributor to postoperative morbidity and may even contribute to increased mortality. Continuous positive airway pressure (CPAP) is a type of therapy that uses a high-pressure gas source to deliver constant positive pressure to the airways throughout both inspiration and expiration. This approach is expected to prevent some pulmonary complications, thus reducing mortality.

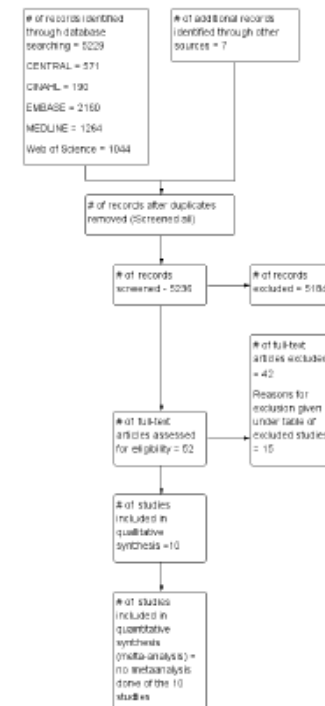
#### Objectives

To determine whether any difference can be found in the rate of mortality and adverse events following major abdominal surgery in patients treated postoperatively with CPAP versus standard care, which may include traditional oxygen delivery systems, physiotherapy and incentive spirometry.

#### Search methods

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2013, Issue 9; Ovid MEDLINE (1966 to 15 September 2013); EMBASE (1988 to 15 September 2013); Web of Science (to September 2013) and the Cumulative Index to Nursing and Allied

Figure 1. Study flow diagram.



# Meta-analiz

all studies were at high or unclear risk. We were unable to contact some study authors to obtain further information, as many of the studies were at least 20 years old, and contact details were scarce.

## Quality of the evidence

Unfortunately, the overall quality of evidence available for this review was disappointing, and several trials were more than 20 years old with poor methodological quality. Four trials had an unclear risk of bias, and the remaining trials were classified as high risk. A lot of information required to assess the risk of bias was unclear or was not stated. Most commonly, allocation concealment and blinding of participants and personnel were not adequately addressed. All trials were RCTs, but in only three trials was the method of allocation clearly described (Densley 2001; Squadrone 2005; Sirock 1985). It is impossible to blind all personnel to the use of CPAP against standard care, as the difference is very evident, but consistent blinding of some participants and observers such as radiologists was not achieved.

We constructed the summary of findings (SOF) table in accordance with the GRADE principle (see Summary of findings for the main comparison). Even though the meta-analysis suggests an advantage of CPAP over control measures, the SOF tables show that the quality of evidence is 'very low' for the reported outcomes of mortality, atelectasis and pneumonia. Reasons for this include the methodological quality of selected studies (high risk of bias of the included studies) and inconsistency and imprecision of reporting (caused most often by clinical heterogeneity among selected studies).

## Potential biases in the review process

The review protocol was thorough and included a comprehensive search strategy using multiple sources, independent screening of trials for inclusion and independent data extraction. Risk of bias of individual studies was assessed using measures recommended by the Cochrane Assessment Review Group (CARC). We analysed pooled data for the primary outcome measures, despite the presence of substantial heterogeneity between studies for some outcomes, which may introduce bias into this review. As such, we have been cautious in interpreting these results.

The GRADE method of construction of SOF tables may have been influenced by interpretation of the review authors. Only three of the six predefined outcome measures were included for evaluation in the SOF tables because of insufficient data; we acknowledge that this could be a source of bias in the review. We plan to expand the table in the next review update to include the remaining outcomes.

## Agreements and disagreements with other studies or reviews

Only one previous systematic review has explored this topic; it was published in 2008 (Ferreira 2008). Differences between the 2008 review and the current review include the exclusion of emergency and vascular surgery and differing definitions of pulmonary complications. Ferreira 2008 concluded that CPAP significantly reduces the risk of postoperative pulmonary complications, namely, atelectasis and pneumonia. The current review also found a significant reduction in atelectasis and pneumonia. We used the GRADE method to construct SOF tables in this review; these pointed to the strength of evidence as 'very low'. The previous review (Ferreira 2008) suggested that evidence supports the use of CPAP in patients undergoing abdominal surgery. We are unable to make such a recommendation because the quality of evidence as indicated from the SOF table was 'very low.' Also note that our review is confined to studies in which CPAP was initiated after major abdominal surgery and does not include studies in which CPAP is initiated during the intraoperative period and is continued into the postoperative phase.

## AUTHORS' CONCLUSIONS

### Implications for practice

Very low-quality evidence from this systematic review suggests that CPAP initiated during the postoperative period after major abdominal surgery might reduce postoperative atelectasis, pneumonia and re-intubation, but its effects on mortality, hypoxia and invasive ventilation are uncertain. Evidence is not sufficiently strong to permit conclusions on the benefits or harms of CPAP during the postoperative period in reducing mortality and morbidity following major abdominal surgery. Summary of findings data obtained from the GRADE analysis reveal that the strength of evidence supporting the use of CPAP during the postoperative period is very low. None of the studies assessed provided reasons to be cautious about using CPAP during the postoperative period, mainly because most of these studies did not report on adverse effects attributed to CPAP.

### Implications for research

New, high-quality research is much needed to definitively evaluate the use of CPAP in preventing mortality and morbidity following major abdominal surgery. A targeted approach investigating the use of CPAP in patients at higher risk for postoperative respiratory complications would be of value. A focus on well-defined, pertinent outcomes, including adverse events, of CPAP use should be employed. With increasing availability of CPAP for our surgical patients and its potential to improve outcomes (possibly in conjunction with intraoperative lung protective ventilation strategies), unanswered questions regarding its efficacy and safety need to be addressed.

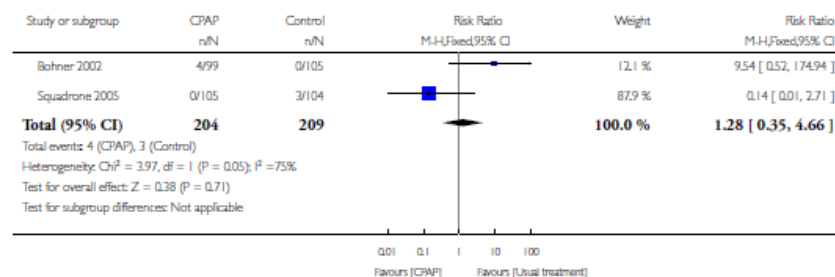
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Significant atelectasis	6	249	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.62 [0.45, 0.86]
2 Pneumonia	5	563	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.43 [0.21, 0.84]
3 Severe hypoxia	2	255	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.48 [0.22, 1.02]
4 Reintubation	2	413	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.14 [0.03, 0.58]

## Analysis 1.1. Comparison 1 Reported mortality, Outcome 1 Mortality.

Review: Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery

Comparison: 1 Reported mortality

Outcome: 1 Mortality



Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery (Review) 41

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



# Sistematik Derleme

ARTICLE IN PRESS

Sleep Medicine Reviews xxx (2011) 1–13



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/smr](http://www.elsevier.com/locate/smr)



CLINICAL REVIEW

Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature

Maurice M. Ohayon<sup>a,\*</sup>, Ruth O'Hara<sup>b</sup>, Michael V. Vitiello<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Stanford Sleep Epidemiology Research Center, Stanford University, School of Medicine, 3430 West Bayshore Road, Palo Alto, CA 94303, United States

<sup>b</sup>Stanford University, School of Medicine, Stanford, CA 94305, United States

<sup>c</sup>Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle, WA 98195, United States

ARTICLE INFO

SUMMARY

# Sistematik Derleme

references cited in retrieved articles were screened for additional reports.

