

Akış planı

- Kanıt nedir?
- Meta-analiz Nedir?
- Neden meta-analiz?
- Olumlu ve olumsuz yönleri nelerdir?
- Nasıl hazırlanır?

Kanıt nedir?

**Bir şeyin doğruluğu, gerçekliği
konusunda kanaat verici belge, delil, iz.**

<http://www.tdk.gov.tr/TR>

**Kanıt
piramidi**



Analizler

- **Primer analiz:** bir hipotezin doğruluğunu test eden tek çalışma değerlendirmesi
- **Sekonder analiz:** tek çalışmanın verilerinin yeniden farklı istatistiksel yöntemlerle yada aynı verilerle farklı hipotezi değerlendirilmesi
- **Meta-analiz:** ortak hipotezi test eden birden fazla çalışma verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Meta-analiz

- Araştırmaların kantitatif yöntemle analiz yapılması yöntemidir.
- En değerli kanıt olarak kabul edilir
- Aynı varsayımı test eden farklı çalışmaların bir arada değerlendirilerek, belli bir etkinin olup olmadığının incelenmesidir
- Meta- analiz yoluyla daha önce araştırmalarda elde edilemeyen kanıtların araştırılmasıdır

Neden yapılır?

1. Örnek büyüklüğünü arttırmak suretiyle istatistiki anlamlılığı artırmak,
2. Belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçları birbirine uygun düşmediği zaman belirsizlik hakkında karar vermek,
3. Etki derecesinin “effect size” tahminlerini geliştirmek,
4. Çalışmanın başında düşünülmeyen sorulara yanıt bulmak.

Tarih

- **Araştırma alanında en önemli sorun: Yetersiz örneklem büyüklüğüne sahip binlerce çalışma var.**
- **Meta analizler 1977 yılında Smith ve Glass'ın yayınları ile önem kazandı.**

