

# Meta-analizleri nasıl yorumlayalım: Türkiye’de kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yapılan meta-analizlerin metodolojik açıdan değerlendirilmesi

## How to interpret meta-analyses: A recipe for interpretation of the methodology used in the meta-analyses conducted on cardiovascular risk factors in Turkey

Dr. Mustafa Kılıçkap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Son zamanlarda randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri giderek artan sıklıkta yapılmakta ve birden fazla çalışmanın sonuçları birleştirilerek daha kesin (precise) bir sonuç elde edilmektedir. Prevalans çalışmalarına ait meta-analizler daha seyrek yapılmaktadır. Bu derlemede bir meta-analizin değerlendirilmesinde önemli olan noktalar, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nin bu sayısında yayımlanan prevalans çalışmalarına ait meta-analizlerin yorumları ile birlikte sunulmuştur.

### ABSTRACT

Meta-analyses of randomized controlled trials are increasingly performed to obtain more precise results. On the other hand, meta-analyses of prevalence studies are relatively rarely performed. In this review, some important points for interpretation of meta-analyses are given along with the comments on the meta-analyses of prevalence studies that are published in this issue of The Archives of The Turkish Society of Cardiology.

Günümüz modern tıp anlayışı kanıta dayalı tıp yaklaşımını ön plana koymaktadır. Klinik pratiğimizi belirlemede randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) en güvenilir referanslar olarak alınmakla birlikte, yeterli örneklem büyüklüğünün olmayışı, pratikte karşılaştığımız her sorunun cevabının tek bir çalışmayla elde edilememesi ve genellenebilirliğinin kısıtlılığı gibi dezavantajlara sahip olabilmektedirler. Son yıllarda giderek artan sayıda kullanılmaya başlanan meta-analizler ile çok sayıda gözlemsel çalışmalar veya RKÇ'lerin verileri belli kurallar dahilinde birleştirilerek, daha büyük bir örneklemde daha güvenilir bilgilerin veya pratiğimize yön verecek ek sonuçların elde edilmesi amaçlanmaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nin bu sayısında Türkiye’de son 15 yılda yapılan ve kardiyovasküler risk faktörlerine ait bilgiler veren çalışmaların meta-analizleri altı başlıkta sunulmaktadır.<sup>[1-6]</sup> Bu çalışmaların çoğu prevalans çalışmaları olup bir kısmında sayısal verilerin analizi de yapılmıştır. Kardiyoloji literatüründe ve diğer birçok tıp disiplininde çoğu kez farklı tedavi yaklaşımlarının risk oranları veya risk farklarına

ait meta-analizler karşımıza çıkmakta, bir popülasyondaki prevalansa ait meta-analizler seyrek olarak yapılmaktadır. Genel prensipleri aynı olmakla birlikte

prevalans çalışmalarının meta-analizi kendine özgü birtakım yaklaşımlar gerektirmektedir. Bu yazıda, bir meta-analiz değerlendirilirken karşılaşılan temel kavramlar, ağırlıklı olarak prevalans çalışmalarının meta-analizlerine ait hipotetik örnekler kullanılarak anlatılacak ve bu sayıdaki makalelerin metodolojileri ve sonuçları açısından bir değerlendirme yapılacaktır.

Meta-analizlerdeki aşamalara geçmeden önce sistematik derleme ve meta-analiz arasındaki ilişkiden kısaca söz etmek yerinde olacaktır. Sistematik derleme, çeşitli veri tabanlarının belli kurallar dahilinde taranarak incelenen konu ile ilgili araştırmaların bulunması, bu araştırmaların çalışmaya alma ve dışlama kriterlerine göre seçilmesi, yanlılık ve diğer metodo-

#### Kısaltmalar:

HT	Hipertansiyon
MOOSE	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement
RKÇ	Randomize kontrollü çalışmalar

Geliş tarihi: 30.04.2018 Kabul tarihi: 05.09.2018

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Kılıçkap. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Tel: +90 312 - 595 69 71 e-posta: mkilickap@yahoo.com

© 2018 Türk Kardiyoloji Derneği



lojik özellikler açısından değerlendirilmesi ve titiz bir çalışma sonunda elde edilen bulguların özetlenmesidir. Meta-analiz ise sistematik derlemenin bir sonraki aşaması olup seçilen araştırmalardaki çıktıların kombine edilerek daha kesin (*precise*) bir sonuç elde edilmesine yönelik yapılan istatistiksel bir analizdir. Sistematik derlemenin her zaman meta-analizle sonuçlanması şart olmayıp elde edilen sonuçlar analize alınmadan da sunulabilmektedir. Bu durum özellikle elde edilen çalışmaların metodolojik açıdan veya hasta özellikleri açısından çok farklı olması ve ortak bir istatistiksel sonuçla ifade edilmesinin yanıltıcı olacağı durumlarda tercih edilmektedir. Bir meta-analizde genel olarak yapılması veya değerlendirilmesi gereken başlıklar Tablo 1'de verilmiş olup aşağıda bu başlıkların bazıları birleştirilerek açıklanmıştır.

### 1) Araştırmanın amacının ve seçilecek çalışmaların belirlenmesi

Her çalışmada olduğu gibi bir meta-analizde de amaç net olmalı ve bu amaca uygun olarak hangi çalışmaların analize alınacağı, hangilerinin dışlanacağı

**Tablo 1. Meta-analizin yapılmasında ve değerlendirmesinde kullanılan basamaklar**

1)	Çalışmanın amacının tanımlanması
2)	Çalışmaya alma ve dışlama kriterlerinin net olması (PICO* veya PICOT* yaklaşımı)
3)	Olası yanlılık ( <i>bias</i> ) ve heterojenite kaynaklarının baştan belirlenmesi
4)	Anahtar kelimelerin seçilmesi ve veri tabanlarında uygun şekilde taranması
5)	Makalelerin seçilmesi, seçimi yapanların uyumu
6)	Değerlendirilen, seçilen ve dışlanan çalışmaların PRISMA akış şemasında verilmesi
7)	Seçilen makalelerin yanlılık açısından skorlanması ve skorlayıcıların uyumu
8)	Sabit etkili model veya rastgele etkiler modelinin seçimi
9)	Heterojenitenin değerlendirilmesi ve anlamlı heterojenite kaynaklarının araştırılması
10)	Heterojeniteye ve yanlılığa yönelik yaklaşımların belirlenmesi
11)	Duyarlılık analizi
12)	Makalenin belli kurallara göre yazılması (PRISMA, MOOSE, STARD vb).

\*PICO: P: Patient, Problem, Population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; T: Time.

net kriterlerle belirlenmelidir. RKÇ'lerde bunun için sıklıkla PICO (*P: Patient, Problem, Population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome*) akronimi kullanılarak amaca uygun çalışmalar tanımlanmaktadır. Bazen bu akronime zaman faktörü de eklenerek PICOT akronimi kullanılabilir.

Derginin bu sayısındaki meta-analizlerde amaç olarak Türkiye'de kardiyovasküler (KV) risk faktörleri hakkında bilgi veren çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi planlanmıştır. PICOT kriterleri açısından bakıldığında; hedef kitle (çalışma popülasyonu) olarak Türkiye'yi örnekleyen ve örnekleme potansiyeli olan çalışmalar belirlenmiştir. Prevalans değerleri esas olarak kesitsel çalışmalardan elde edildiğinden ve kesitsel çalışmalarda da herhangi bir girişim olmadığından, PICOT akronimi altındaki girişim (*intervention*) kriteri bu meta-analizlerde kullanılmamıştır. Benzer şekilde, bu sayıdaki meta-analizlerin hedefi risk faktörlerine ait prevalans veya sayısal değerleri ortaya koymak olduğundan, karşılaştırma (*comparison*) kriteri de kullanılmamıştır. Zaman aralığı olarak son 15 yıldaki çalışmaların dahil edilmesi planlanmıştır.