The inclusion criteria were

- Articles had to assess RLS based on either 1) a single question, 2) international restless legs syndrome study group (IRLSSG) criteria of 1995, 3) IRLSSG criteria of 2003, 4) other RLS diagnostic criteria available at the time of the study.
- The study has to be conducted either in general populations or in primary care practices. Studies targeting specific segments of the population (for example, specific age groups or sex) were retained as long as they were designed to be representative of the targeted population.

The exclusion criteria were

- Articles targeting specific sub-groups of the general population (for example, medical students, policemen, etc.) with the exception of pregnant women.
- Studies published only in an abstract form.
- Sample size below 300 participants.
- Studies with non-representative samples.

Articles published using the same sample were counted as

surprisingly, yielded higher prevalences. In other cases, the question was so complex that it is not clear whether participants even understood what was being asked. (For example, "Have you ever suffered from restless legs? By restless legs, we mean unpleasant feelings (often hard to describe) in the legs at rest (such as lying or sitting), especially when going to bed, which urge you to move your legs or walk.")

## RLS criteria

Thirty-five studies<sup>14,17–34,36,37,42–48,53–58,61,62,92,93</sup> have used the IRLSSG diagnostic criteria in the general population (see Table 1); Seven of these studies used samples of individuals at least 50 years of age.<sup>18,28,30,32,36,44,92</sup> Eight studies also applied some differential diagnosis rules.<sup>17,29,37,34,36,42,45,92</sup> This section describes the results of epidemiological studies for which the co-morbidities and causes are unknown. Therefore, RLS prevalence rates include altogether idiopathic and secondary RLS. It is also likely that negative cases mimicking symptoms similar to RLS are also included.

*General population studies.* In studies where IRLSSG criteria were used without differential diagnoses, with comparable age ranges (i.e., from 18 to 20 years old up to 70 years or higher) and including both genders; prevalences ranged between 5.0% and 14.3%.<sup>19,20,26,27,31,34,46,55</sup>

# Sistematik Derleme

**Table 1**  
Prevalence for restless leg syndrome or symptoms in the general population.

Authors (year of publication)	Place	N (participation rate)	Age	Criteria	Differential diagnosis	Prevalence	Comments
Lavigne and Montplaisir (1994) <sup>6</sup>	Canada	2019 (unkn)	≥18	None	No	1) 15%, 2) 10%	Household interviews, prevalences based on 2 questions: 1) At bedtime, does restlessness in your legs very often, often, occasionally, or never delay your falling asleep? 2) When you wake up during the night, do you very often, often, occasionally, or never feel unpleasant sensation in your leg muscles that require you to move your legs or to walk in order to be more comfortable?
Phillips et al. (2000) <sup>7</sup>	Kentucky, USA	1803 (84%)	≥18	None	No	9.4%	Telephone interviews, prevalence based on a single question: "Do you have unpleasant feelings in your legs – for example creepy-crawling or tingly feelings – when you lie down at night that make you feel restless and keep you from getting a good night's sleep?" RLS had to occur at least 5 t/mo
Kageyama et al. (2000) <sup>9</sup>	5 cities, Japan	4612 (unkn)	≥20	None	No	3–7% W, 4–10% M	Self-administered questionnaire, prevalence based on a single question: "Have you ever experienced sleep disturbance due to a creeping sensation or hot feeling in your legs?" (Yes/No/Sometimes)
Rothdach et al. (2000), <sup>32</sup> Berger et al. (2002) <sup>33</sup>	Augsburg, Germany	369 (60.6%)	65–83	IRLSSG (1995)	No	9.8%	Face-to-face interview, 3 questions based on criteria described by the IRLSSG (need positive answers to all questions) + neurological examination
Ulfberg et al. (2001) <sup>5,3</sup>	Dalarna County, Sweden	2608 men (66%)	18–64	IRLSSG (1995)	No	5.8%	Postal questionnaire, 4 questions based on criteria described by the IRLSSG (need positive answers to all questions)
Ulfberg et al. (2001) <sup>5,4</sup>	Dalarna County, Sweden	140 women (72%)	18–64	IRLSSG (1995)	No	11.4%	Postal questionnaire, 4 questions based on criteria described by the IRLSSG (need positive answers to all questions)
Ohayon and Roth (2002) <sup>41</sup>	5 European countries	18,980 (80.4%)	15–100	ICSD	Yes	5.5%	Telephone interviews, prevalence based on ICSD criteria evaluated by an expert system
Sevim et al (2003, 2004) <sup>34,35</sup>	Mersin, Turkey	3234 (92.4%)	≥18	IRLSSG (1995)	Yes	3.2%	Face-to-face interview, 4 questions based on criteria described by the IRLSSG (need positive answers to all questions) + the IRLSSG severity scale and neurological examination.
Berger et al. (2004) <sup>55</sup>	Pomerania, Germany	4310 (68.8%)	20–79	IRLSSG (1995)	No	10.6%	Symptoms had to be present in the last month Face-to-face interview, 3 questions based on criteria described by the IRLSSG (need positive answers to all questions)
Rijsman et al. (2004) <sup>10</sup>	Krimpen, Netherlands	1437 (85.4%)	50–109	None	No	7.1%	Postal questionnaire sent in 1994 before the publication of IRLSSG criteria. One question