Number of people

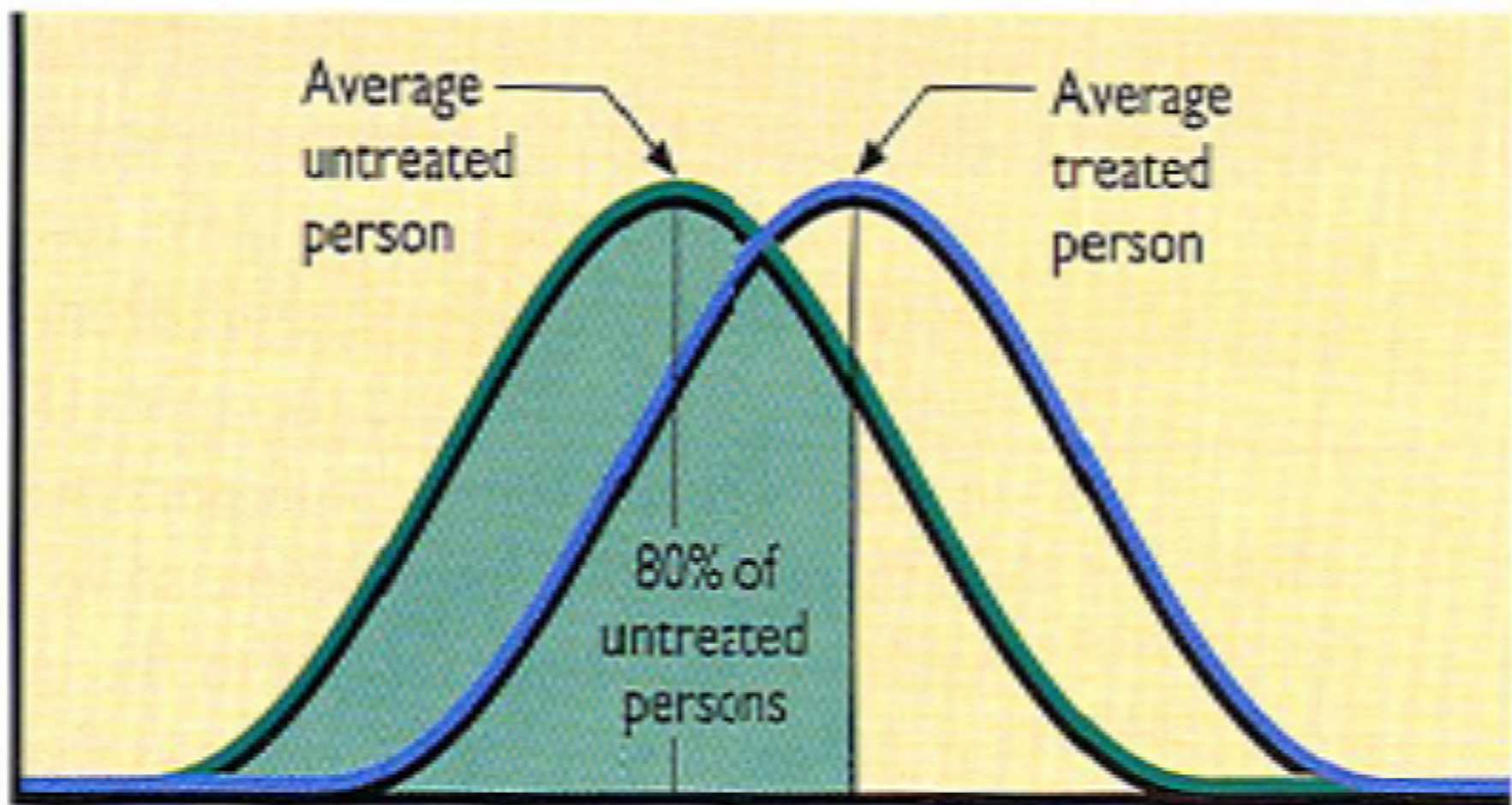
Average
untreated
person

Average
treated
person

80% of
untreated
persons

No improvement

Outstanding
improvement



Neden meta-analiz?

- Geleneksel testler değerlendirmeyi istatistik veriler üzerinden yapar
- İstatistiksel veriler üzerinden değerlendirme
 - Örneklem büyüklüğü ile ilişkilidir

Meta-analizin güçlü yönleri

- Bir protokol altında araştırma verileri toplanarak bias engellenebilir
- Sunulan bulgular standart derlemeden farklı ve daha çok yönlü
- Benzer çalışmalar arasında fark edilmemiş verileri saptanabilir
- Çalışmalardan fazla yorumlar çıkarılmasını engellenir
- Çok sayıda çalışma bir arada değerlendirilir

Meta-analizin zayıf yönleri

- Yoğun uğraş gerektirir
- Araştırmalar arasındaki kantitatif değerleri mekanik olarak yakalama çalışması her zaman mümkün olmayabilir
- “Elmalar ile armutlar”
- Bir çok meta analiz uygunsuz bulunmuş çalışmaları da içermek zorunda kalmıştır

Meta-analizin zayıf yönleri

- **Biasın engellenmesi**
 - Negatif bulgular zaten yayınlanmıyor
 - Yayınlananlara da bazen arama motorlarından ulaşmak mümkün değil
- **Temelde bağlantılı ancak farklı çalışmaların birlikte değerlendirilmesi**

Meta-analizin özellikleri

1. Teorik olmaktan çok ampiriktir
2. Kantitatif sonuç sağlar
3. Aynı yapıda benzer çalışmaları değerlendirir
4. Veriler karşılaştırılabilir istatistiksel yöntemlerle değerlendirilir
5. Aynı sonuçlar tekrar elde edilebilir

Meta-analiz hazırlama süreci

1. Sorun tanımlanması
2. Çalışmaya dahil etme ölçütlerinin belirlenmesi
3. Katılabilecek tüm çalışmaların toplanması
4. Her çalışmanın yöntem ve gereçlerini gözden geçirilmesi
5. Her bir çalışmanın sonuçlarını standart şekle sokup özetlenmesi
6. İstatistik analiz yapılması
7. Çalışmalar arasındaki varyasyonun değerlendirilmesi
8. Bulguların düzenlenme, yorumlanma ve yayınlanması

Elwood, 2003

Meta-analizi Hangi Tür Çalışmalara Uygulanabilir?

