

# Kako napisati znanstveni članak - Strategije i savjeti - Metaanaliza

## How to Write a Scientific Article - Strategies and Tips – Meta analysis

Vičić Hudorović Višnja

Editor-in-Chief

Nursing school Vrapče, 10000 Zagreb, Bolnička 32, Croatia, Editor in Chief Sestrinski glasnik/Nursing Journal

Received February 27<sup>th</sup> 2020;

Accepted February 26<sup>th</sup> 2020;

**Ključne riječi:** prijava članka • znanstveno pisanje • strategije i savjeti

**Kratki naslov:** Pisanje članka kategorije metaanaliza

**Keywords:** article submission • scientific writing • strategies and tips

**Running head:** Writing article category meta analysis

**Autor za korespondenciju/ Corresponding author:** Višnja Vičić-Hudorović, mag. med. techn; stru. spec. eoc., Nursing school Vrapče, Principal, Editor in Chief of Nursing Journal, Official Journal of Croatian Nurses Association, 10000 Zagreb, Bolnička 32, Croatia • E-mail: visnja.vicic-hudorovic@skole.hr • GSM: +385 91 46 40 774

### Osnovni pojmovnik metaanalize

Prema definiciji [1], metaanaliza je proces integracije rezultata publiciranih znanstveno- stručnih studija kako bi se došlo do sinkronizma dokaza-teza.

Metaanaliza je u osnovi kategorija članka koja se može svrstati pod sustavni pregled. Međutim, uz opisivanje sažetaka i/ili svrhe i ciljeva publiciranih studija, sažetak koji se opisuje u sustavnom pregledu, u metaanalizi znanstvenici također numerički objedinjavaju rezultate dotad publiciranih studija i opisuju procjene ciljeva, metoda, postupaka i sl. koji imaju znanstvenu važnost i postavljeni su s ciljem metanalize.

U ovome tekstu opisani su ključni stupnjevi/koraci koje je potrebno provesti pri pisanju i publiciranju ove kategorije.

Odabrana vrsta članka može poslužiti kao osnova za početak planiranja i pisanja kategorije članka metaanaliza.

Opisuju se postupci i/ili metode radi provođenja metaanalize, metode probira već objavljenih studija kako i gdje [svrha znanstvenog dokaza] s više od jedne varijable intervencije ili izloženosti.

### Devet stupnjeva za provođenja metaanalize

Za metaanalizu preporučljivo je uporabiti devet stupnjeva ili koraka:

- [1] Definiranje pitanja svrhe ili cilja teksta (pitanje utemeljeno na objavljenim rezultatima i teorijama);
- [2] Pretraživanje (Pubmed/Medline, Google znalac, drugi izvori);

[3] Čitanje sažetaka pojedinačnih studija;

[4] Sažimanje značajnih podataka iz odabranog skupa članaka;

[5] Utvrđivanje stupnja značajnosti podataka opisanih u odabranim člancima na temelju osobne prosudbe, iskustva i uporabom GRADE kriterija [engl. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation];

[6] Utvrđivanje koliko su odabrani članci heterogeni [verificirati različitosti];

[7] Procjena stupnja značajnosti odabranih članaka/ sažetaka te Odds ratio statistička analiza sažetka i veličine u obliku koeficijenta koeficijenta i koristeći i xed i slučajne učinke uporabom zavisnih i nezavisnih varijabli, te učinite tzv. Forest plot grafičke prikaze;

[8] Utvrđivanje pristranosti objavljenih rezultata i njihov opis;

[9] Analiza podskupina i meta regresije radi provjere podskupina istraživanja koje obuhvaćaju sažete opise proučavane problematike.

### Korak I: Definiranje znanstvenog pitanja

Za postavljanje odgovornog pitanja u metaanalizi, potreban je tzv. PICO okvir/formulacija znanstvenog pitanja (Schardt i sur., 2007). PICO je skraćenica za "Sudionik-Intervencija-Usporedba-Rezultati". Sudionik se odnosi na pojedince ili skupine pojedinaca [uzorak], koji su obuhvaćeni istraživanjem kategorije meta analiza.

Primjerice, ako nas zanima djelotvornost lijeka poput nedocromila na bronhokonstrikciju (sužavanje dišnih puteva), u populaciji odraslih bolesnika kod kojih je verificirano postojanje kroničnog spastičnog bronhitisa, tada u studiju uključujemo samo odrasle bolesnike s verificiranom astmom, ali ne populaciju djece i starijih odraslih osoba [kod kojih nije verificirano postojnje kroničnih obstruktivnih smetnji respiratornog sustava];

Nasuprot ovomu, ako je predmet interesa istraživanja proučavanje učinkovitosti meditacije na poboljšanje kongitivnih funkcija u populaciji odraslih osoba i smanjenju stupnja tjeskobe, osnovni interes je proučavanje populacije odrasle dobi, ali se raspon starosne dobi može smanjiti u skladu sa specifičnim interesom. Cilj i svrha istraživanja moraju biti usko definirani, te pritom u razmatranje uzimati metode koje su isključivo u interesu dobivanja znanstveno značajnih podataka.