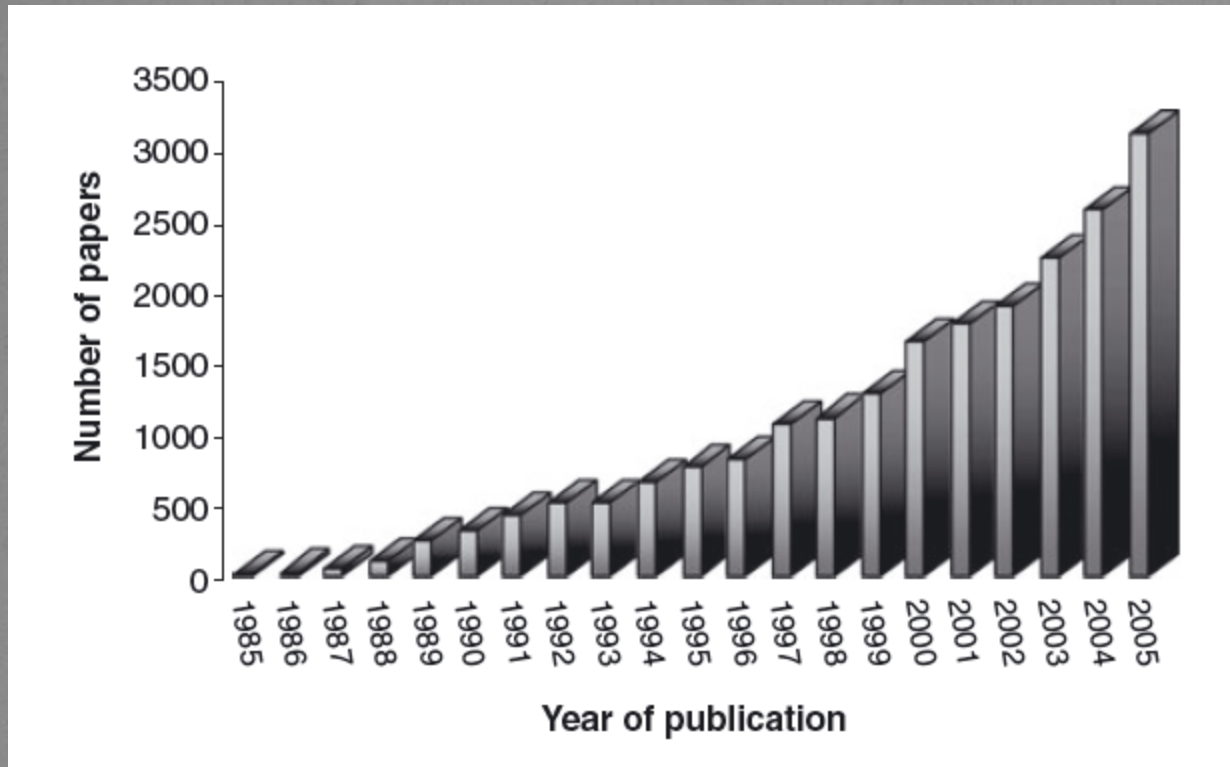
### **Practice points**

- 1) Prevalence of RLS decreases as defining criteria increase in strictness in European and North American general adult populations.
- 2) When a differential diagnostic approach is taken, prevalence estimates are 1.9–4.6% of European and North American general adult populations.
- 3) European and North American populations demonstrate higher RLS prevalences compared to Asian populations.
- 4) European and North American populations demonstrate an age-related increase in RLS prevalence, while Asian populations do not.
- 5) RLS prevalence in women is approximately double that of men across all populations and ages.

### **Research agenda**

- 1) Future epidemiological studies should focus on the general population and include systematic assessment using diagnostic criteria including frequency and severity of symptoms.
- 2) Additional epidemiological studies outside of Europe and North America are needed to clarify apparent population differences in RLS prevalence.
- 3) Studies should seek to determine the conditions associated with RLS, particularly severe RLS, as well as its functional consequences.

Int J Clin Pract, October 2006, 60, 10, 1287-1294



Meta-analiz  
yayınlarında  
artış  
(MEDLINE)

# Sistemantik Derleme

- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA: sistemantik derleme sonuçlarının raporlanması için standartlar, sonuçların sunumunda şeffaflık, derlemeler arasında ortaklık)

# Güncel Bilgi

- Ana derlemelerin incelendiği bir araştırmada derlemeye alınan yayınların güncelliğine bakılmış
- Ortalama yayım süresi-derleme aralığı 5 yıldan uzun
- Derlemelerin %36'sında ortalama süre >6 yıl
- Derlemelerin sadece ¼'ü güncel bilgiyi göz önüne almış
- Journal of Clinical Epidemiology 67 (2014) 1302-1308

	Derleme	Sistemantik Derleme	Meta-analiz
İçerik	O konuda “otorite” olan yazarın seçtikleri Mekanizma Tanı, tedavi, sorunlar	Belirlenmiş seçim kriterleri	Belirlenmiş seçim kriterleri Dışlanan çalışmalar Bir soruya odaklanma
Sonuç	Pratiğe ilişkin öneriler İleri araştırma önerileri	Pratiğe ilişkin öneriler İleri araştırma önerileri	İstatistiksel bir özet sonuç



# Meta-analiz

- (1) Araştırma Sorusunu Tanımla
- (2) Literatür Tarama
- (3) Çalışmaların Seçimi
- (4) Verilerin Toplanması
- (5) Verilerin Analizi
- (6) Sonuçların Raporlanması

# Araştırma Sorusunu Tanımla

- Genelde bir tedavi diğerinden etkili mi, ya da bir risk faktörüne maruz kalmak (karşılaşmak) –araştırılan- hastalığa yol ağar mı?
- Analize başlamadan araştışıcılar ilgilenilen konuyu, soruyu tanımlamalıdır

# Literatür Tarama

- Literatürün sistematik şekilde taranması: meta-analizdeki önemli/zor basamak
- İlk tarama olabildiğince geniş olmalı: çok sayıda çalışma toplanmalı
- Seçim sırasında önceden saptanmış kriterlere göre bunların çoğu elenecektir

- MEDLINE'dan fazlası gerekli
- Bir çalışmaya göre randomize klinik çalışmaların (RKÇ) bildiri özeti olarak sunulanların yaklaşık yarısı MEDLINE'da basılmış
- Yayımlanmamış bu çalışmaları yakalamak için başka kaynaklar gerekli: iyi bir kaynak Cochrane Central Register of Controlled Trials(kontrollü çalışmaların veri tabanı) >300 000 RKÇ

# Diğer kaynaklar

- Raporların referansları
- Dergileri, sunulan bildirileri manuel olarak taramak
- İnternet
- Konunun uzmanları ile görüşme, iletişim, networking... Pek sık yapılmıyor

- Gri literatür: yayımlanmamış kongre bildirileri, özetler, tezler
- Daha çok pozitif bulguları olan çalışmalar alınırsa özet sonuç –olduğundan daha- iyi çıkar
- McAuley et al., meta analizi gri literatürü dışlayarak yaptıklarında özet sonuç ortalama %12 daha iyi hesaplanmış
- Sutton et al., Cochrane Sistematiik Derlemelerindeki meta-analizlerin yarısında bir ölçüde Publication Bias (yayınlama önyargısı: PB) bulunmuş

- Easterbrook et al., pozitif çalışmalar anlamlı sonuç bulamayan çalışmalardan daha iyi bir tasarıma sahip değil

# Dile bağlı önyargı: Language bias

- İngilizce dergilerde yayınlanan meta-analizlerin çoğu literatür taramasını İngilizce ile kısıtlı tutmuş
- Dile bağlı seçim de bir yanılğı kaynağı: anlamlı sonuç bulamayan araştırmaların yerel dergilerde yayımlanma olasılığı daha fazla
- Dil: araştırmanın niteliği, yöntemsel yeterliliği, istatistiksel gücü (daha “iyi” yazılar –da- İngilizce dergilerde yayımlanabilir
- İngilizce olan olmayan RKÇ raporlarının düzeyi benzer bulunmuş



- Atıfa bağlı yanılığı: met-analizde çalışma ararken kullanılacak kaynaklardan biri de referans listeleri. Ancak pozitif sonuçlanan yazıların referans gösterilme olasılığı daha yüksek. Dolayısıyla meta-analize alınma olasılıkları da daha fazla
- >>> ortak sonuç –gerçek değerinden- daha iyi çıkabilir

# Publication Bias

- İstatistiksel olarak anlamlı sonuç bulun(a)mayan çalışmaların yayımlanma olasılığı az