Herhangi bir türdeki niceliksel çalışmalara uygulanabilir:

- Kontrollü klinik çalışmalar
- Yarı deneyler
- Gözlemsel çalışmalar
 - kohort,
 - vaka-kontrol

Çalışmaların dahil edilmesi

- **Çalışmaları bulmak amacı ile kullanılan ana kaynaklar**
 - Bilgisayardaki arama motorları
 - Hızla değişir
 - Tek motor genelde yeterli olmaz
 - Anahtar kelime çok önemlidir
 - Kütüphane
 - Tezler
 - Konferans – kongre kitapları
 - Devlet raporları
 - Bibliografiler

Çalışma seçimi

- Çalışmaların kalitesi
- Çalışmaya alınma ve çıkarılma kriterleri
 - Yıl
 - Çalışma dizaynı
 - Dergi seçimi
 - Dil,
 - Ülke seçimi
 - Anahtar kelime

Çalışma seçimi

- Sonuç ölçütlerinin belirlenmesi
- Veri sunumundaki farklılıkları, değerlendirme yöntemlerinin tanımlanması
- İstatistiksel değerlendirme
- Heterojenite
- Bias

Heterojenite nedenleri

- Çok sayıda farklı tedavi rejimleri içeren çalışmaların karşılaştırılması
- Desen farklılıkları
- Hasta uyum farklılıkları
- Sonuç değerlendirme ölçütlerinin farklılığı

Heterojenite sebepleri

- Hasta özelliklerinin farklılığı
- Hasta özelliklerinde belirtilmeyen farklılıklar
- Takip farklılıkları
- Şans
- Sahte etkiler

Meta-analiz yayınlanırken

- Çalışma kriterleri
- Ölçüm ve sonuçlandırma ölçütleri
- Bias
 - Yayın
 - Dil
- Heterojenite
- Kalite ölçütü

Meta-analiz kontrol listesi (CONSORT)

2964_CONSORT+2010+checklist[1].doc [Uyumluluk Modu] - Microsoft Word

Giriş Ekle Sayfa Düzeni Başvurular Postalar Gözden Geçir Görünüm

Sayfa Düzeni Tam Ekran Okuma Anahat Taslak Web Düzeni Belge Görünümleri

Cetvel Belge Bağlantıları Kılavuz Çizgileri Küçük Resimler İleti Çubuğu Göster/Gizle

Yakınlaştır %100 Bir Sayfa İki Sayfa Sayfa Genişliği Yakınlaştır

Yeni Pencere Tümü Yeriştir Böl Pencere Pencere Geçiş Yap Makrolar Makrolar

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
generation	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
concealment			
mechanism			
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	

CONSORT 2010 checklist

Page 7

Sayfa: 1 / 2 Sözcük: 626 İngilizce (İngilizce) %75

Kalite kontrol

The QUORUM Statement: Quality of Reporting of Meta-analyses

Review

Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement

David Moher, Deborah J Cook, Susan Eastwood, Ingram Olkin, Drummond Rennie, Donna F Stroup, for the QUORUM Group*

Summary

Background The Quality of Reporting of Meta-analyses (QUORUM) conference was convened to address standards for improving the quality of reporting of meta-analyses of clinical randomised controlled trials (RCTs).

Methods The QUORUM group consisted of 30 clinical epidemiologists, clinicians, statisticians, editors, and researchers. In conference, the group was asked to identify items they thought should be included in a checklist of standards. Wherever possible, checklist items were guided by research evidence suggesting that failure to adhere to the item proposed could lead to biased results. A modified Delphi technique was used in assessing candidate items.

Findings The conference resulted in the QUORUM statement, a checklist, and a flow diagram. The checklist describes our preferred way to present the abstract, introduction, methods, results, and discussion sections of a report of a meta-analysis. It is organised into 21 headings and subheadings regarding searches, selection, validity assessment, data abstraction, study characteristics, and quantitative data synthesis, and in the results with 'trial flow', study characteristics, and quantitative data synthesis; research documentation was identified for eight of the 18 items. The flow diagram provides information about both the numbers of RCTs identified, included, and excluded and the reasons for exclusion of trials.

Interpretation We hope this report will generate further thought about ways to improve the quality of reports of meta-analyses of RCTs and that interested readers, reviewers, researchers, and editors will use the QUORUM statement and generate ideas for its improvement.

Lancet 1999; 354: 1896-900
See Commentary page ???????