### 2) Çalışmalarda olası yanlılık (*bias*) kaynaklarının ve heterojenitenin belirlenmesi

Meta-analizler için zaman zaman konuşulan ve biraz da güvenilirliği için şüpheli olarak değerlendirilen durumlardan biri "elmalarla portakalların aynı havuzda toplanması" şeklindeki bir algıdır. Aslında, özellikle iyi düzenlenmiş ve yanlılık kaynakları kısıtlı olan RKÇ'lerin meta-analizlerinde örneklem büyüklüğü artırılarak daha kesin (*precise*) bir sonuç elde etme olasılığı yüksektir. Nitekim kaliteli RKÇ'lerin meta-analizi kanıt düzeyi en yüksek olan çalışmalar olarak düşünülmektedir. Burada en kritik nokta, olası heterojenite ve yanlılık kaynaklarının en baştan belirlenmesi ve makale seçimlerinin ve değerlendirmelerinin bu özelliklere göre yapılmasıdır, ki bu yaklaşım "elmalarla portakalların aynı havuzda toplanması" şeklindeki bir hatayı ortadan kaldırmaya yönelik en önemli basamaklardan biridir. Analize alınacak çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkların derecesi ile ilişkili olan heterojenite kavramı ileride daha ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Yanlılık, her çalışmada olabilen, adından da anlaşılacağı üzere sonuçları yanlı olarak etkileyebilecek her türlü faktör olarak tanımlanabilir. Klinik çalışmalarda bir kısmı kaçınılmaz olarak bulunan yanlılık kaynaklarının belirlenmesi, ilgili çalışmaların sonuçlarını

yorumlamada önemli olduğu gibi, bu çalışmaların meta-analize alınması durumunda sonuçları etkileme potansiyeli olabileceği için de önemlidir. Bu amaçla RKÇ'lerin meta-analizinde yanlılık kaynaklarının değerlendirilmesine yönelik standartlar geliştirilmiştir.<sup>[7]</sup>

Bu sayıdaki meta-analizlerde çalışma ekibi tarafından, çalışmanın amacına uygunluğu dikkate alınarak bir yanlılık skoru geliştirilmiştir. Bu skorda Türkiye'yi temsil etme derecesi, yapılan ölçümlerin (kan basıncı, lipid düzeyleri, bel çevresi gibi) belli standartlara uygun olarak yapıp yapılmadığı ve eksik verinin derecesi esas alınarak bir skor oluşturulmuştur. Analize alınacak çalışmaların tümü iki ayrı araştırmacı tarafından bağımsız olarak skorlanıp karşılaştırılmış, skoru yüksek ( $\geq 2$  puan) olanlar yanlılık riski yüksek çalışmalar olarak ele alınmıştır. Analiz aşamasında, yanlılık riski düşük ve yüksek olan çalışmaların sonuçları ayrı ayrı verilmiş, istatistiksel sonuçlar yorumlanırken esas olarak yanlılık riski düşük olan çalışmaların sonuçlarına odaklanılmıştır. Bu yaklaşımla bir bakıma "elmalarla portakalların aynı havuzda toplanması" şeklindeki bir yaklaşımın önüne geçilmeye çalışılmış ve amaca uygun sonuçları veren çalışmaların verilerinin toplam (*pooled*) tahmini yapılmıştır. Bu skorun en önemli kısıtlılığı geçerliliği ispatlanmış (*validated*) bir skor olmamasıdır. Ancak amaca uygun ve basit olması avantajlı yönleri arasında sayılabilir. Nitekim hipertansiyon ve diğer bazı başlıklarda iyi işlediğinin görülmesi ve çalışmalarını skorlayanlar arasındaki uyumun mükemmel düzeyde olması, geçerliliği açısından yeterli bilgi vermese de, güvenilirliğinin iyi olabileceğini düşündürmektedir.

### 3) Makalelerin taranması ve seçilmesi

Bu aşama bir meta-analizdeki en kritik aşama olarak ele alınabilir. Çalışmanın amacına uygun anahtar kelimeler ve bunların kombinasyonları belli kurallara göre taranmalıdır. En kritik aşama olması nedeniyle bu aşamanın çok dikkatli yapılması ve gerekirse bir yetkiliden veya uzmandan yardım alınması önerilmektedir. Tarama işlemi hangi anahtar kelimelerin ne şekilde kullanıldığı makalede veya eklerinde mutlaka belirtilmelidir.

Taranan veritabanı ve ek dökümanların sayısı arttıkça uygun çalışmaların atlanma olasılığı azalacaktır. RKÇ'ler için yapılan Cochrane meta-analizlerinde "Cochrane Central Register of Controlled Trials" (CENTRAL) ve Medline veritabanlarının mutlaka ta-

ranması ve mümkünse EMBASE veritabanının da dahil edilmesi önerilmektedir. Ayrıca bu veri tabanlarına ek olarak kongre sunumları ve web taramaları da ek çalışmaların elde edilmesini sağlayabilir.

Tarama sonucunda bulunan makalelerden uygun olanların seçiminin bağımsız birden fazla kişi tarafından yapılması ve sonrasında seçilen makalelerdeki uyumun değerlendirilmesi önerilmektedir. Dışlanan çalışmaların sayısı ve dışlama nedenleri mutlaka belirtilmelidir. Bu bilgilerin olduğu PRISMA akış şemasının sistematik derleme ve meta-analiz makalelerinde bulunması gereklidir.<sup>[8]</sup>

Bu sayıdaki meta-analizlerde Ovid Medline, Web of Science Core Collection ve ULAKBİM veri tabanları taranmış, kullanılan anahtar kelimeler makale içinde veya online ekinde verilmiştir. Bu tarama sırasında bulunan derlemelerin referansları da, olası uygun başka bir çalışma olup olmadığı açısından gözden geçirilmiştir. Ek olarak, Sağlık Bakanlığı, Türkiye İstatistik Kurumu, Türk Kardiyoloji Derneği, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Dernekleri'nin web siteleri de bu açıdan incelenmiştir. Ayrıca, analize alınan çalışmaların yazarlarının adları PubMed'de o çalışmanın ek sonuçları açısından taranmış, uluslararası bazı çalışmaların ülke koordinatörlerine tam metin veya abstrakt olarak basılan ek sonuçların olup olmadığı sorulmuş, makalelerde bulunamayan bazı eksik veriler çalışmaların koordinatörlerinden istenmiştir. Tüm bu taramalar ve makale seçimleri iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak yapılmış ve seçimdeki istatistiksel uyum mükemmel düzeyde bulunmuştur. Ayrıca, taranan veri tabanları, kaç makalenin taranıp hangilerinin hangi nedenlerle dışlandığı ve analize alınan makalelerin sayısı PRISMA akış şeması olarak verilmiştir.