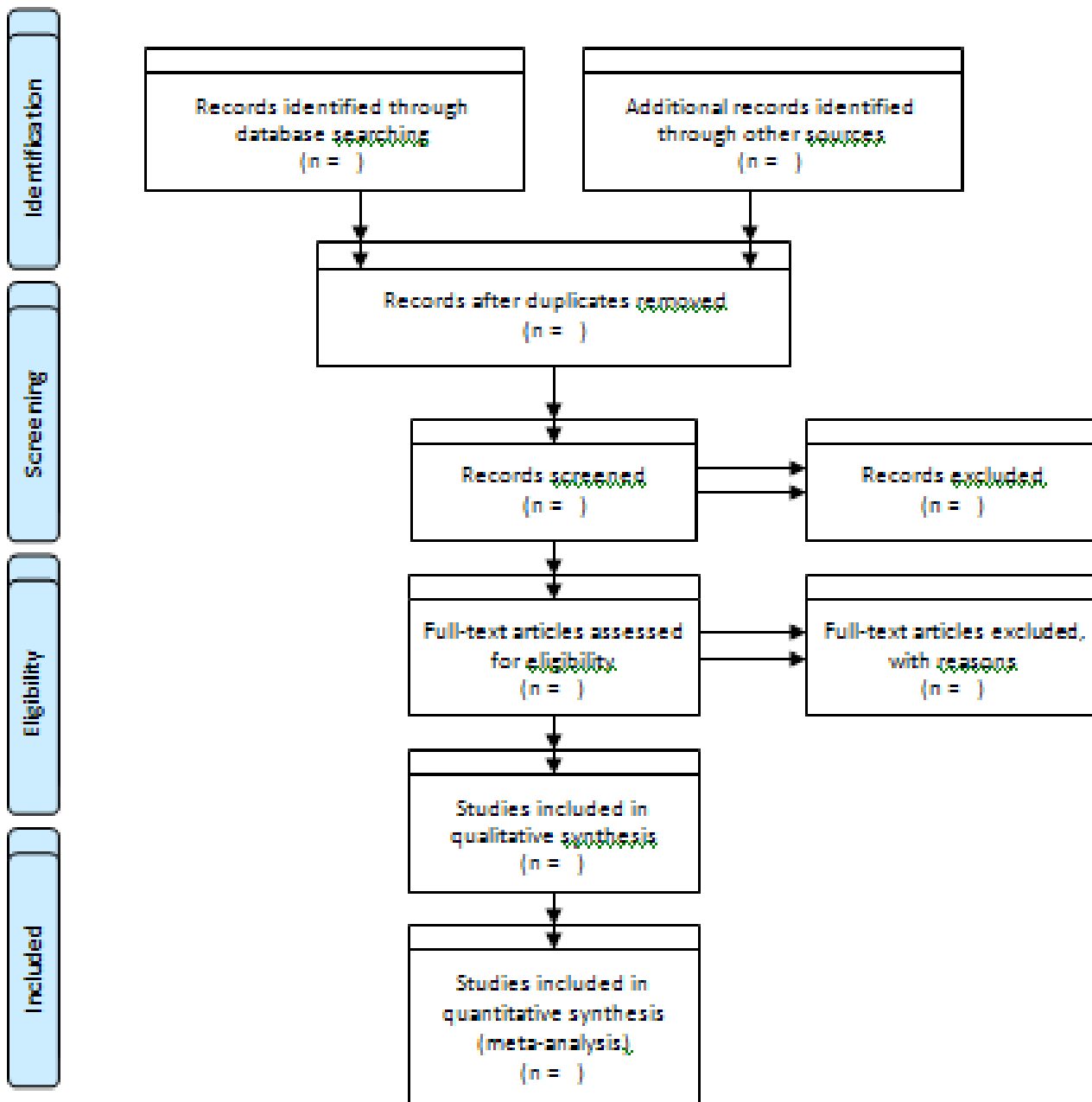
# Publication Bias

- 2012 yılında impact factor'ü yüksek olan ilk 10 dergideki derlemeler, randomize klinik çalışma sonuçlarını içeren meta-analizler değerlendirilmiş
- PB bildiri olup olmadığı
- Olası PB: funnel plot, Egger yöntemi ile hesaplama, metaregresyon analizi ile araştırılmış
- 116 derlemenin 36'sında (%31) PB bildirilmemiş
- 36 derlemenin 7'sinde önemli PB bulunmuş, PB düzeltilmiş olsa sonuçlar medyan olarak %50.9 daha yüksek tahmin edilecekti
- PB saptana 28 derlemenin 7'sinde (%25) PB bildirilmemiş
- okuyucular PB konusunda –iyi dergileri okusalar bile- dikkat etmeli
- Derlemeler PB konusunda bilgi vermeli

Journal of Clinical Epidemiology 67 (2014) 1320e1326

# Çalışmaların Seçimi

- Alınma ve dışlama kriterleri en başında belirlenmelidir
- alınma kriterleri ile ilgili faktörler: çalışma tasarımı, populasyon özellikleri, tedavi veya maruziyetin türü, çıktı ölçümleri
- PRISMA rehberi: meta-analiz raporunda seçim işlemini bir akış diyagramı ile göstermelerini ister
- Akış diyagramı: her aşamada alınan ve dışlanan çalışmaların sayısı ve gerekçeler



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pme d1000097 For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)

- Meta-analizin geçerliliği içerdiği çalışmaların niteliğine bağlıdır
- Niteliğin belirlenmesi bu işlemin gerekli bir parçasıdır
- Nitelik-Nicelik: araştırmacı olabildiğince çok çalışma almayı ister ama aynı zamanda düşük kalitedeki çalışmaları da azaltmayı ister
- Ancak sadece “mükemmel” çalışmalar alınır ise araştırmacının elinde çok az veri kalabilir
- RKÇ kalitesini ölçmek/değerlendirmek için bir çok farklı skala/kontrol listesi geliştirilmiştir

- Meta-analiz: genelde RKÇ için uygulanır
- Son yıllarda gözlemsel çalışmalar için de meta-analiz yapılıyor
- Gözlemsel çalışmalar: karıştırıcı faktörleri saptamak, kontrol etmek zor
- Bilgi yanılması olabilir: olgu kontrol çalışmasında maruziyetlerin hatırlanmasında yanılma olabilir

- Kontrol listesi: RKÇ'de neyin raporlanması gerektiğini gösterir
- Skala: RKÇ'deki yanılığı ölçme yolu
- Örneğin: hasta gruplarının tedavi seçiminin – randomizasyon- yeterince, anlaşılmayacak şekilde saklanması



- Skala veya kontrol listesi konusunda dikkatli olunmalı: içindekilerin alınma gerekçesi her zaman verilmez
- Skorlar keyfi olabilir
- Skalalarda değerlendirme farklılıkları meta-analiz sonucu etkileyebilir

# Verilerin Toplanması

- Her çalışmadan toplanacak veri şekli tasarım aşamasında belirlenmeli
- Standart bir kayıt formu oluşturulmalı
- Örnekler: çalışma tasarımı (şekli), çalışma gruplarının tanımları
- (her gruptaki sayı, yaş, cinsiyet), tanı bilgisi, tedaviler, izlem süresi ve sonuçlar
- İki bağımsız değerlendirici, verinin nasıl toplanacağı konusunda bilgilendirilmeli : rneğin yaş özet formunda nasıl kaydedilecek, analizde standart sapma mı standart hata mı kullanılacak,
- Eksik/ulaşılamayan bilgiler not edilmeli
- Çok sayıda veri eksikse çalışma çıkartılabilir

- Değerlendiricilerin araştırmacı isimlerine “kör” olmaları istenir, ancak bu şart değildir
- önemli zorluk: çalışmalar sıklıkla farklı farklı ölçüm birimleri kullanmaları, verileri birleştirmeyi zorlaştırır.
- Verileri ortak bir havuzda birleştirirken ortak bir ölçüm birimi kullanılmalı: örneğin kan basıncı değer olarak (sürekli) veya kategorik olarak (yüksek kan basıncı, normal kan basıncı) verilebilir >>> kan basıncı değerleri kategorize edilebilir
- Standart hata (SH)-standart sapma (SS): hepsi SS veya SH'ya dönüştürülür

- Verileri birleştirmek mümkün değilse: en iyisi analizi sistematik derleme olarak bırakmak olur