Metaanalize se uvriježeno rade u tzv. asimilacijskim studijama [pregledni članak], što su znanstvene kategorije randomizirane kontrolirane studije [engl. *RCT*], ili u kvaziekperimentalnim studijama gdje se vrši istraživanje parova populacije [intervencija nasuprot placebo ili intervencija nasuprot konvencionalnom liječenju, ili skupina gdje je u uporabi mehanička ventilacija nasuprot skupini ispitanika u kojima nije uporabljena nikakva terapijska metoda].

Napominjemo da metaanalize nisu nužno ograničene samo na istraživanje randomiziranih kontroliranih ispitivanja, nego su više u uporabi radi istraživanja prospektivnih istraživanja, primjerice, na kohortne studije i studije kontrole slučajeva [engl. *case-control*]; metaanalize provode se i radi određivanja stupnja važnosti dijagnostičkih metoda i studije probira [2].

Primjerice, cilj ili svrha našeg istraživanja testiranje je hipoteze s kojom je povezana učestalost uporabe biljnih dijeta radi smanjenja rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti. Jasno se razlučuje da iz etičkih razloga spomenutu vrstu hipoteze nije moguće provjeriti randomiziranim kontroliranim ispitivanjem, i to tako da će jedna skupina ispitanika biti prisiljena konzumirati isključivo biljnu prehranu, a druga skupina ispitanika ne-biljnu hranu, ali moguće je dobiti podatke o prevalenciji bolesti kardiovaskularnih bolesti kod dvije skupine ispitanika, i to kod onih koji su konzumirali i onih koji nisu konzumirali određene razine vegetarijanske prehrane.

Takve studije znanstveno se svrstavaju u promatračke epidemiološke studije i u uporabi su u grupi promatračkih studija kao što su kohorte i studije kontrole slučajeva. U takvim je istraživanjima potrebno sažeti brojeve kohorte i studije kontrole slučaja. Intervencija tada nije prikladna metoda izbora; međutim, može se uporabiti izraz "izloženost". Nadalje, skupina za usporedbu je također značajan čimbenik. Grupa za usporedbu može biti "bez intervencija" ili "placebo", ili "uvriježena/konvencionalna metoda".

Ciljani ishodi mogu se usko ili široko definirati. Ako je ishod usko definiran, tada je metaanaliza ograničena samo na taj ishod, primjerice, ako smo zainteresirani za proučavanje stupnja učinkovitosti meditacije u svjesnosti o anksioznosti, tjeskoba je predmet interesa; nismo zainteresira-

ni saznati je li pažljivost djelotvorna za depresiju. S druge strane, ako je cilj studije [značajnost interesa] provjeriti je li meditacija svjesnosti učinkovita za "bilo kakav zdravstveni ishod", tada je obim pretraživanja mnogo širi. Nakon što ste postavili svoju teoriju i svoje pitanje, sada je vrijeme da ga se uobličiti u PICO pitanje.

Primjerice, zainteresirani smo za otkrivanje kako meditacija utječe za anksioznost, onda prema PICO shemi možemo postaviti pitanje:

- **P:** Odrasli (stariji od 18 godina), oba spola, sve nacionalnosti, sve rase;
- **I:** meditativna pažnja;
- **C:** placebo, ili nema intervencije, ili anksioliticiari ili tradicionalni pristupi, ili pristupi temeljeni na lijekovima, ili druga kognitivna bihevioralna terapija;
- **O:** Rezultati stupnjavanja simptoma anksioznosti ili generalizirana [opći stupanj] Anksioznosti.

Zatim na temelju sheme PICO opetovano postavljamo pitanje na sljedeći način: "Među ispitanicima odrasle starosne dobi, u usporedbi sa svim ostalim ispitanicima, kolika je učinkovitost meditativne metode medijacije za ublažavanje stupnja anksioznosti?"

## II. Korak: pretraživanje bibliografskih baza podataka

Nakon definicije PICO sustava, potrebno je pretražiti bibliografske baze podataka [literaturni pregled].

Svrha je pretraživanja pronalaženje odgovarajućih pojmova koji su osnova za iznalaženje završnog mišljenja.