*Other members listed at end of paper

University of Ottawa, Thomas C Chalmers Centre for Systematic Reviews, Ottawa (D Moher MD); McMaster University, Hamilton (D J Cook MD); Ontario, Canada; University of California, San Francisco (S Eastwood MD); Stanford University, Stanford, CA (I Olkin MD); JAMA, Chicago, IL (D Rennie MD); and Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (D F Stroup MD)

Correspondence to: Dr David Moher, Thomas C Chalmers Centre for Systematic Reviews, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, 401 Smyth Road, Ottawa, Ontario K1H 8L1, Canada (e-mail dmoher@uottawa.ca)

Introduction

Health-care providers and other decision-makers now have, among their information resources, a form of clinical report called the meta-analysis,^{1,2} a review in which bias has been reduced by the systematic identification, appraisal, synthesis, and, if relevant, statistical aggregation of all relevant studies on a specific topic according to a predetermined and explicit method.³ The number of published meta-analyses has increased substantially in the past decade.⁴ These integrative articles can be helpful for clinical decisions, and they may also serve as the policy foundation for evidence-based practice guidelines, economic evaluations, and future research agendas. The value of meta-analysis is evident in the work of the international Cochrane Collaboration,^{5,7} the primary purpose of which is to generate and disseminate high-quality systematic reviews of health-care interventions.

Like any research enterprise, particularly one that is observational, the meta-analysis of evidence can be flawed. Accordingly, the process by which meta-analyses are carried out has undergone scrutiny. A 1987 survey of 86 English-language meta-analyses⁸ assessed each publication on 23 items from six content areas judged important in the conduct and reporting of a meta-analysis of randomised trials: study design, comparability, control of bias, statistical analysis, sensitivity analysis, and problems of applicability. The survey results showed that only 24 (28%) of the 86 meta-analyses reported that all six content areas had been addressed. The updated survey, which included more recently published meta-analyses, showed little improvement in the rigour with which they were reported.⁹

Several publications have described the science of reviewing research,¹ differences among narrative reviews, systematic reviews, and meta-analyses,¹⁰ and how to carry out,^{11,12} critically appraise,¹³⁻¹⁶ and apply¹⁷ meta-analyses in practice. The increase in the number of meta-analyses published has highlighted such issues as discordant meta-analyses on the same topic¹⁸ and discordant meta-analyses and randomised-trial results on the same question.¹⁹

An important consideration in interpretation and use of meta-analyses is to ascertain that the investigators who did the meta-analysis not only report explicitly the methods they used to analyse the articles they reviewed, but also report the methods used in the research articles they analysed. The meta-analytical review methods used may not be provided when a paper is initially submitted; even when they are, other factors such as page limitations, peer review, and editorial decisions may change the content and format of the report before publication.

Several investigators have suggested guidelines for reporting of meta-analyses.^{1,10} However, a consensus across disciplines has not developed. After the initiative to