# Verilerin Analizi

- Bu projeyi planlamak ve analize katılımı için meta-analizi bilen bir istatistikçiden yardım alınması gerekir
- Meta-analiz: seçilmiş çalışmaların sonuçlarının havuzundan ağırlıklı ortalama bir sonuç (çalışma etkisi) hesaplar
- Ağırlık: tahmin edilen etkinin kesinliği ile orantılıdır ve genelde varyansın (standart sapmanın karesi) tersidir.
- Dolayısıyla daha büyük ölçekli çalışmalar özet sonuç üzerinde daha küçük ölçekli çalışmalara göre daha büyük etkiye sahiptir

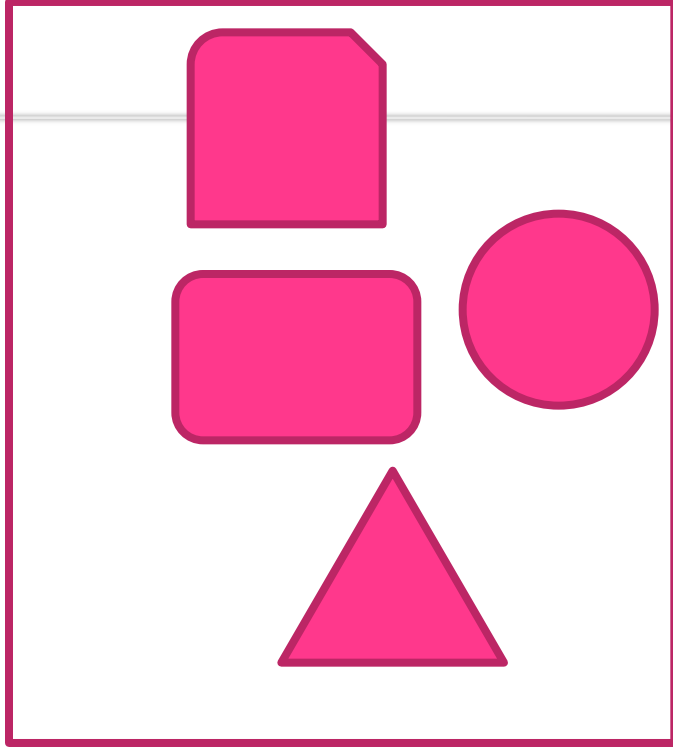
# Özet sonuç:

1. her çalışmanın (ağırlık x etki büyüklüğü) hesaplanır
2. Bu değerler toplanır
3. Ana toplam ağırlık toplamına bölünür

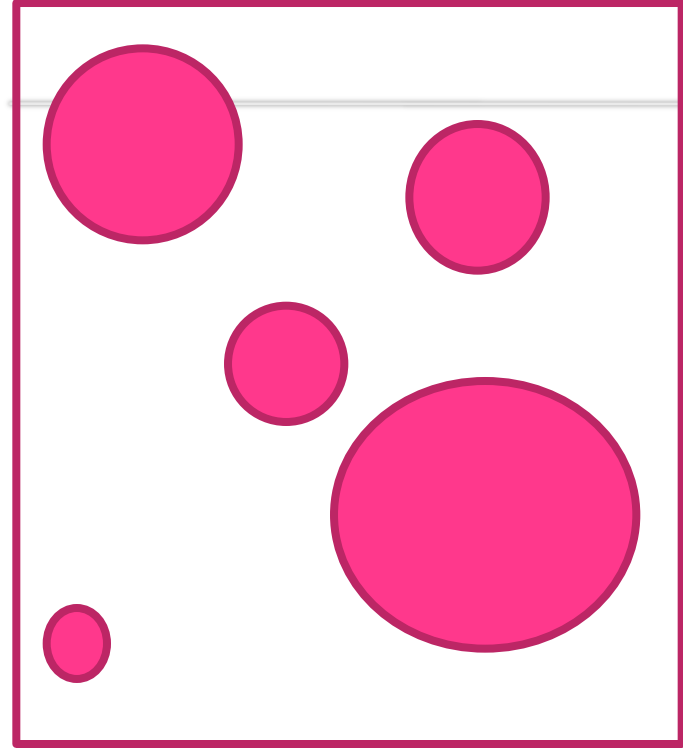
# İki farklı istatistik model

- Sabit etki (fixed effects) ve rastlansal etki (random)
- Sabit etki modeli: gerçek etki tüm çalışmalar için aynı kabul edilir. Çalışma sonuçları arasında heterojenite olmadığı için sadece çalışma içi değişkenlik hesaba alınır.
- Çalışmalar arasındaki değişkenlik/heterojenite dikkate alındığında bu kabul pek akılcı olmayabilir
- Rastlansal etki modeli: g hçoğunlukla daha gerçekçi, her çalışma için gerçek etkinin değiştiğini kabul eder.

**Farklı populasyonların  
oluşturduğu “süperpopulasyon”:  
rastlansal model**



**Aynı populasyon: sabit etki  
modeli**





- Değişkenlik: hasta popülasyonları arasındaki farklılıklar, tedavi yöntemleri
- Rastlansal model: daha geniş güvenlik aralığında sonuç verir
- Çalışmalar arasındaki heterojenite fazla değilse iki yöntem de benzer sonuçlar üretir