### 4) Analiz: Heterojenite, sabit etkili model veya rastgele etkiler modelinin seçimi

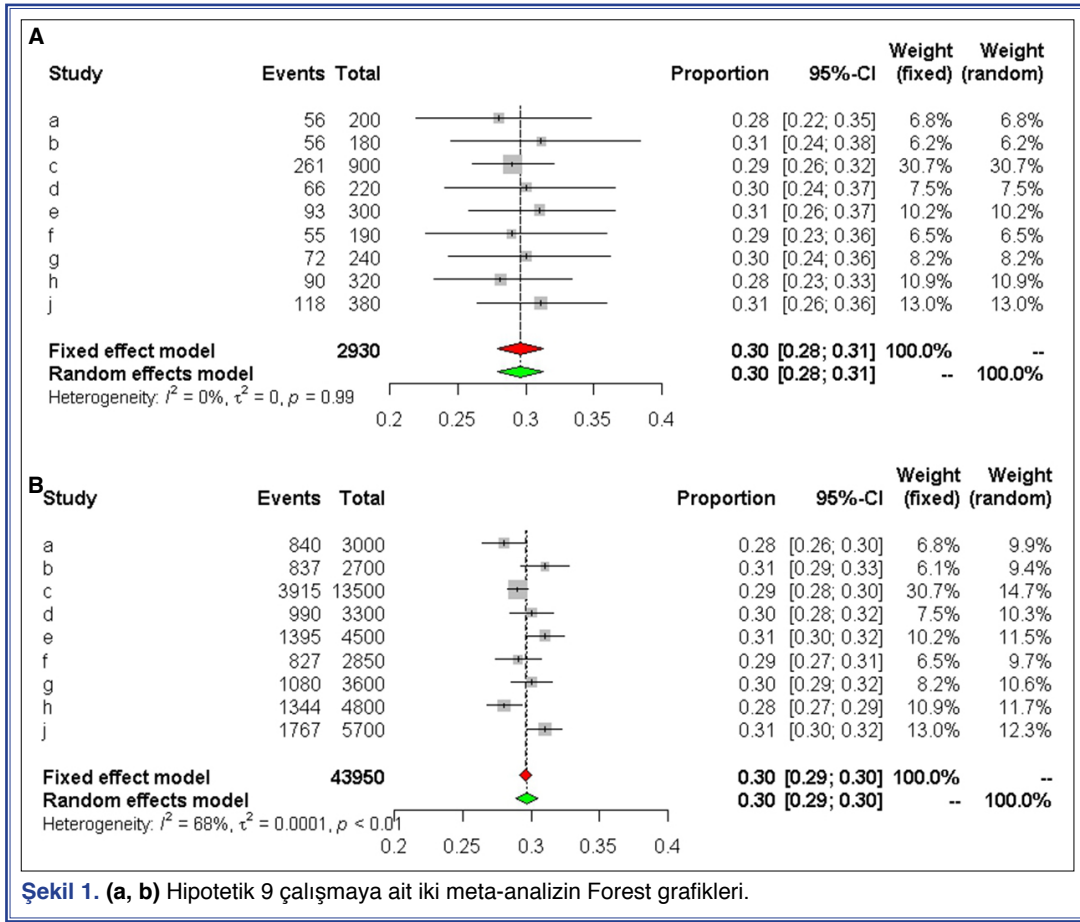
Meta-analizlerde farklı çalışmaların sonuçları birleştirilip ortalama değer (*pooled estimate*) hesaplanırken ya sabit etkili model (*fixed effect model*) veya rastgele etkiler modeli (*random effects model*) kullanılmaktadır. Bu iki model, çalışmaları farklı şekilde ağırlıklandırarak ortalama etki değerini tahmin eder. Bu iki modelin seçiminde önemli olan ve bu modellerin ne kadar farklı sonuç vereceğini belirleyen faktör ise ağırlıklandırmada kullanılan heterojenite ile ilgili bir değerdir (tau-kare). Bu kavramların anlaşılabilir-

liğini kolaylaştırmak için öncelikle değişkenlik (varyans) kavramını basit bir örnekle açıklamakta fayda vardır.

Hipotezik olarak, Türkiye’de hipertansiyon (HT) sıklığının ortaya konulmaya çalışıldığı ve bunun için de Türkiye’de yaşayan ‘tüm erişkinlerin’ kan basıncının ölçüldüğü ve HT öyküsünün alındığı varsayılın. Bu şekilde hesaplanan prevalans, erişkinlerin tümü değerlendirildiği için, bu popülasyonun gerçek HT prevalansını verecektir. Pratikte ise, erişkinlerin tümünü değerlendirmek mümkün olmadığından, örneklerden yola çıkarak popülasyondaki bu gerçek prevalans değeri tahmin edilmeye çalışılacak, elde edilen değer, kesin olmadığı için, nokta tahmini ve %95 güven aralığı ile ifade edilecektir. Ancak bu popülasyondan benzer yöntemlerle birkaç örneklem ‘aynı zaman aralığında’ seçilse bile bu örneklemelerin sonuçlarında bazı farklılıklar doğal olarak görülecektir. Örneğin bir çalışmanın (örneklem) sonucunda hipertansiyon prevalansı %30.8 bulunuyor iken başka bir çalışmada bu değer %31.4 olarak bulunabilecektir. Bu farklılıklar, her bir çalışmanın gerçek prevalans değerinden farklı derecede sapma gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu sapma miktarı o çalışmaya ait örneklem hatası olarak adlandırılır ve o çalışmanın şansa bağlı hatası olarak değerlendirilir. İyi seçilmiş yeterli büyüklükteki bir örneklemde bu hatanın çok küçük olması ve popülasyondaki gerçek prevalans değerine çok yakın bir prevalans değerinin elde edilmesi beklenir. Diğer taraftan aynı popülasyondan ağırlıklı olarak gençlerin, orta yaşlıların ve yaşlıların örneklediği farklı çalışmalar yapıldığı varsayılın. Bu durumda popülasyondaki gerçek prevalans değerinden sapmanın iki nedeni olacaktır. Bunlardan biri yukarıda olduğu gibi her çalışmada beklenen örneklem hatasına veya şansa bağlı sapma, diğeri ise çalışmaların farklı yaş gruplarında yapılması nedeniyle somut bir nedene bağlanabilen çalışmalar arası gerçek değişkenliktir. Heterojenite kavramı esas olarak bu ikinci durum olan çalışmalar arasındaki değişkenliğin büyüklüğü ve derecesi ile ilişkili bir kavramdır. Çalışmalar arasındaki tahminler ne kadar değişken ise heterojenite o kadar yüksektir. Böyle bir durumda heterojenitenin kaynağının araştırılması gereklidir. Yukarıdaki örnekte yaş farklılığı somut bir farklılık olarak göze çarpmaktaysa da ölçümlerdeki farklılık, çalışma grubundaki hasta özelliklerinin farklı olması gibi birçok nedene bağlı olabilir, ve bazen somut bir neden bulunamaz. Araştırmacı, olası nedenleri bulmaya ve çözmeye yönelik titiz bir çalışma içinde olmalıdır.

Heterojenitenin derecesi, görsel olarak Forest grafikleri ile ve bazı istatistiksel ölçülerle değerlendirilir. Forest grafiklerinde (Şekil 1–3) çalışmaların nokta tahminleri birbirinden ne kadar uzak, güven aralıklarındaki kesişme miktarı ne kadar az ise heterojenite o kadar yüksek demektir. Heterojeniteyi değerlendirmede sıklıkla kullanılan istatistiksel 3 ölçü ise; a) tau-kare, b) Cochran Q istatistiği ve buna ait p değeri ve c)  $I^2$  değeridir. Bu ölçülerden her biri kendine ait avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Tau-kare çalışmalar arasındaki değişkenliğin mutlak ölçüsüdür ve rastgele etkiler modelinde ağırlıklandırmanın derecesini belirleyen bir faktördür. Ancak rakamsal değerini yorumlamak güçtür. Cochran Q değeri ve bu değer istatistiksel açıdan anlamlılığını veren p değeri, analize alınan çalışma sayısından ve çalışmaların kendi içindeki dağılım genişliğinden (precision) etkilenebilir. Ayrıca Cochran Q’nun p değeri de p değerine ait klasik kısıtlılıkları barındırır. Şöyle ki; az sayıda ve güven aralığı geniş çalışmalardan oluşan meta-analizlerde p değerinin anlamlı bulunmaması heterojenitenin olmadığı yönünde geçerli bir kanıt oluşturmayabilir (heterojenite açısından yanlış negatif sonuç vermiş olabilir). Bu nedenle başka analizlerde çoğu kez p değeri için anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmekte iken, Cochran grubu Cochran Q istatistiğinin p değeri için sınır değerinin 0.10 olarak alınmasını önermektedir. Heterojeniteyi gösteren ve klinisyenler açısından yorumlaması daha kolay olan diğer bir ölçü ise  $I^2$  değeridir. Bu değer %0 ile %100 arasında değişmekte olup toplam değişkenliğin ne oranda çalışmalar arası değişkenliğe (heterojeniteye) bağlı olduğunu göstermektedir. %0 olması değişkenliğin örneklem hatasına veya şansa bağlı olduğunu düşündürürken %100’e yaklaşan değerler değişkenliğin büyük oranda çalışmalar arasındaki gerçek heterojeniteye bağlı olduğunu düşündürür. Keyfi bir değer olarak %50’nin üzeri orta derecede, %75’in üzeri ise ciddi heterojenite olarak yorumlanır.<sup>[9]</sup>  $I^2$ ’nin bu şekilde yorumlama kolaylığı olmasına rağmen görece bir ölçü olma ve mutlak heterojeniteyi göstermeme kısıtlılığı vardır.