U bibliografskim bazama podataka pojmovi pretraživanja razvrstani su uporabom različitih metoda. Neke su: Boolean logika, fuzzy logika, određene vrste vokabulara u vezi s pretraživanjem, simboli koji služe za skraćivanje ili proširivanje pojmova pretraživanja, pojmovi koji su postavljeni u različitim odjeljcima pojedinih studija i sl. (Tuttle i sur., 2009) [3].

Kada se vrši pretraživanje uporabom Boolean logike, koriste se zamjenice, i to: "**I**", "**ILI**" i "**NE**", i to u raznim kombinacijama, kako bi se rezultati pretraživanja mogli proširiti ili smanjiti.

U nastavku teksta opisani su primjeri pretraživanja.

- "Odrasli" **I** "Meditativna pažnja"= isključivo se iznalaze članci koji sadržavaju istodobno pojmove *odrasli* i *meditativna pažnja*, i to kao osnovne teme članka; će samo one članke koji imaju OBOČE odraslih **I**

Nasuprot gore navedenom pretraživanju prema primjeru:

- "Odrasli" **ILI** "Meditativna pažnja"= nalaze se članci koji sadržavaju ili odrasle, ili "meditativnu pažnju" prema osnovnoj tematskoj jedinici članka, pa će broj nađenih rezultata biti veći.
- "Odrasli" **NE** "Meditativna pažnja"= rezultati pretraživanja sadržavaju samo one članke koji sadržavaju pojam "Odrasle", ali istovremeno isključuje sve članke koji u svojim tematskim područjima sadržavaju pojam "Meditativnost u razmišljanju".

Uz upotrebu spomenutih primjera tzv. logičnog pretraživanja, može se upotrijebiti i pretraživanje bez uporabe navedenih logičnih metoda. Naime, može se uporabiti tzv. "nerazumljiva logika".

Kada je u uporabi tzv. "nerazumljiva logika", najčešće je to kombinacija spomenutih metoda "razumljive logike".

Mnoge bibliometrijske baze podataka, poput Pubmeda / Medlinea, sadržavaju mogućnost uporabe tehnike MeSH [engl. *Medical Subject Headings*]. Naime, baze podataka koje omogućavaju spomenutu metodu pretraživanja omogućavaju pretraživanje prema metodama/pojmovima prema kojima su članci uneseni u određenu bazu podataka [Robinson i Dickersin, 2002].

Kada se vrši pretraživanje baze podataka Medline ili Pubmed, za uporabu se mogu primijeniti izrazi MeSH radi traženja studije koja može poslužiti za uvrštavanje u metaanalizu. Radi proširenja pretraživanja tj. povećanja broja članaka koji se mogu uvrstiti u metaanalizu mogu se koristiti MESH pojmovi i kombinirati se s drugim pojmovima.

Radi skraćivanja pretraživanja preporučljivo je uporabiti posebne znakove poput zvjezdica (\*) i znakova dolara ili povezane termine za izradu članaka. Na primjer, kada se tijekom pretraživanja upotrebljava nešto poput "Meditat \$".

Prema opisanoj metodi pretraživanja nalazese članci u čijem se sadržaju nalaze pojmovi "meditacija", "meditacija" ili "meditacija" ili „meditacijskog“; popis takvih simbola može se pronaći u dijelu koji se naziva dokumentacija baze podataka [Robinson i Dickersin, 2002] [4].

Zaključno, pojmovi za pretraživanje mogu se nalaziti u mnogim različitim odjeljcima i dijelovima sadržaja studije, stoga je jedan od najjednostavnijih, ali i najpouzdanijih načina pretraživanja ono prema naslovima i sažecima, i to većine studija koje zadovoljavaju kriterije uvrštavanja za pisanje metaanalize.

Druga, ali znatno tehnički zahtjevnija metoda pretraživanja jest iznalaženje ključnih pojmova u sadržaju tijela članka. Drugi način/metoda pretraživanja je pretraživanje unutar sadržaja tijela članka. Kombinacijom i sinkronom uporabom gore opisanih dviju strategija pretraživanja, autori metaanalize mogu izvršiti sveobuhvatnu pretragu publikacija tj. rezultata publiciranih istraživanja, koji sadržavaju podatke što se mogu uporabiti u svrhu izrade metaanalize.

### III. korak: Izbor članaka za izradu metaanalize čitanjem naslova i sažetaka

Prvo pročitajte naslove i sažetke svih relevantnih pretraženih članaka, tj. rukopisa čija je zavisna varijabla ili subjekt zanimljiv za izradu metaanalize.