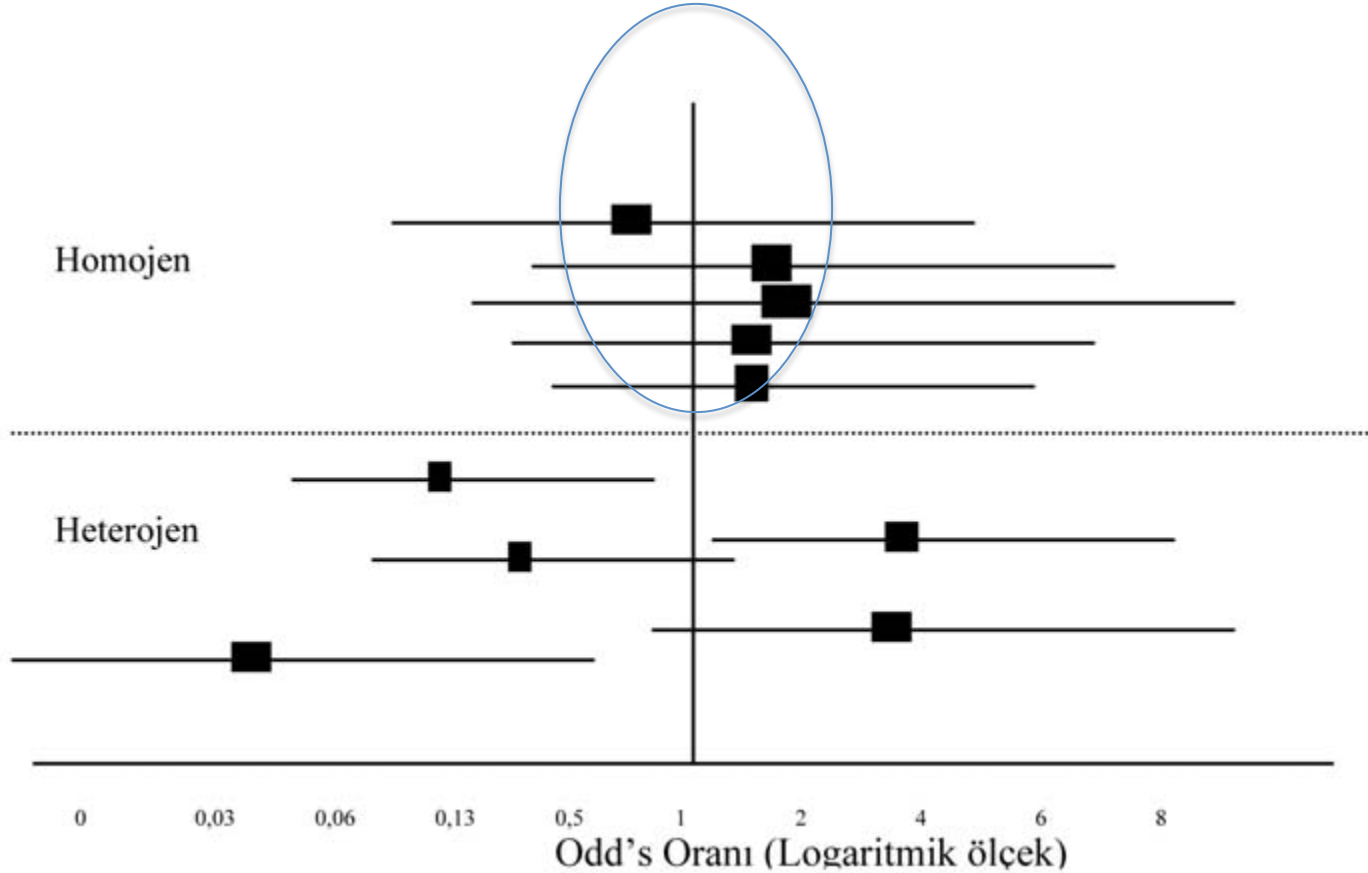
Kullanılan testler

Tablo 1: Meta-analizde sık kullanılan istatistik yöntemler (10)

Amaç				
Test istatistiklerinin birleştirilmesi		Olasılık (p) değerlerinin birleştirilmesi	Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi	Tanı testi doğruluklarının birleştirilmesi
İki durumlu (dikotomal) değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi	Sürekli değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesi			
(Odds oranı, risk oranı, görel risk, oran farkı v.b.)	Glass-Hedges Yöntemi	Fisher Testi	Fisher Yöntemi	Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi (ROC Curve)
		Winer Testi	Hedges-Olkin Yöntemi	
Mantel-Haenszel Yöntemi	Hunter-Schmidt Yöntemi	Stouffer Testi	Hunter-Schmidt Yöntemi	Düzeltilmiş Özet İşlem Karakteristiği
	DerSimonian-Laird Yöntemi			Etki İndekslerinin Birleştirilmesi
Peto Yöntemi				

Açikel C. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009

Meta-analize dahil edilen çalıřmalarda homojenitenin gösterimi



Odds Ratio (effect size)

- Meta-analizin anahtar kelimesi
- Çalışmalar arasında bulguları standardize ederek karşılaştırılabilirliği konusunda bilgi verir
- Bağımlı değişkendir

Odds Ratio

	Başarılı	başarısız
Tedavi	a	b
kontrol	c	d

Odds: tedavi : a/b, kontrol: c/d

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a / b}{c / d} = \frac{ad}{bc}$$

OR < 1 tedavi etkin (koruyucu)

OR > 1 tedavi başarısız (risk)