Forest grafikleri hem meta-analiz sonuçlarını hem de heterojeniteyi değerlendirmede çok değerlidir. Şekil 1a’da a’dan j’ye kadar dokuz çalışmanın meta-analizine ait forest grafiği verilmiştir. Görüldüğü gibi her çalışma farklı bir nokta tahmini ve %95 GA değerini vermektedir. Nokta tahminini gösteren karelerin boyutu örneklem büyüklüğü (esas olarak varyansın tersi) ile orantılı olarak çizilmektedir. Nitekim “c” çalışmasının



örneklem büyüklüğü daha fazla olduğu için bu çalışmaya ait kare değerlerine kıyasla daha büyük ve aynı nedenlerle GA daha dardır. Grafiğin en sağındaki iki sütunda sabit etkili model ve rastgele etkiler modeli için ağırlıklandırmalar verilmiştir. Bu örnekte her iki model de çalışmaları benzer derecede ağırlıklandırmış ve örneklem büyüklüğü fazla olan “c” çalışmasına daha fazla ağırlık verilmiştir. Bu değerler kullanılarak elde edilen ağırlıklandırılmış ortalama tahminler (*pooled estimate*) grafiğin altındaki elmas şekliyle gösterilmiş ve sabit etkili model ve rastgele etkili modeller için ayrı olarak verilmiştir. Elmas şeklinin yorumu, modelin sabit veya rastgele etkiler modeli olup olmasına göre bazı farklılıklar göstermektedir. Ancak bu yazının kapsamı ve okuyucu kitlesi dikkate alınarak, teknik ifadelerden uzak kaba bir açıklamayla, elmasın tepe noktasının ortalamaya, genişliğinin ise dağılım aralığına (çoğu kez %95) karşılık geldiği söylenebilir. Elmasın tepe noktası ve genişliğine karşılık gelen rakamsal değerler elmasın sağdaki sütunlarda verilmiştir, ki bu rakamlar araştırıcının merak ettiği ana sonuçlardır. Ağırlıklandırmalar aynı olduğu için her iki

modelin tahminleri de aynı bulunmuştur. Şeklin altında heterojenite için verilen  $I^2$  değerinin %0, tau-kare değerinin sıfır ve Cochran Q istatistiğine ait p değerinin 0.99 olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmalar arasındaki heterojenitenin anlamlı olmadığı şeklinde yorumlanmalıdır. Nitekim grafikte verilen çalışmaların nokta tahminleri ve güven aralıklarının büyük ölçüde kesişmesi de görsel olarak bu bulguyu desteklemektedir.

Şekil 1a, b'deki verilerin prevalans değerlerinin sabit tutulup örneklem büyüklüğünün orantısal olarak artırılmasıyla elde edilmiştir. Nitekim, prevalans değerleri aynı olduğu için, Şekil 1a ve b'deki nokta tahminlerinin tamamen aynı olduğu görülmektedir. En önemli farklılıklardan biri örneklem büyüklüğünün artmasına bağlı olarak her bir çalışma için verilen güven aralığının Şekil 1b'de daha dar olmasıdır. Buna bağlı olarak da bu çalışmaların güven aralıklarının kesişme oranları azalmakta, ve birbirinden farklılık gösteren çalışmalar görünümü elde edilmektedir. Nitekim şeklin altındaki heterojenite değerlerine bakıldığında

$I^2$  değerinin %68, tau-karenin 0.0001 ve p değerinin <0.01 olduğu görülmektedir.  $I^2$  değeri çalışmalar arasındaki gerçek değişkenliğin, toplam (şansa bağlı + çalışmalar arası gerçek) değişkenlik içindeki oranını gösteren bir ölçüdür. Burada Şekil 1a'ya kıyasla  $I^2$ 'nin yükselmesi, örneklem büyüklüğünün artmasına bağlı çalışma için değişkenliğin azalması ve buna bağlı olarak da göreceli olarak çalışmalar arasındaki değişkenliğin daha ön plana geçmesine (güven aralığındaki kesişme miktarının daha az olmasına) bağlıdır. Aynı durum Cochran Q istatistiğinin p değerinin anlamlı hale gelmesinden de sorumludur. Diğer taraftan, yorumlaması zor olmakla birlikte, çalışmalar arasındaki gerçek heterojenite değeri olan tau-karenin 0.0001 gibi çok küçük bir değerde olduğu görülmektedir.

Şekil 1a'dakine benzer biçimde güven aralıklarının kesiştiği grafiklerde, eğer meta-analize alınan çalışma sayısı az ve çalışmaların %95 GA değerleri çok geniş ise heterojenite açısından yanlış negatif bir sonuç elde edilebileceği dikkate alınmalıdır. Nokta tahminlerinin geniş bir aralıkta dağılım gösterip göstermediğine bakılması bu açıdan bir ip ucu olabilir. Diğer taraftan daha seyrek olarak da, örneklem büyüklüğü fazla (daha dar aralıkta tahmin yapan) çok sayıda çalışma analize alındığında,  $I^2$  ve p değerlerini heterojenite açısından anlamlı bulma olasılığı artar. Nokta tahminlerinin çok yakın olması durumunda bu heterojenitenin örneklem büyüklüğü artışına bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünülse de, çoğu kez bu bulgu gerçek heterojenitenin varlığı şeklinde yorumlanmalıdır. Derginin bu sayısındaki meta-analizlerde az sayıda ama çok büyük örneklemli çalışmalar analize alınmıştır. Daha dar aralıkta yapılan tahminler, Şekil 1b'dekine benzer şekilde heterojenitenin daha büyük olmasıyla sonuçlanmış olabilir. Ancak, bu bulguyu değerlendirirken, öncelikle çalışmalarını olası heterojenite nedenleri olan hasta grubunun özellikleri, metodolojik faktörler, çalışmanın yapıldığı zaman gibi kriterlere göre değerlendirmek gerekir. Ek olarak nokta tahminlerinin ne kadar farklı olduğuna da bakılmalıdır. Analizlerin bazılarında nokta tahminlerinin çok yakın olması ve farklılığın klinik açıdan önemli derecede olmaması, heterojenitenin yukarıda açıklandığı şekilde kısmen istatistiksel nedenli bir heterojenite olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yine de, farklı zamanlarda yapılan çalışmalar olması ve muhtemelen diğer bazı metodolojik faktörlere bağlı gerçek bir heterojenite varlığı yönünde değerlendirmek daha doğru olabilir.

Şekil 1a ve b'nin sağında verilen ağırlıklandırma karşılaştırıldığında sabit etkili modelin ağırlıklandırmasının aynı olduğu, rastgele etkiler modelinde ise ağırlıklandırmanın değiştiği görülecektir. Bu farklılık heterojenitenin belirgin olmasına bağlı olarak rastgele etkiler modelindeki ağırlıklandırmanın değişmesiyle açıklanır. Örneğin sabit etkili modelde Şekil 1b'deki "c" çalışmasına Şekil 1a'daki ile aynı ağırlık verilmiş olmasına rağmen rastgele etkiler modelinde verilen ağırlık Şekil 1b'de azalmaktadır. Genel olarak, Şekil 1b'de rastgele etkiler modelinde çalışmalara verilen ağırlıklandırmanın, sabit etkili modele kıyasla, birbirine daha yakın olduğu görülmektedir. Bu da rastgele etkiler modelinde küçük çalışmaların göreceli olarak daha fazla, büyük çalışmaların ise göreceli olarak daha az ağırlıklandırıldığı anlamına gelmektedir.