Napomena/savjet: prije nego što to učinite, izradite shemu [smjernice] prema kojoj možete odlučiti o isključnim i uključnim kriterijima; hoćete li odabrati ili odbaciti članke za izradu vaše metaanalize. Primjerice, možete postaviti shemu na kojoj ćete pribilježiti:

Članak nije značajan za izradu studije-pitanja:

- Članak nije značajan za odabranu populaciju, tj. čitateljstvo odabranog časopisa;

- Članak nema odgovarajuću metodu (opis metode i rezultata nije zadovoljavajući);
- Članak nema zadovoljavajuću usporednu [kontrolnu] skupinu.
- U članku se ne opisuju rezultati važni za izradu metaanalize;
- Članak je publiciran u nestandardnom obliku [nejasna kategorija] i nije pogodan za uvrštavanje u sustavni pregled;
- Članak je publiciran na stranom jeziku i ne može se znanstveno zadovoljavajuće prevesti;
- Članak je publiciran izvan vremenskih raspona;
- Članak je duplikat drugog članka (ista publikacija publicirana dva puta);

Upotrebom ove sheme proučite svaki članak koji ste prvotno mislili uvrstiti u vašu metaanalizu, i to isključivo temeljem čitanja naslova i sažetaka. Uvriježeno je dostatno postojanje samo jednog od gore navedenih čimbenika da se odabrani članak odbije za uvrštavanje u metaanalizu, ali je potrebno opisati/napomenuti koji je čimbenik uzrokovao odbacivanje tj. postojanje nezadovoljavajućih kriterija za uvrštavanje članka u metaanalizu. Navedeno istodobno predstavlja glavni uzrok odbacivanja/neuvrštavanja.

Nadalje, potrebno je sastaviti dijagram procesa u kojem je važno naznačiti koji su članci odbijeni i zašto. Takav dijagram procesa naziva se PRISMA [engl. *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and meta-analyses*], grafikon [5] [hrv. Preferirani izvještaji u sustavnim pregledima], grafikon metaanalize [5]. Nakon što ste završili opisani korak/stupnja i identificirali točan broj studija/članaka koji moraju biti uključeni u pisanje metaanalize, potrebno je proučiti cjelovite tekstove odabranih studija uz naglasak da se moraju detaljno i cjelovito proučiti literaturni navodi opisani u odabranim člancima.

Zatim pročitajte cijeli tekst odabranih studija još jedanput i provedite opisanu vježbu odbacivanja/uključivanja i zabilježite brojeve zadovoljavajućih studija radi uključivanja u izradu metaanalize. Tijekom ovog koraka/stupnja bit će odbačen dio članaka. Zatim je preporučljivo pročitati cijeli tekst i pretražiti popise spomenutih literaturnih navoda za proširivanje metaanalize.

Ovo je najvažniji korak/stupanj. Naziva se "presudnim korakom". Često se na ovom stupnju identificiraju imena autora, te je potrebno pretražiti što su oni dosad objavili te koje je članke potrebno pročitati da biste dobili potpuni popis svih važnih objavljenih studija i istraživanja koja su publicirana vama značajnoj problematici.

**Savjet:** nikada ne preskačite ovaj korak/stupanj. Na ovome stupnju primijetit ćete imena nekih autora koji su dosad objavili znatan broj članaka i zabilježite ih; možda ćete morati pisati nekolicini autora koji će prepoznati jesu li objavili vama važna istraživanja. Potrebno je imati na umu da je za izvršenje temeljite pretrage publiciranih studija/članaka važno ne propustiti izostaviti studiju koja bi mogla biti bitna za izradu metaanalize.

#### IV. korak: Sažimanje informacija iz odabranih studija/članaka

Kad saznate da imate niz studija s kojima ćete raditi, sad ćete morati apstrahirati podatke iz njih za svoje proučavanje. Za svako istraživanje koje zadovoljava ključne kriterije u svrhe izrade metaanalize potrebno je dobiti/opisati sljedeće čimbenike, i to za svako pojedinačno uključeno/odabrano istraživanje koje će biti uključeno u vašu metaanalizu.