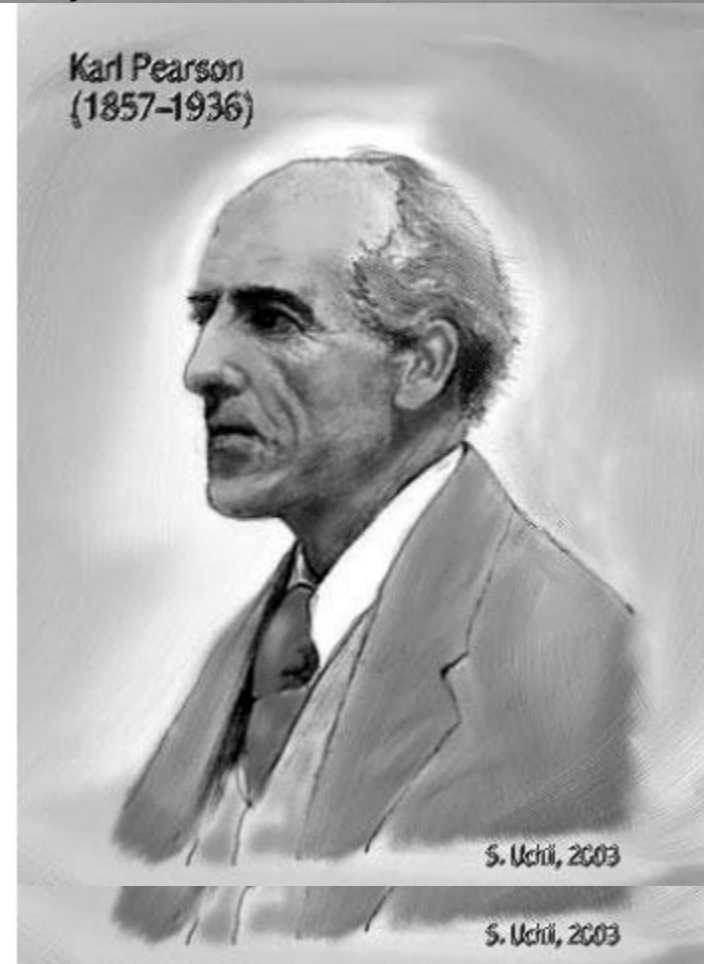
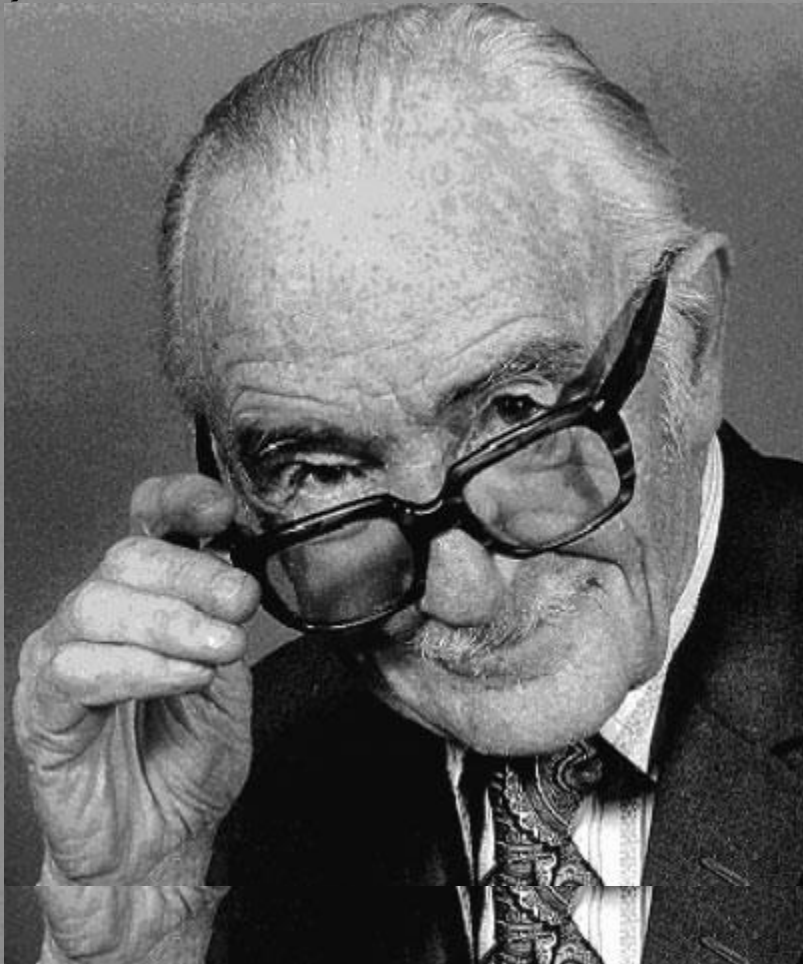
- Heterojenite için istatistiksel test kullanılabilir. Ancak bu testlerin istatistiksel gücü düşüktür.
- İstatistiksel güç: sıfır hipotezi yanlışsa bunu reddedebilme özelliği
- Düşük istatistiksel güç >>> gerçekte çalışmalar heterojen olmasına karşın test sonucu gözden kaçırılabilir (yanlış negatif) >>> çalışmalar arasındaki değişkenliğin olduğundan düşük olduğu yorumu [yanlış karar]

- En iyi çözüm: rastlansal modeli kullanmak veya her iki modeli kullanıp karşılaştırmak
- heterojenite açıklanabiliyorsa: modele konmalıdır
- Örneğin çalışmalardaki değişkenliğin bir kısmı cinsiyetle açıklanabilir >>> erkekler ve kadınlar için ayrı özet sonuçlar hesaplanabilir
- meta-regresyon modeli: heterojeniteyi açıklamak için kullanılabilir
- Çoklu etkileri araştırmak için çok sayıda çalışma gerekir

# Sonuçların Raporlanması

- Sonuçları raporlama için rehberler
- Meta-analiz: Cochrane,
- Sistemik derleme: PRISMA
- Bu belgeler tasarım aşamasında incelenmeli ve raporlama şekli belirlenmeli

Karl Pearson (left) and Archie Cochrane (right), pioneers in systematic review and meta-analysis. Sources: <http://www.cochrane.org/docs/archieco.htm>. The photograph may be reproduced without permission. <http://www.bun.kyoto-u.ac.jp/phisci/Gallery/pearson.html>. Philosophy and history of Science, The University of Kyoto and <http://www-history.mcs.st-and.ac.uk>; School of Mathematics and Statistics, University of St Andrews, Scotland.



# Meta-analiz Raporu

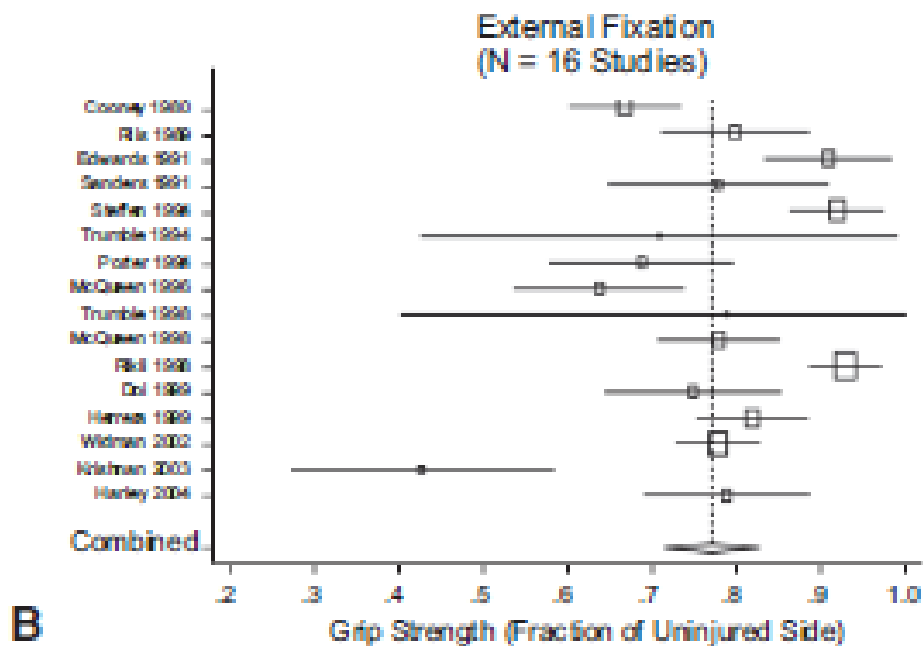
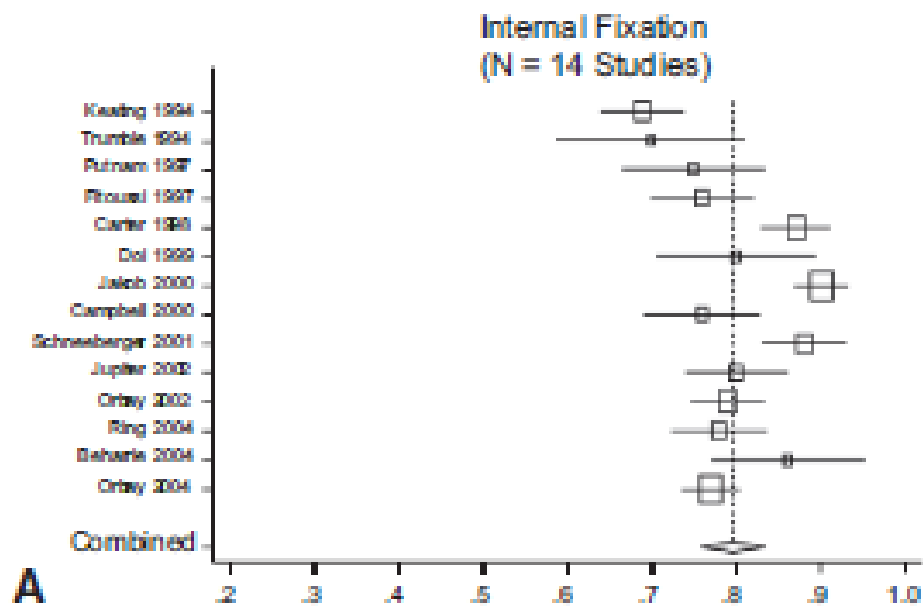
- Başlık
- Özet
- Yöntem
- Sonuçlar
- Tartışma