Sabit ve rastgele etkiler modelinde ağırlıklandırmanın değişmesinin sonucu olarak meta-analize ait nokta tahmini ve güven aralığında değişimler beklenir. Bu örnekte Şekil 1b'deki nokta tahmini değişmemiş olmakla birlikte güven aralıklarının farklı olduğu görülmektedir. Rastgele etkiler modeli, konservatif bir yaklaşımla güven aralığının daha geniş olmasıyla sonuçlanır. Güven aralığının genişlemesi nedeniyle iki tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda istatistiksel anlamlı bir sonuç elde etme olasılığı sabit etkili modele göre daha düşüktür. Bu durum, istatistiksel tip 1 hata (yanlış pozitif sonuç) için bir önlem olarak düşünülebilir. Rastgele etkiler modelinde en alttaki elmas şeklinin kenarlarına, tahmin aralığı (*prediction interval*) olarak ifade edilen ve bu elmasın tekrarlanan denemelerde hangi aralıkta olabileceğini gösteren bir ifade de eklenilmektedir (tahmin aralığı bu örneklerde verilmemiştir).

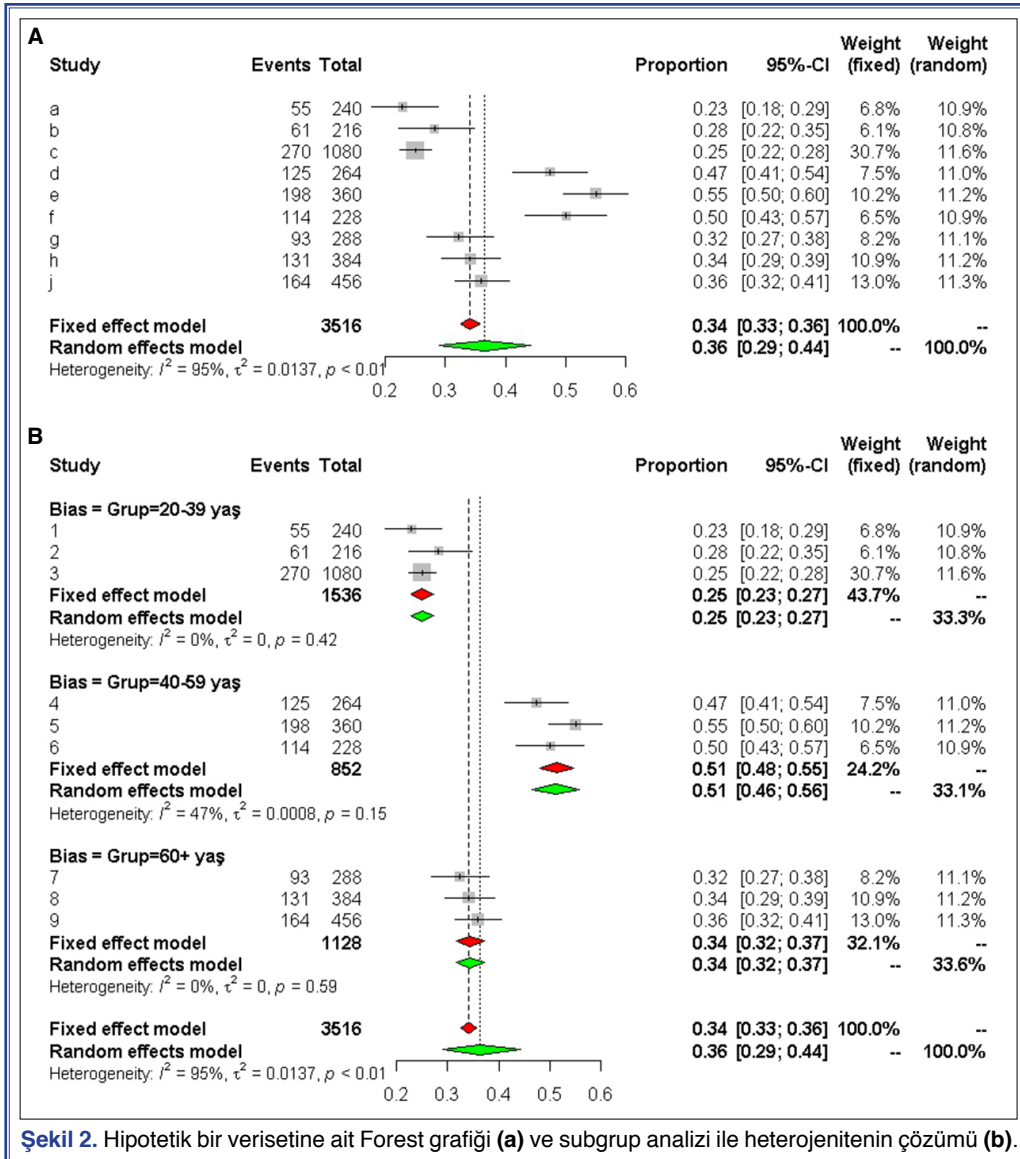
Meta-analizlerde sabit etkili modelin mi rastgele etkiler modelinin mi seçileceği halen tartışılmalı olan önemli bir konudur.<sup>[10-13]</sup> Bazı meta-analizlerde heterojenitenin tek başına bir kriter olarak alındığı; heterojenitenin anlamlı olması durumunda rastgele etkiler modelinin, anlamlı olmaması durumunda ise sabit etkili modelin tercih edildiği görülmektedir. Ancak genel kanı, model seçiminde heterojenitenin 'tek başına' bir kriter olarak alınmaması gerektiği yönündedir.<sup>[10-13]</sup> Özellikle de az sayıda çalışmayı içeren meta-analizlerde heterojenitenin yanlış negatif bulunabileceği de unutulmamalıdır. Meta-analize alınacak çalışmaların tek (sabit) bir etki etrafında rastgele dağılım gösterme beklentisinin olup olmadığı, çalışmaların tasarımının,

hasta özelliklerinin ne kadar benzer olduğu ve meta-analiz sonucunda genelleme yapıp yapılmayacağı gibi konular dikkate alınarak en baştan (*a priori*) bu iki yöntemden birinin uygulanması planlanmalı, ayrıca heterojenite ve meta-analize alınacak küçük çalışmaların olası etkisi de dikkate alınarak hangi yöntemin seçileceğine karar verilmelidir.<sup>[10-13]</sup> Derginin bu sayısındaki makalelerin tümünde de çalışma başlamadan (heterojenite verisi hesaplanmamışken) rastgele etkiler modelinin tercih edilmesi planlanmıştır. Bunun nedeni analize alınacak çalışmaların farklı zamanlarda yapılması ve bazı çalışmaların ana hedefinin farklı olması gibi nedenlere heterojenite beklentisidir.

Anlamalı bir heterojenite varsa öncelikle, yukarıda belirtildiği gibi, metodolojik faktörler, kullanılan ilaç-

lar ve dozları, hasta özellikleri, zaman vb. gibi faktörleri değerlendirmek ve hatalı bir sonuca varmamak için buna yönelik çözümler yapmak gereklidir. Bunlar arasında rastgele etkiler modelini kullanmak, heterojeniteyi açıklayacak alt gruplar varsa bu alt gruplar için subgrup analizleri yapmak, meta-regresyon analizi veya Bayesian analiz yapmak, gerekirse meta-analiz yapılmaksızın sadece sistematik derleme verilerini sunmak sayılabilir.

Şekil 2a'da verilen hipotetik bir veri setine ait Forest grafiğinde çalışmalara ait nokta tahminlerinin ve güven aralıklarının büyük ölçüde kesişmediği, dolayısıyla görsel olarak belirgin bir heterojenitenin bulunduğu söylenebilir. Nitekim grafiğin altında verilen heterojenite istatistikleri de bu düşüncüyü destekle-



mektedir. Bu Forest grafiği bazı çalışmaların gruplar halinde birbirine daha yakın değerler verdiğini göstermektedir. Bu da bazı çalışmaların hasta özelliklerinin veya metodolojilerinin birbirine benzer olabileceğini düşündürmektedir. Örnek olarak, bu çalışmaların metodolojilerindeki farklılığının, çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarının farklı olmasına bağlı olduğu varsayılabilir. Bu durumda yaş kategorilerine göre subgroup analizi yapıldığında her bir grup içinde heterojenitenin önemli ölçüde azaldığı veya kaybolduğu görülecektir (Şekil 2b). Bu da subgroup analizi ile “elmalarla portakalları aynı havuzda toplama” şeklindeki bir yaklaşımın engellendiğini ve daha güvenilir bir tahmin yapıldığını göstermektedir.