1. Ime prvog autora;
2. Godina publiciranja članka;
3. Populacija na kojoj je provedena studija;
4. Vrsta istraživanja [je li to bio randomizirani kontrolirani pokus? Ili ako je bila prospektivna studija, kakva je vrsta istraživanja provedena?];
5. Koja je točno bila osnovna metoda/intervencija? (kratak opis intervencije);
6. Usporedba (s čime je metoda/intervencija uspoređena?);
7. Kakav je bio ishod i kako je izvršeno mjerenje?;
8. Koliko je pojedinaca/ispitanika bilo uključeno u studiju - tj. isključeno iz studije?;
9. Koliko je ispitanika bilo uključeno u kontrolnu skupinu - tj. isključeno iz studije?;
10. Ako su se rezultati mjerili kontinuiranim varijablama, kolika je bila srednja vrijednost ishoda među njima i onih u kontrolnoj skupini?;
11. Ako je ishod mjeran kontinuiranim varijablama, potreban je uvid u srednju vrijednost rezultata uz uvjet usporedbe; uvjet usporedbe
12. Ako je ishod mjeran kontinuiranim varijablama, kolika je bila standardna devijacija iskazanih mjera u skupini ispitanika i kontrolnoj skupini?;
13. Ako je ishod mjeran kontinuiranim varijablama, kolika je bila standardna devijacija izmjerenih vrijednosti u skupini ispitanika i kontrolnoj skupini?;
14. Ako je ishod mjeran na binarnoj ljestvici, potrebno je opisati broj ispitanika u ispitivanoj skupini;
15. Ako je ishod mjeran na binarnoj ljestvici, potrebno je opisati broj ispitanika u kontrolnoj skupini;
16. Ocjena stupnja znanstvene kvalitete citirane studije ili napomena o kvaliteti ili kritička ocjeni svake uvrštene studije.

Opisani postupak potrebno je shvatiti samo kao prijedlog za izvršenje izrade metaanalize. Ne preporučuje se uzimati u razmatranje odabrani/opisani skup varijabli, jer je potrebno da svaki autor osobno odabere koje su varijable važne za izradu metaanalize. Ako koristite softver, primjerice, Revman, tada će vas to voditi oko postupaka apstrakcije podataka iz svakog članka i trebali biste slijediti isključivo navedene korake iz dotičnog softvera.

Potrebno je imati na umu da u ovom opisu za svrhe izvršenja metaanalize samo razmatramo tabelarni prikaz navedenih/opisanih podataka po članku. Također imajte na umu

da ćemo u ovom primjeru/članku opisujemo samo jednu intervenciju, i to s jednim ishodom u svakoj tablici.

Možda imate više rezultata u radu; u tom slučaju morat ćete postaviti različite tablice. Unesite ove podatke u proračunsku tablicu i izradite proračunsku tablicu u obliku CSV-e-datoteke u kojoj možete iskazati/unijeti vrijednost R [značajnost]. Preporučujemo za vježbu uporabiti statističko računalstvo, i to R Core Team, 2013.

#### V. korak: Odredite znanstvenu kvalitetu podataka dobivenih iz odabranih članaka

Za svaku studiju morat ćete kritički procijeniti podatke sadržane/opisane u njoj i znanstveno odlučiti ispunjava li studija koju opisujete u svrhe izrade metaanalize sve navedene kriterije uključivanja.

Potrebno je prepoznati postojanje sljedećih čimbenika, i to:

- Koja je teorija i hipoteza učinjenog istraživanja?
- Je li veličina uzorka odgovarajuća za istraživačko pitanje? Ima li studija ima zadovoljavajući *power-analysis* čimbenik?
- Koliko su autori uklonili pristranosti u studiji? Čak i kada se u razmatranje uzima randomizirana kontrolirana studija, je li zasljepljivanje znanstveno opravdano? Koliko ste sigurni da su autori proveli odgovarajući postupak randomizacije? Kolika je vjerojatnost da su usporedne skupine bile znatno različite u odnosu na prognozu? Ako se radi o randomiziranoj kontroliranoj studiji, jesu li autori imali namjeru provesti metaanalizu?
- Ako se radi o observacijskoj studiji, kako su autori uklonili rizik pristranosti pri odabiru ispitanika? Koliko je li uklonjen rizik od dobivanja pristranih informacija od sudionika?
- Koje su zbunjujuće varijable kontrolirane? Jesu li zbunjujuće varijable dostatno kontrolirane? (Odgovori na ova dva pitanja zahtijevaju od autora da poznaju mehanizme biologije veze; ako ne poznajete problematiku, raspitajte se]. Sjajan način da se utvrdi kvaliteta svakog članka [bolje, svakog ishoda koji je opisan u članku] jest uporaba kriterija za ocjenjivanje, razvoj i preporuka za ocjenjivanje i korištenje uporabom GRADE [eng. *Grading recommendations assessment, development and evaluation*] - profesionalnog softvera za prosudbu stupnja kvalitete uparivanja ishoda i intervencije.