Başlık	Meta-analiz i tanımlama
Özet	Formatlı özet Tanımlar
Giriş	İlgilenilen klinik soru/hipotez Tedavi/maruziyet türü , Çalışma tasarımları Çalışma popülasyonunun tanımı
Yöntem	Litereatür taraması, dil kısıtlaması, çalışmaların seçimi, verilerin toplanması, kalite kontrolü, sentez yöntemi
Sonuçlar	Seçim işlemi: Akış diyagramı, sonuçların özetlendiği grafiğe (forest plot), heterojenite testi sonucu, sonuç ve %95 güvenlik aralığı, duyarlılık analizi, meta-regresyon sonucu
Tartışma	Ana bulguların özetlenmesi, olası bias (yanılgı/taraf tutma) kaynaklarının ve heterojenitenin tartışılması

- Duyarlılık analizi: analizin daha kaliteli çalışmalarda, şüpheli/yayımlanmamış çalışmaların dışlanarak tekrarlanması
- Sonuçların güvenirliğini sınamak için yapılıyor



- **Forest plot:** her çalışmanın etki büyüklüğü , güven aralığı, zet sonuç
- alışmalar büyüklüklerine, yıllara göre, vb gruplanabilir
- Okuyucuya çalışmaların heterojenitesi hakkında bilgi verir: güven aralıkları örtüşmüyorsa >>> büyük değişkenlik >>> meta-analiz uygun olmayabilir



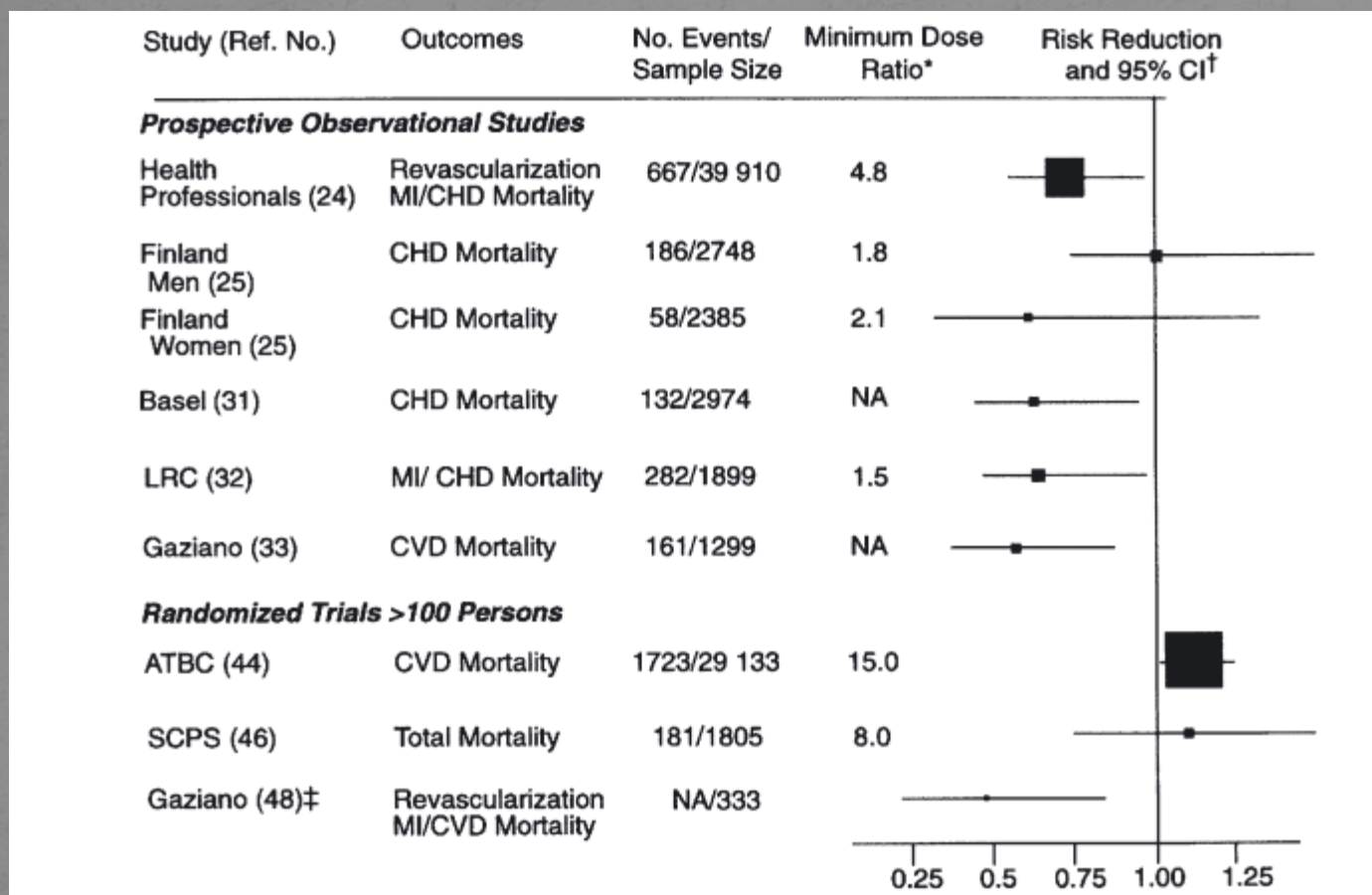
Forset plot örneği  
J Hand Surg 2006;31A:1671-1678.

Meta-analiz:  
kavrama gücü ile  
ortopedik cerrahi  
ilişkisi

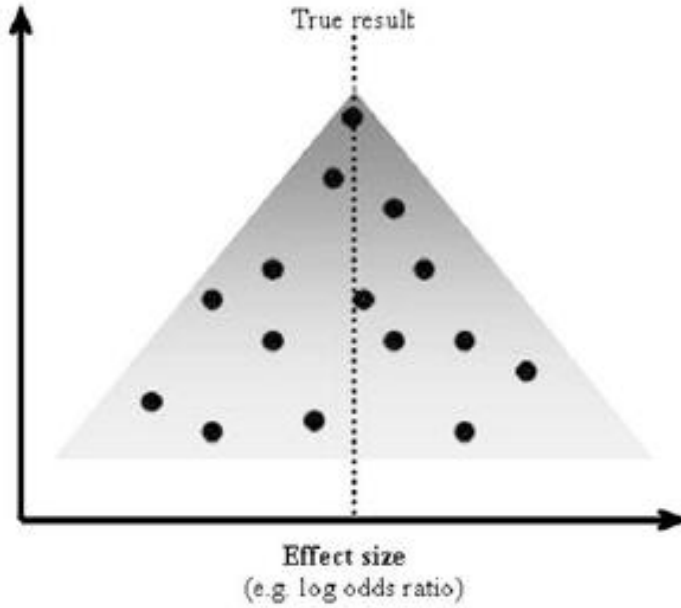
Eksternal fiksasyon  
çalışmalar daha  
heterojen