Risk ratio

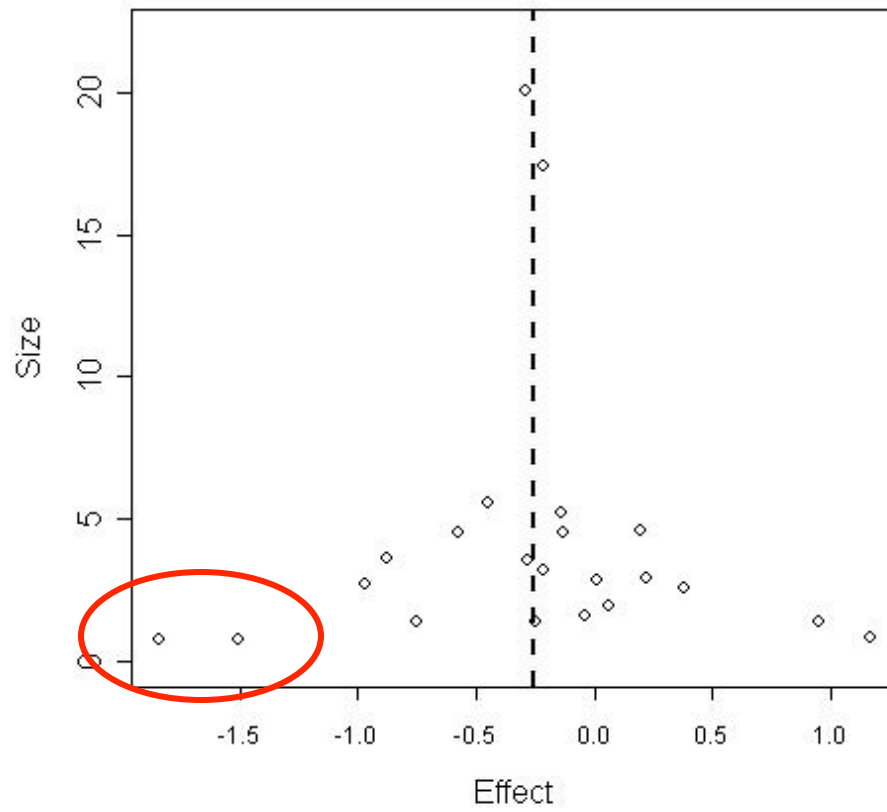
$$RR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Risk Difference