#### VI. korak: Odredite koliko su odabrani članci heterogeni

Razmislite o razlici između sustavnog pregleda i metaanalize. Sustavni pregled je kategorija članka gdje analitičari slijede iste korake kao i u izradi metaanalize [postavljaju pitanje, pretražuju, identificiraju članke, autore, stupanj značajnosti, izvršavaju usporedbe opisanih rezultata, opisuju najznačajnije informacije iz uključenih članaka i sl], ali sve to čine sustavnim pregledom bez izvršavanja metaanalize. Pri izradi sustavnog pregleda, sve studije koje su uključene u sustavni pregled opisuju im se sažetak, te su ostali zna-

čajni znanstveni čimbenici razvrstani i prikazuju se u tablicama. To znači da su svi proučavani rezultati koji su opisani u uključenim člancima identificirani, prikazani u tablicama i raspravljani u odsječku rasprava sustavnim pregledima.

S druge strane, u metaanalizi, potrebno je uvrstiti studije u kojima je vidljivo da je opis populacije ujednačen između skupina. To može ukazivati na jedno od dva pitanja: populacija koju ste istraživali tj. uzorak koji ste identificirali, značajni su, i procjene koje ćete dobiti za povezanost između skupine ispitanika i kontrolne skupine temelje se na podskupini dokaza koje ste prepoznali i opisali tj. iznašli njihovu povezanost [7].

Alternativno, možete pretpostaviti da studije koje ste uključili u metaanalizu čine uzorak koji je dio veće populacije. To je reklo, ovaj podskup studija od te veće populacije zamjenjiva je bilo koja druga studija u toj široj populaciji. Stoga je uključeni skup studija samo slučajni uzorak svih mogućih studija. Ovo je pojam koji označava tzv. slučajne metaanalize [7]. U tijeku uključivanja studija u izradi metaanalize potrebno je razlučiti jesu li studije koje zadovoljavaju uključne kriterije sličnije ili homogene u opsegu studija intervencija ili populacija, ili ishoda? Stoga je važno da, kad provodimo metaanalizu, jer ako su studije međusobno toliko različite da je tada nemoguće zajedno objediniti rezultate uključenih studija, moramo ukloniti ijedan pojam o objedinjavanju studija kako bismo došli do rezultata sažete procjene.

U slučaju kada su studije u znatno homogene, možemo zaključiti kako je znanstveno opravdano objediniti njihove opisane rezultate. Ako se studije znatno razlikuju prema publiciranim rezultatima, ali postoje druga područja povezanosti [odabir populacije, intervencije i ishodi] koji su odgovarajuće ujednačeni, tada je dopušteno kombinirati rezultati publiciranih studija, ali možemo zaključiti da nastaje prividni nedostatak homogenosti, i to stoga što uključene studije opisuju rezultate šire populacije.

Postoje dva načina za mjerenje heterogenosti studija. Jedan od načina ispitivanja heterogenosti uporaba je statistike koja se naziva Cochranova Q statistika. Q statistika je hi-kvadratna statistika. Pretpostavka je da su sve uključene studije iz iste populacije i stoga homogene i zato je metaanaliza odgovarajuća kategorija članka za opisivanje sažetka. Zbroj kvadratne razlike između sažete procjene i svake pojedinačne procjene imao bi hi-kvadratnu distribuciju s  $K-1$  stupnjeva slobode gdje je  $K =$  broj studija. Ako je vrijednost hi-kvadrata niska, to upućuje da su uključene studije doista homogene.

Ako se utvrdi da su studije statistički značajno heterogene, potrebno je u sljedećem koraku/stupnju izrade metaanalize testirati postoje li stvarni razlozi da studije budu značajno heterogene. Potrebno je testirati čimbenike, i to: populacija, intervencija/metoda i rezultati. Ako su spomenuti čimbenici uvelike različiti jedni od drugih, postoji heterogenost.

Druga je metoda određivanja heterogenosti ili statističke heterogenosti radi izrade metaanalize engleskog je naziva je [engl. `mathPlaceholder0` estimate].

**Razrada analize - primjer:** Procjena  $I^2$  proizlazi iz druge srodne procjene koja se naziva  $H^2$ , a  $H^2$  se daje:  $H^2 = Q = K - 1$ , gdje je  $K$  broj studija. Zatim, ako je  $Q > K - 1$ , tada je  $I^2$  definiran kao  $(H^2 - 1) = H^2$ ; inače se  $I^2$  daje vrijednost 0. Na primjer, recimo da radimo s 10 studija, a  $Q$  statistika je 36 (to

će značiti da je ponderirani zbroj kvadratnih razlika između procijenjene veličine `xed ect` i pojedinačna procjena veličine `ect` u ovom slučaju je 36); kako je  $Q > 9$  za 10 studija ( $K = 10$ ),  $I^2$  će biti definiran kao 3/4 ili 75%. Statistika visokog  $I$  kvadrata značila bi brzu heterogenost, dok niska vrijednost  $I$  kvadrata podrazumijeva homogenost studija (obično se konvencionalno postavlja na 30%).