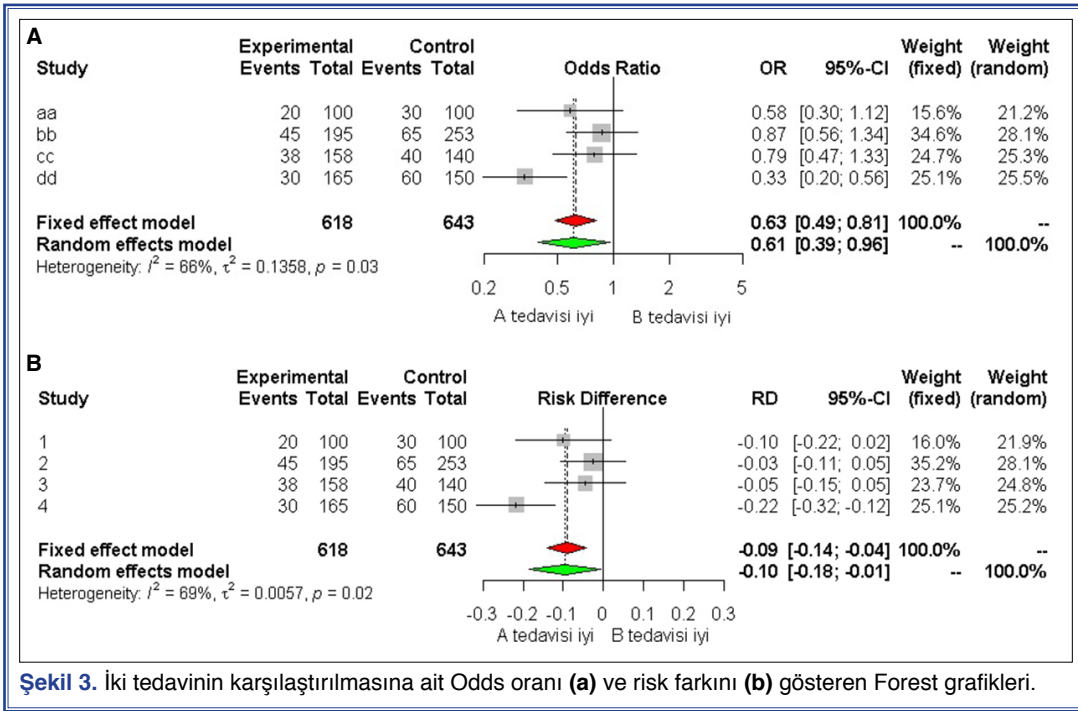
Şekil 2a’da hipotetik bir veriye ait grafik sunulduğundan, birbirine yakın değer veren çalışmalar alt alta sıralanmıştır. Bu çalışmalar karışık sırada verilmiş olsaydı gruplanmaları görsel olarak belirlemek mümkün olmayabilirdi. Bu nedenle anlamlı bir heterojenite varlığında mutlaka çalışmaların yukarıda anlatılan özellikler açısından farklı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bunu kolaylaştıran en önemli yaklaşım da çalışmaların özetlendiği bir tablonun makalede olmasıdır.

Derginin bu sayısındaki meta-analizlerde yukarıda anlatıldığı üzere olası farklılıklar dikkate alınarak rastgele etkiler modelinin kullanılması planlanmıştır. Bu yaklaşım tek gerçek bir değer olmadığı varsayımını esas alan bir yaklaşımdır ve heterojenite beklentisi veya sonucu olduğunda tercih edilmelidir. Ek olarak, çalışmalar amaca uygun olarak oluşturulmuş bir yanlılık skoru ile değerlendirilmiş ve analizler yüksek ve düşük yanlılık skoru olanlar için ayrı olarak yapılmıştır. Bu şekilde bir subgroup analizi ile farklı özellikteki çalışmaların ortak havuzda değerlendirilmesinin önüne geçilmiştir. Ek olarak, heterojenite yüksekliğini açıklamak ve ayrıca halk sağlığı açısından önemli bir soru olan “risk faktörlerinin sıklığı veya sayısal değerleri zamanla değişiyor mu?” sorusuna cevap vermek üzere yanlılık riski düşük olan grupta meta-regresyon analizi yapılmıştır. Analize alınan çalışma sayısının az olması meta-regresyon analizlerinin en önemli dezavantajıdır. Nitekim bu nedenle birden fazla faktörün etkileşimi birlikte değerlendirilememiştir. Cinsiyete göre zamansal değişimin farklı olup olmadığını değerlendirmede en ideal yöntem etkileşimli modellerin kullanılması olmasına rağmen, çalışma sayısının az olması nedeniyle bu tür bir model oluşturulmamıştır. Bunun yerine, ide-

al bir yöntem olmasa da, cinsiyete göre değişimlerin beta değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır. Bu yaklaşım hem ideal bir yöntem olmaması hem de az sayıda çalışmaya bağlı tip 2 hata (yanlış negatif sonuç) olasılığı nedeniyle dikkatli değerlendirilmeli, gözlemsel bir veri veya hipotez oluşturma potansiyeli olan bir veri olarak ele alınmalıdır. Bu analizlerde, çalışmalar arasındaki prevalans farklılığının (heterojenitenin) yaş farklılıklarından kaynaklanıp kaynaklanmadığı da meta-regresyon ile değerlendirilmiş ve bazı başlıklarda yaşın anlamlı bir değişken olduğu görülmüştür. Bu bulgu klasik regresyon analizinden biraz farklı yorumlanmalıdır. Şöyle ki; klasik regresyon analizinde örneğin yaş ile LDL düzeyi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki varsa (regresyon katsayısı olan beta değeri pozitifse) yaş arttıkça LDL’nin arttığı şeklinde bir yorum yapılır. Ancak meta-regresyon analizlerinde, bu sayıdaki analizlerde olduğu gibi bireysel veriler (individual data) kullanılmadan çalışmalara ait “yaş ortalamaları” kullanılmışsa, beta değerine bakarak yaşla birlikte LDL’nin ne şekilde değiştiği söylenemez. Aksi halde birikim yanlılığı (*aggregation bias*) şeklinde hatalı bir değerlendirme yapılmış olur. Bunun nedeni, analize alınan her bir çalışmaya ait yaş ortalamasının tek başına o çalışmadaki bireylerde yaş-LDL ilişkisini gösterememesidir. İlişkinin yönünü göstermese de, bu şekildeki meta-regresyon analizlerinde yaş (veya ortalaması kullanılan başka bir sayısal değişken) anlamlı bulunmuşsa, yaşın da çalışmalar arasındaki prevalans farklılıklarını (heterojeniteyi) açıklayan bir faktör olduğu yorumu yapılabilir. Bu analizlerde verilen  $R^2$  değeri, yaşın ve analize alınan diğer faktörlerin bu prevalans farklılığını ne oranda açıkladığı ile ilgili bir ölçüdür.