$$RD = \frac{a}{a + b} - \frac{c}{c + d}$$

	Başarılı	başarısız
Tedavi	a	b
kontrol	c	d

FUNNEL PLOT

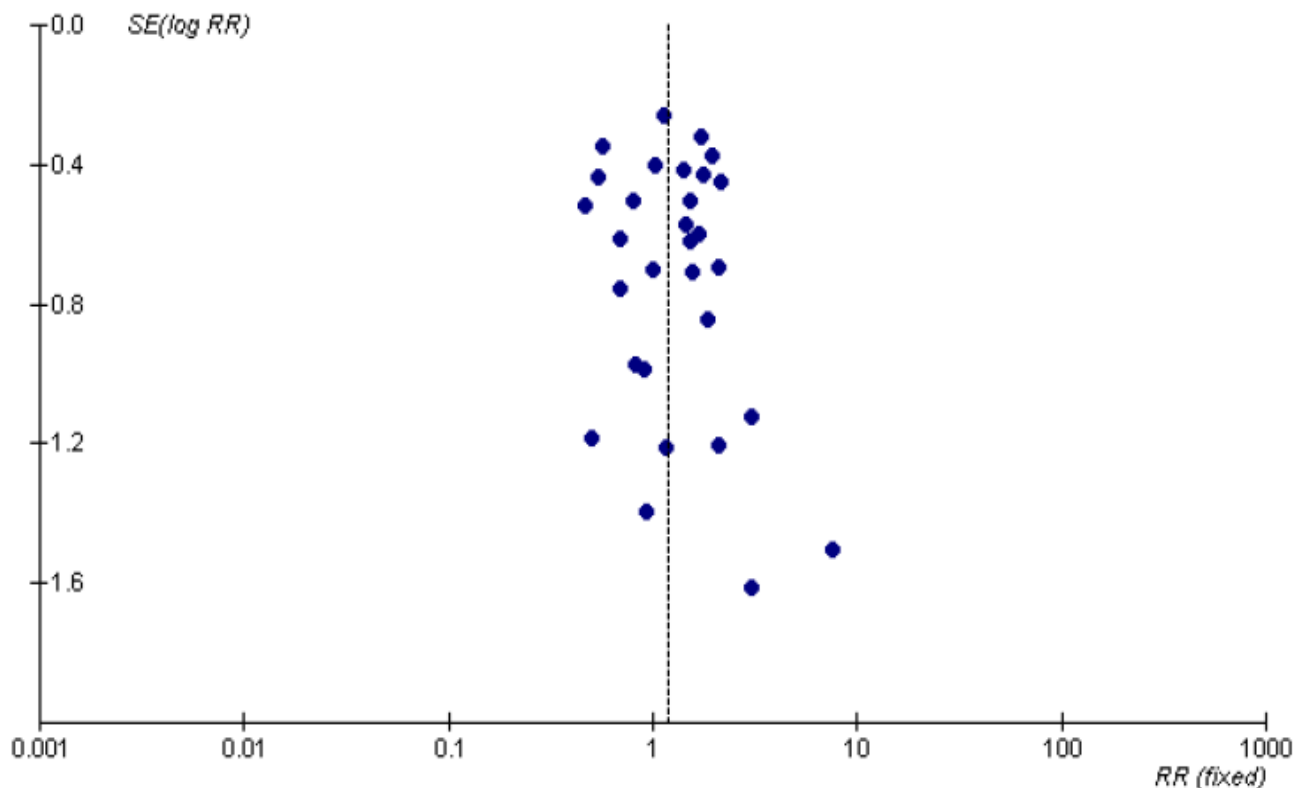


Milo G. Cochrane database of systematic reviews

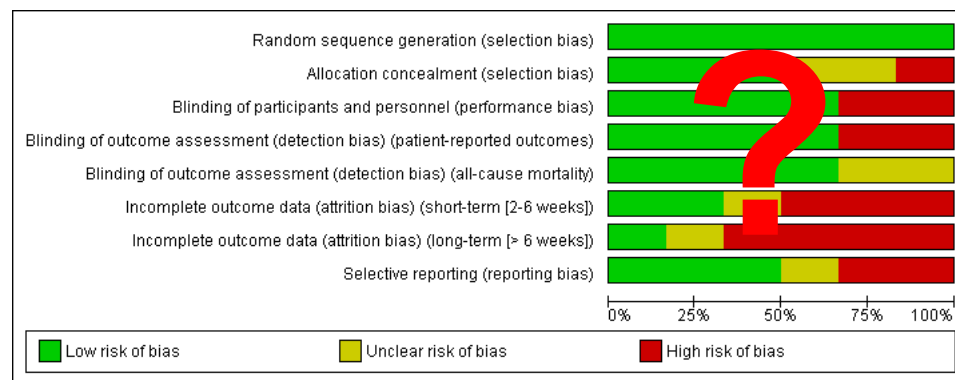
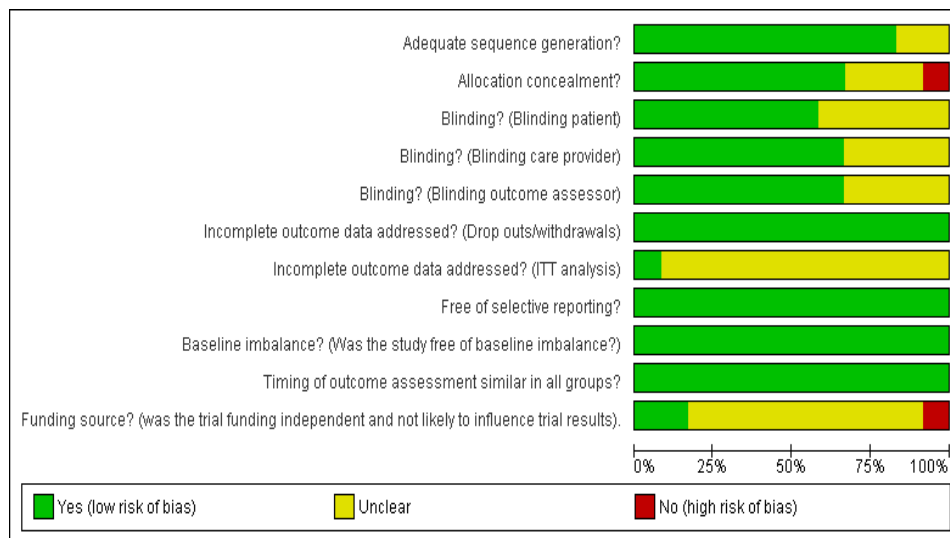
2005;2: CD004682

Figure 02. Funnel plot - bacteriologic failure

Review: Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women
Comparison: 01 Three days versus 5-10 day antibiotic therapy
Outcome: 05 Short-term bacteriologic failure (2-15 days from end of treatment)



Cochrane Collaboration bias risk grafiği



Cochrane Collaboration bias risk özetleme şeması

- Selection
- Performance
- Detection
- Attrition
- Reporting

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (all-cause mortality)	Incomplete outcome data (attrition bias) (short-term [2-6 weeks])	Incomplete outcome data (attrition bias) (long-term [$\geq$ 6 weeks])	Selective reporting (reporting bias)
Barry 1988	+	-	+	+	+	-	-	-
Baylis 1989	+	+	+	+	+	?	?	+
Cooper 1987	+	?	-	-	?	-	-	+
Dodd 1985	+	?	+	+	+	+	-	?
Goodwin 1986	+	+	+	+	+	+	+	+
Sanders 1983	+	+	-	-	?	-	-	-