Druga mjera heterogenosti ili statističke heterogenosti za metaanalize je `mathPlaceholder0` `es-timate`. **Razrada analize - primjer:** Procjena  $I^2$  proizlazi iz druge srodne procjene koja se naziva  $H^2$ , a  $H^2$  se daje:  $H^2 = Q = K - 1$ , gdje je  $K$  broj studija. Zatim, ako je  $Q > K - 1$ , tada je  $I^2$  definiran kao  $(H^2 - 1) = H^2$ ; inače se  $I^2$  daje vrijednost 0. Na primjer, recimo da radimo s 10 studija, a  $Q$  statistika je 36 (to će značiti da je ponderirani zbroj kvadratnih razlika između procijenjene veličine `xed ect` i pojedinačna procjena veličine `ect` u ovom slučaju 36). Kako je  $Q > 9$  za 10 studija ( $K = 10$ ),  $I^2$  će biti definiran kao 3/4 ili 75%. Statistika visokog  $I$  kvadrata značila bi brzu heterogenost, dok bi vrijednost  $I$  kvadrata podrazumijevala homogenost studija [obično se konvencionalno postavlja na 30%].

## VII. korak VII: Procjena stupnja značajnosti sažetka

Prvo je potrebno napraviti sažetu procjenu učinaka [stupanj značajnosti] opisanih metoda u publiciranim člancima koji zadovoljavaju ulazne kriterije za svrstavanje u metaanalizu. Potom je potrebno napraviti statističku analizu [engl. `Forest plot`] radi jednostavnog vizualnog uvida u procjenu učinaka [opisani u svakoj pojedenoj uvrštenoj studiji]. Učinci se raspodjeljuju oko nulte vrijednosti, ali i oko cjelokupnih procjena stupnjeva značajnosti.

Fiksni i slučajni odabir ispitanika sadržavaju dvije pretpostavke: fiksni modeli pretpostavljaju da je populacija odabrana u studiji dostatna i ujednačenatoliko da se mogu donositi znanstveno zadovoljavajući zaključci o odnosima između izloženosti populacije i krajnjih ishoda; pri nasumičnom odabiru pretpostavka je da je populacija koja je uvrštena u istraživanje statistički usporediva s općom populacijom.

Pregled dobivenih rezultata prikazuje se tzv. "forest plot" analizom uz prikaz heterogenosti studija, sažetaka, a prikazuju se i procjene zasnovane na drugim publiciranim metaanalizama koje su ranije publicirane. Svaka pojedinačna studija prikazuje se u obliku kvadratne kutije; površina kvadratne kutije proporcionalna je znanstvenoj težini pojedinačne studije; težina/značajnost studije procjenjuje se na temelju njihovih varijacija – veće varijanca predstavlja niže područje značajnosti (pa je područje obratno varijanci svake studije).

Procjena studije opisuje se vodoravnom linijom. Sama istraživanja prikazuju se u sklopu  $y$ -os osovine; na  $x$ -osi prikazuju se stupanj značajnosti. Prikazuje se i neutralna točka na  $x$ -osi.

## VIII. korak: Procijenite pristranosti publikacije

U daljnjem tijeku izrade metaanalize potrebno je identificirati, i to:

- Heterogenost uključenih studija;
- Sažetak procjene učinka i značajnost učinjene "forest-plot" analize.

Vrijeme je za testiranje postoje li pristranosti pri uključivanju studija u izradi metaanalize koje mogu utjecati na zaključke studije. To znači da potrebno testirati jeste li u učinjenoj metaanalizi izostavili studije koje su trebale biti uključene [8].

Ako je studija u vašu metaanalizu uključena na temelju velike veličine uzorka, u istoj se opisuju značajno pozitivni rezultati, takva studija ima znatno veću vjerojatnost za publiciranje te posljedično i prepoznavanje tijekom pretraživanja za svrhe izrade metaanalize, posebice u odnosu na male studije koje opisuju malen broj ispitanika te su zaključci dvosmisleni ili su preporuke negativne [9].

U kontekstu metaanalize ili sustavnog pregleda pokazuje se da se naši rezultati temelje na izboru studija i sustavnom isključivanju istih u istraživanje. Metoda ostavlja mogućnost za pristranost. Ova pristranost naziva se pristranost u objavljivanju.