Bu sayıdaki bazı risk faktörlerinin meta-analizlerinde prevalansın zamanla anlamlı derecede değiştiği görülmüştür. Zamansal değişimin anlamlı bulunduğu makalelerde klasik bir meta-analizle hesaplanan ‘ortalama’ tahmin (*pooled estimate*) değeri gerçek ve güncel prevalansı gösterme açısından güvenilirliğini kaybeder (zamanla prevalans değiştiği için). Bu durumda konu ile ilgili yapılmış ve yanlılık riski düşük olan en güncel çalışmanın verilerini kullanmak uygun bir tercih olabilir. Ayrıca, zamansal değişimin güvenilir bir bulgu olduğuna kanaat getirilirse, zamansal değişimi gösteren fonksiyon kullanılarak günümüze ait prevalans değeri tahmin edilebilir. Nitekim hipertansiyona ait meta-analizde bu yaklaşımların ikisi de kullanılmıştır.<sup>[1]</sup>





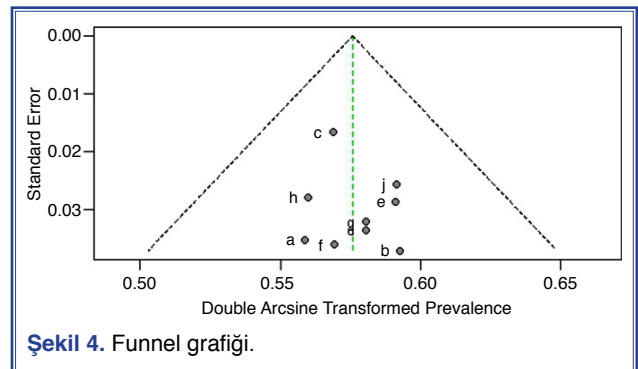
Bu sayıdaki analizlerde daha çok prevalans çalışmalarının verileri değerlendirilmiştir. Ancak kardiyoloji literatüründeki meta-analizlerin önemli bir kısmı iki tedavi veya yöntemin risklerinin karşılaştırıldığı analizler şeklindedir. Bu şekilde risk oranlarının karşılaştırıldığı hipotetik bir meta-analize ait forest grafiği Şekil 3a'da verilmiştir. "Risk oranına" ait elde edilen tahminin %95 güven aralığının düşey olarak çizilmiş olan 1 çizgisine dokunmaması, elde edilen etkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu gösterir. Bu durumda riskin hangi tedavinin lehine azaldığını veya arttığını göstermek amacıyla 1 çizgisinin sağına ve soluna hangi tedavinin daha iyi olduğu yazılır. Bazen de risk oranı yerine "risk farkı" değerlendirilir (Şekil 3b). Bu durumda düşey olarak çizilen çizgi sıfır noktasından geçer ve güven aralığının sıfır çizgisine dokunmaması, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu gösterir.

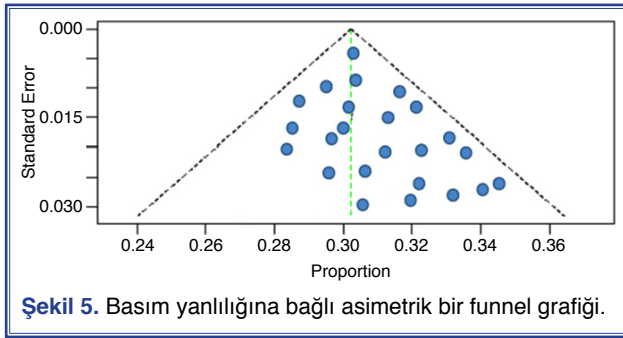
Meta-analizlerde kullanılan diğer bir grafik türü de funnel grafikleridir (Şekil 4). Bu grafiklerde genellikle "x" ekseninde araştırılan etki (prevalans, Odds ratio, relatif risk gibi), "y" ekseninde ise bu etkinin standart hatası ters skalada (tepede sıfır, aşağı doğru artan değerler) çizdirilir. Bu eksenler içinde analize alınan çalışmaların saçılım grafikleri çizdirilir. Çalışmaların, bu grafikte tabanı aşağıda olan bir üçgen içinde simetrik dağılıp dağılmadığına bakılır. Beklenen bulgu, küçük çalışmaların daha büyük standart hatasının olması ne-

deniyle tabanda dağılması, büyük çalışmaların gerçek değeri yakalama olasılığı yüksek ve standart hatasının az olması nedeniyle ortaya yakın bir yerde ve tepeye doğru olmasıdır (Şekil 4). Bu değerlendirme görsel olarak yapılabilir de istatistiksel açıdan da test edilmesi istenir. Ancak çalışma sayısının 10'dan az olması durumunda istatistiksel değerlendirmenin yapılmaması önerilmektedir.<sup>[14]</sup>

Şekil 1a'daki analizin funnel grafiği Şekil 4'te gösterilmiştir. Çalışmaların üçgen içinde yer aldığı ve örneklem büyüklüğü en fazla olan "c" çalışmasının ortaya yakın ve daha tepede konumlandığı görülmektedir.

Şekil 5'te funnel grafiğindeki üçgenin sol alt köşesinin nispeten boş olduğu görülmektedir. Bu durum, prevalansı düşük olan çalışmaların burada yeterince temsil edilmediğini gösterir (basım yanlılığı: *publi-*





Şekil 5. Basım yanlılığına bağlı asimetric bir funnel grafiği.

cation bias). Prevalansı düşük olan çalışmaların meta-analizde yeterince temsil edilmemiş olması, meta-analiz ile hesaplanan etkinin yanlı olarak yüksek bulunmasına yol açacaktır. Özellikle bir tedavi yaklaşımının faydasının değerlendirildiği çalışmalarda elde edilen faydanın küçük ve istatistiksel olarak anlamlı olmaması durumunda bu çalışmaların basılma olasılığı düşük olmakta, bunun aksine pozitif sonuçları olan çalışmaların basım olasılığı daha fazla olmaktadır. Bu grafik bu özelliği değerlendirme açısından faydalı bir grafikdir. Funnel grafikleri daha çok basım yanlılığı ile özdeşleştirilmiş olmasına rağmen heterojenite yapacak diğer faktörler de bu grafikte asimetriye neden olabilmektedir.

Derginin bu sayısındaki makalelerde de funnel grafiği çizdirilmiştir. Ancak çalışma sayısının az olması nedeniyle asimetriyi değerlendirmek güçtür. Ayrıca prevalans çalışmalarının meta-analizinde funnel grafiklerinin değeri tartışmalıdır.<sup>[15]</sup> Bu nedenlerle bu makalelerde asimetric olarak yorumlanan funnel grafiklerine temkinli yaklaşılmalı, diğer bulguları yorumlamada destekleyici bir bilgi olarak ele alınmalıdır.

### 5) Duyarlılık analizi

Meta-analiz sonucunda elde edilen bulguların ne kadar sağlam (*robust*) olduğunu değerlendirmek amacıyla duyarlılık analizinin yapılması önerilmektedir. Bu analizde her defasında bir çalışma dışlanarak meta-analiz tekrarlanır ve sonuçların ne kadar değiştiği değerlendirilir. Bir çalışma çıkarıldığında ana etkinin tahmininde belirgin bir değişiklik oluyorsa, bu çalışmanın çeşitli nedenlerle yanlı sonuca yol açabileceği düşünülebilir. Bu nedenler arasında hatalı veri girişi veya yanlılık ve heterojeniteye yol açan faktörlerin tümü sayılabilir. Tüm bu faktörler araştırmacılar tarafından değerlendirilmelidir.

Bu sayıdaki makalelerde yukarıda anlatıldığı şekilde her defasında bir çalışma dışlanarak meta-analiz

tekrarlanmış ve bazı çalışmaların uç değer etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgu araştırmacı için, farklılığa yol açan olası bir faktörün olup olmadığını tekrar değerlendirme açısından bir alarm olarak düşünülebilir.

Heterojenite veya duyarlılık analizinde bir çalışmanın diğerlerine kıyasla farklı bir değer verdiğinin görülmesi, her zaman o çalışmanın metodolojik açıdan problemlili olduğu anlamına gelmez. Çalışmaya ait farklı sonuç bazen gerçek ve güvenilir bir değer de olabilir. Örneğin bu sayıdaki HT meta-analizinde HT sıklığının yıllar içinde anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. İlk yapılan çalışmanın prevalans değeri son yıllardaki çalışmalara göre daha fazla olduğundan, duyarlılık analizinde bu çalışmanın çıkarılmasıyla ana etkide (*pooled estimate*) bir değişiklik mutlaka olacaktır. Bu durum ilk yapılan çalışmanın problemlili olmasından çok zamansal farklılığa bağlı gerçek (daha yüksek) bir değer vermesinden kaynaklanmaktadır. Başka olası metodolojik bir açıklama olmadığında en makul açıklama bu olmaktadır.