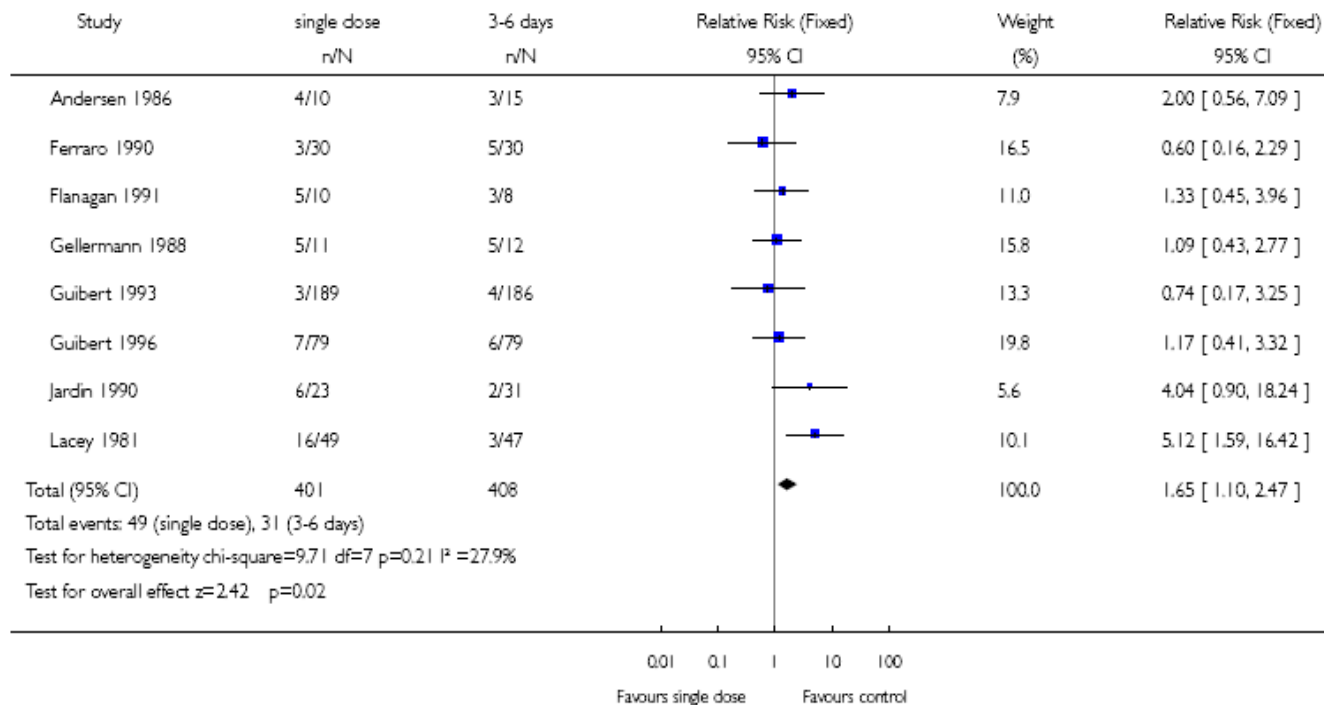
Luters M, Cochrane database of systematic reviews, 2002;3: CD001535

Analysis 04.01. Comparison 04 single dose versus control (3 to 14 days), Outcome 01 persistent UTI - short term

Review: Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women

Comparison: 04 single dose versus control (3 to 14 days)

Outcome: 01 persistent UTI - short term



Metaanalizin cevap vermesi gereken sorular

1. Çalışmalar nasıl bulunmuştur?
2. Çalışmalar nasıl seçilmiştir?
3. Çalışmaların ayırıcı yönleri, meta-analizini haklı çıkarmak için yeterince benzer midir?
4. Çalışmalar ne kadar iyi dizayn edilmiş ve uygulanmıştır?
5. Çalışmaların bulguları, onları birleştirmeyi haklı çıkarmak için yeterince tutarlı mıdır?

ANADOLU^H

In Affiliation with
JOHNS HOPKINS MEDICINE