Int J Clin Pract, October 2006, 60, 10, 1287–1294

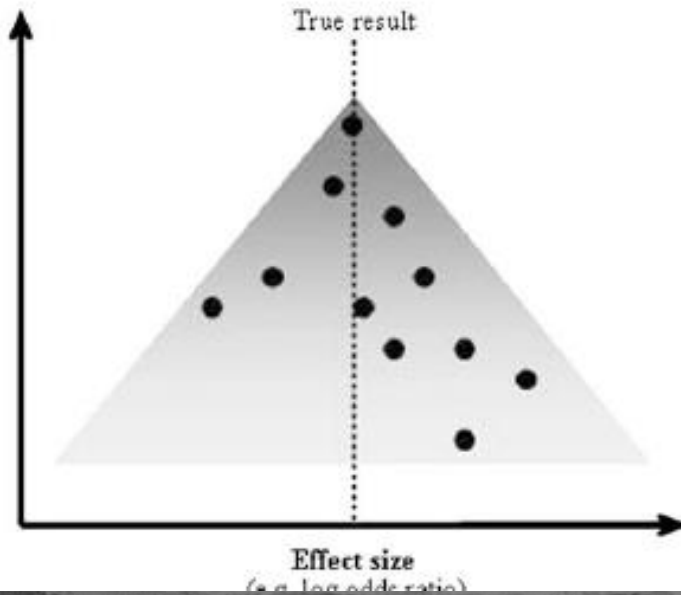
Intern Med 1995; 123: 860–72. (beta karotenin kardiyovasküler etkileri: gözlemsel çalışmalarla, RKC sonuçları farklı)



Study size



Study size

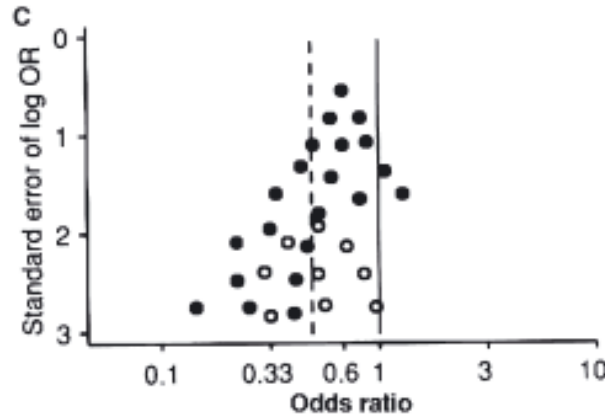
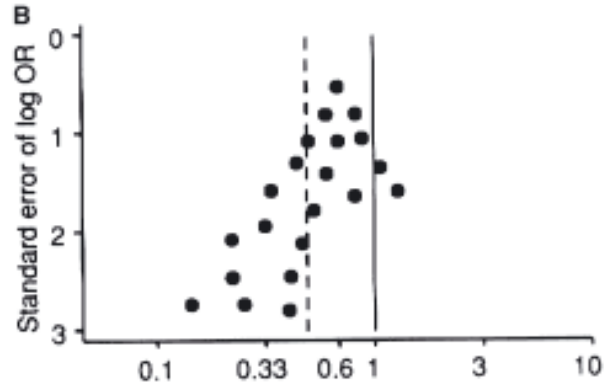
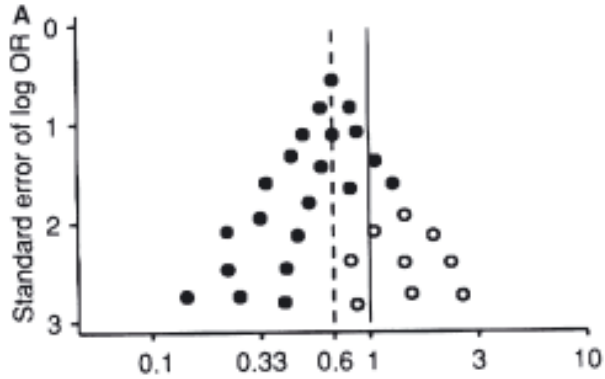


International Journal of  
Surgery 7 (2009) 291–296

Funnel plots:

Taban >>> daha küçük  
ölçekli çalışmalar, daha  
geniş aralıkta sonuçlar

Asimetrik grafik  
raporlama veya  
seçimdeki yanılığın  
(taraf tutmadan)  
kaynaklanabilir



Int J Clin Pract, October 2006, 60, 10, 1287-1294

(A) Simetrik grafik, PB yok (açık daireler: istatistiksel olarak anlamlı sonucu olmayan, küçük ölçekli çalışmalar)

(B) Asimetrik grafik: istatistiksel olarak anlamlı sonucu olmayan çalışmaların eksikliği

(C) Asimetrik grafik: küçük ölçekli çalışmalarda yöntemsel sorunlar

Kesik çizgi: özet sonuç (OR)

Kalın çizgi: sıfır etki

# Heterojenite için istatistiksel test

- $I^2 = [(Q - df/Q)] \times 100$ ,
- Q: ki-kare istatistiği
- df : serbestlik derecesi
- Değişkenlik yüzdesi
- $I^2 > \%40$  ise önemli ölçüde heterojenite, sonuçların sentezi konusunda şüphe uyandırır

# Derlemenin Geçerliliği

- 1) Derleme klinik soruya odaklandı mı?
- 2) Makale seçim kriterleri uygun mu, açık olarak tanımlandı mı?
- 3) İlgili çalışmaların eksik (derlemeye alınmamış) olma olasılığı nedir?
- 4) Alınan çalışmaların geçerliliği değerlendirildi mi?

# Derlemenin Geçerliliği

- 5) Değerlendirmeler güvenilir mi/tekrarlanabilir mi?
- 6) alışma sonuçları benzer mi?
- 7) Derleme sonuçları ne kadar kesin?
- 8) Klinik olarak önemli olan sonuçların hepsi değerlendirilebildi mi?



# Derlemenin değeri

- 1) sonuçlar benim hastama uygulanabilir mi, ve hastalarımın sağlığına yardımcı olacak mı?
- 2) Yararlar olası zarar ve maliyete değer mi?

JAMA. 1994;272:1367-1371.

# Meta-analizin kalitesini değerlendirme için kontrol listesi

- 1 Araştırma sorusu veya hipotez analizden önce tanımlanmış
- 2 Çalışma tasarımı analizden önce tanımlanmış
- 3 Tarama stratejisi açıkça tanımlanmış
- 4 Alınma ve dışlanma kriterleri ve yazıların uygun şekilde değerlendirilmesi

# Meta-analizin kalitesini değerlendirme için kontrol listesi

- 5 Çalışmaların yöntemsel kalitesi analizden önce belirlenmiş standart kriterlere göre değerlendirildi
- 6 birden fazla değerlendirici var
- 7 PB denetlendi (örneğin funnel plot)
- 8 heterojenite uygun şekilde incelendi (grafik veya istatistikle)

# Meta-analizin kalitesini değerlendirme için kontrol listesi

- 9 Özet sonucu vernek için ortak bir etki büyüklüğü kullanıldı (doğrudan alındı veya hesaplandı)
- 10 potansiyel karıştırıcılar kontrol edildi (özellikle gözlemsel çalışmalar için)
- 11 Sonuçlar anlaşılır şekilde bildirildi ve uygun şekilde yorumlandı
- 12 istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar aynı zamanda klinik olarak da önemli mi?

Int J Clin Pract, October 2006, 60, 10, 1287–1294