### 6) Prevalans çalışmalarının meta-analizine özgü yaklaşımlar

Prevalans değeri bir oranı ifade etmektedir ve varyansı, oranın kendisinden de etkilenmektedir. Bu durum, özellikle de prevalansın çok düşük veya yüksek olduğu durumlarda modelde destabilizasyona yol açmaktadır. Varyans stabilizasyonu için farklı yöntemler olmakla birlikte “*double arcsine* (Freeman-Tukey)” transformasyonu en çok önerilen yöntemdir.<sup>[16]</sup>

Bu sayıdaki makalelerde prevalans çalışmalarına *double arcsine* transformasyon uygulanarak analiz yapılmıştır. Bu şekilde transforme edilen değerlerin klinisyenler tarafından yorumlanması neredeyse mümkün olmadığından, analiz sonrasında veriler tekrar eski birime (prevalans değerine) dönüştürülmüştür.

Prevalans değerleri (oranlar) meta-regresyon yapılması için gereken koşulları ihlal etmektedir. Bu nedenle meta-regresyon analizlerinde de verilere *double-arcsine* transformasyon uygulanarak analiz yapılmıştır. Ancak yorumlama kolaylığı için grafikler prevalans değerleri üzerinden oluşturulmuştur.

Bu sayıdaki makalelerin çoğunda hem prevalans değerlerinde hem de sayısal değerlerde yaşa göre standardize edilmemiş ham veriler kullanılmıştır. Popülasyonun yaş dağılımının yıllar içinde değişim gösterdiği

dikkate alındığında, hastalığın gerçek sıklığında değişiklik olmasa bile, sadece yaş dağılımının değişmesine bağlı olarak prevalans değerleri farklı bulunabilir. Özellikle yaşla beraber sıklığı artan hastalıklarda yaşlı popülasyonun artmasına bağlı prevalans artmış bulunabilir. Yaştan bağımsız zamansal bir değişim olup olmadığını göstermek için yaşa göre standardize prevalans değerlerinin hesaplanması ve karşılaştırılması gereklidir. Yaş kategorilerine göre değerlerin her çalışmadan elde edilememesi nedeniyle, bu yaklaşım bu sayıdaki makalelerin ancak birkaçında uygulanabilmiştir. Kaba prevalans, zamansal değişimi göstermede uygun olmamasına rağmen, toplumdaki halk sağlığı açısından yükü göstermede değerlidir ve bu özelliği HT makalesindeki bulgular dikkate alınarak rakamsal olarak ifade edilmiştir.<sup>[1]</sup>

### 7) Makalenin hazırlanması ve sunumunda standartlar

Bir meta-analiz makalesinde başlıktan grafiklere kadar neler olması gerektiği konusunda standartlar geliştirilmiştir. RKÇ'ler için bu amaçla sıklıkla PRISMA kriterleri kullanılmaktadır.<sup>[8]</sup> MOOSE kriterleri gözlemsel çalışmaların raporlanmasında önerilen bir listedir.<sup>[17]</sup> Bu sayıdaki makaleler hem PRISMA hem de MOOSE kriterleri dikkate alınarak hazırlanmıştır. Analize alınan çalışmaların yanlılık değerlerini gösteren şekillerin verilmesi çalışma ile ilgili yorumu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yanlılık, heterojenite, kanıtın dolaylı olup olmadığı ve sınırlılıklar değerlendirilerek meta-analizin verdiği kanıtın gücü skorlanabilmektedir.<sup>[18]</sup>

### Kardiyovasküler risk faktörlerinin meta analizi: Çıkarımlar ve gelecek için beklentiler

Meta-analizler, belli kurallara uyularak çok titiz bir çalışma ile yapılması gereken analizlerdir. Yanlılık riski düşük olan yüksek kaliteli çalışmaların verilerinin birleştirilmesi ile klinik pratiğimizi yönlendirecek daha kesin bir sonuç elde etmek mümkündür. Bu sayıdaki meta-analizlerde Türkiye'deki kardiyovasküler risk faktörlerinin son 15 yıldaki durumunu ortaya koymanın dışında ek çıkarımlarımız da oldu. Epidemiyolojik bir çalışma yapmanın ekonomik ve lojistik zorlukları da göz önünde bulundurularak, gelecekte yapılacak çalışmalarda dikkate alınmasının iyi olacağı düşünülen çıkarımlar şu şekilde ifade edilebilir: 1) Son zamanlarda daha sık uygulandığı şekliyle, epidemiyolojik çalışmaların metodolojilerinin ayrıntılı olarak bir makalede veya online sunulması, 2) Tanısal değerlendirme kriterleri ve standartlar zaman içinde doğal olarak değişebilmektedir. Kullanılan standartların çok net tanımlanması çalışmalar arasındaki olası farklı sonuçları değerlendirme açısından yol gösterici olacaktır, 3) Herhangi bir risk faktörü, örneğin hiperlipidemi ile ilgili bir çalışmada, bu risk faktörü dışındaki risk faktörlerinin değerlendirmesinin de primer hedefmiş gibi olabildiğince o günün koşullarındaki standartlara uygun yapılması, 4) Ana hedef dışındaki risk faktörlerine ait verilerin paylaşılması veya basılması: Her sonucun bir makalede basılması mümkün olmayabileceğinden ilgili çalışmaya ait bir web sitesi oluşturularak veya, bir dernek çatısı altında yapılan bir çalışma ise, derneğin web sayfasından link verilerek bulguların, yeni elde edilen sonuçların veya ilgili sunumların paylaşılmasının hem klinik hem de ekonomik değeri büyük olacaktır, 5) Bir risk faktörünün zamansal değişiminin bilinmesi o risk faktörüne karşı alınacak önlemlerin şeklini, derecesini ve hızını belirlemede önemlidir. Yaş dağılımının zaman içindeki değişimi dikkate alındığında, bir risk faktörünün zamansal değişimini doğru bir şekilde değerlendirebilmek için yaşa göre standardize edilmiş değerlerin elde edilmesi gereklidir. Bu derecede önemli bir bilginin kolaylıkla elde edilebilmesi için yaş kategorilerine göre sayısal verilerin makalelerde veya yukarıda açıklandığı şekilde web sitelerinde verilmesi uygun olacaktır. Tüm bu çıkarımlar, ülkemizde kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili daha güvenilir ve daha kapsamlı bilgiler elde edilmesini sağlamada ve risk faktörleriyle mücadele planlarının belirlenmesinde çok önemli olacaktır.

**Fon/finans kaynakları:** Yoktur.  
**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.  
**İlgi çakışması (conflict of interest):** Yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Kılıçkap M, Barçın C, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıkçıoğlu M, et al. Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:525-45.
2. Özer N, Kılıçkap M, Tokgözoğlu L, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, et al. Data on smoking in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:602-12. [CrossRef]

3. Yılmaz MB, Kılıçkap M, Abacı A, Barçın C, Bayram F, Karaaslan D, et al. Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:546-55.
4. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıçioğlu M, Özer N, et al. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:577-90.
5. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıçioğlu M, et al. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:591-601. [CrossRef]
6. Kayıçioğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, et al. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:556-74.
7. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928. [CrossRef]
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 2009;151:264-9. [CrossRef]
9. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327:557-60.
10. Rice K, Higgins JPT, Lumley T. A re-evaluation of fixed effect(s) meta-analysis. J R Statist Soc A 2018;181:205-27.
11. Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. Br J Math Stat Psychol 2009;62:97-128. [CrossRef]
12. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. Stat Med 1998;17:841-56. [CrossRef]
13. Hedges LV, Vevea JL. Fixed- and random-effects models in meta-analysis. Psychol Methods 1998;3:486-504. [CrossRef]
14. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. J Clin Epidemiol 2000;53:1119-29. [CrossRef]
15. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. J Clin Epidemiol 2014;67:897-903. [CrossRef]
16. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. J Epidemiol Community Health 2013;67:974-8. [CrossRef]
17. 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;283:2008-12. [CrossRef]
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6. [CrossRef]

**Anahtar sözcükler:** Meta-analiz; prevalans; yorumlama.

**Key words:** Meta-analysis; prevalence; interpretation.