Može postojati nekoliko razloga pristranosti u objavljivanju, i to:

- Preferiranje glavnog urednika časopisa za odabir studija koji publicira zanimljive studije;
- Vjerojatnije je da će oni koji financiraju izradu studije poduprijeti studije koje uključuju velike uzorke ispitanika uz opisivanje značajnih pozitivnih rezultata;
- Mali je broj znanstvenika koji publiciraju studije s malim uzorcima s dvosmislenim ili nezanimljivim nalazima;
- Manje studije publiciraju se sa zakašnjenjem i zato se ne uzimaju u obzir;

Ako se vodimo činjenicom da su studije koje uključuju mali uzorak ispitanika s dvosmislenim zaključcima, a metoda i rezultati u opisanoj studiji ne dosegnu razinu statističkog značaja, te se posljedično opisani zaključci razlikuju od rezultata istraživanja koje uključuju veliki broj ispitanika u uzorku, tada možemo očekivati da je istinito sljedeće, i to:

1. studije koje uključuju velik broj ispitanika u uzorku imaju znatan utjecaj na procjenu učinka istraživane metode/postupka/zavisne varijable;
2. Broj studija koje uključuju veliki broj ispitanika u uzorku bit će malen; [jedna ili dvije];
3. Manje studije mogu imati široku i promjenjivu procjenu učinaka;
4. Što je manja studija [manji broj ispitanika], to će više varijabli biti raspodijeljeno u završnim rezultatima. Dakle, ako uključujemo studije s malim brojem ispitanika [mali uzorak], one će biti široko raspoređene oko neutralne linije [os - grafički prikaz] tj. linije koja predstavlja sažetu procjenu kada se značajnost prikazuje uporabom grafikona.

To se može testirati crtanjem procjena učinaka studija na osi x i bilo kojoj veličini uzorka studije ili promjenjive vri-

jednosti učinka [varijanca ili standardna devijacija ili sl.] na y osi. [10].

## IX. korak: Pokrenite analize podskupina i metaregresiju

Nakon što ste ispitali heterogenost studija, procijenili značajnost veličine ispitivanog učinka, nacrtali grafikone "forest-plot", možete ispitati pristranost u publiciranju, i to ispitivanjem povezanosti između izloženosti ili intervencije i ishoda.

Takve se analize nazivaju analizama podskupina ili metaregresija i dio su svake metaanalize.

Ukratko, metaanaliza je metoda analize u kojoj se sintetiziraju podaci iz različitih publiciranih studija po ulaznim kriterijima. Koraci metaanalize slični su postupcima pri izradi kategorije članka sustavni pregled i uključuju definiranje pitanja, pretraživanje literature, uzimanje znanstveno značajnih podataka iz pojedinih studija i uokvirivanje sažetke i njihove znanstvene značajnosti u svrhu uporabe za izradu metaanalize i ispitivanje pristranosti publikacija. Vrlo je važno provesti analize podskupina uporabom metaregresije za provjeru, kako bi se različitosti u sažetcima mogle usporediti te uporabiti za izradu metaanalize.

Opisujemo primjer metaanalize iz stvarnog života koji je opisan u nekoliko točaka, i to:

Metaanaliza: Reanaliza DASH [engl. *The dietary approaches to stop hypertension (DASH)*] prehrane za svrhe liječenja hipertenzije.

**Primjer:** Dijetalne metode liječenja radi zaustavljanja hipertenzije (DASH) odnose se na dijetalni način prehrane radi prevencije nastanka hipertenzije i srodnih bolesti [11].

U ovoj metaanalizi zanima nas kako dugoročno ograničenje soli u ishrani može biti važno za održavanje normalnih vrijednosti krvnog tlaka. Evo pojednostavljenog modela re-evaluacije metaanalize u sedam koraka [ne devet koraka koje smo prethodno opisali].

- I. korak: PICO pitanje i definiranje pojmova za pretraživanje;
- II. korak: Popis studija na kojima su temeljili [publiciranu] metaanalizu;
- III. korak: Apstrakcija podataka iz uključenih studija i određivanje stupnja značajnosti podataka;
- IV. korak: Ispitivanje jesu li studije heterogene (Cochranovi Q i I<sup>2</sup>);
- V. korak: Sažetak i istraživanje "forest-plot" analize;
- VI. korak: Ispitivanje pristranosti uključenih publikacija;
- VII. korak: Analiza podskupina i metaregresija.

Normotenzivni ispitanici [osobe s normalnom razinom krvnog tlaka] [Slika 1], umjereno ograničenje soli u prehrani za razliku od dugoročnog ograničenja unosa soli u prehrani smanjuje vrijednosti krvnog tlaka na vrijeme? "Nakon ovoga, evo snimke zaslona pretraživanja koje su proveli:

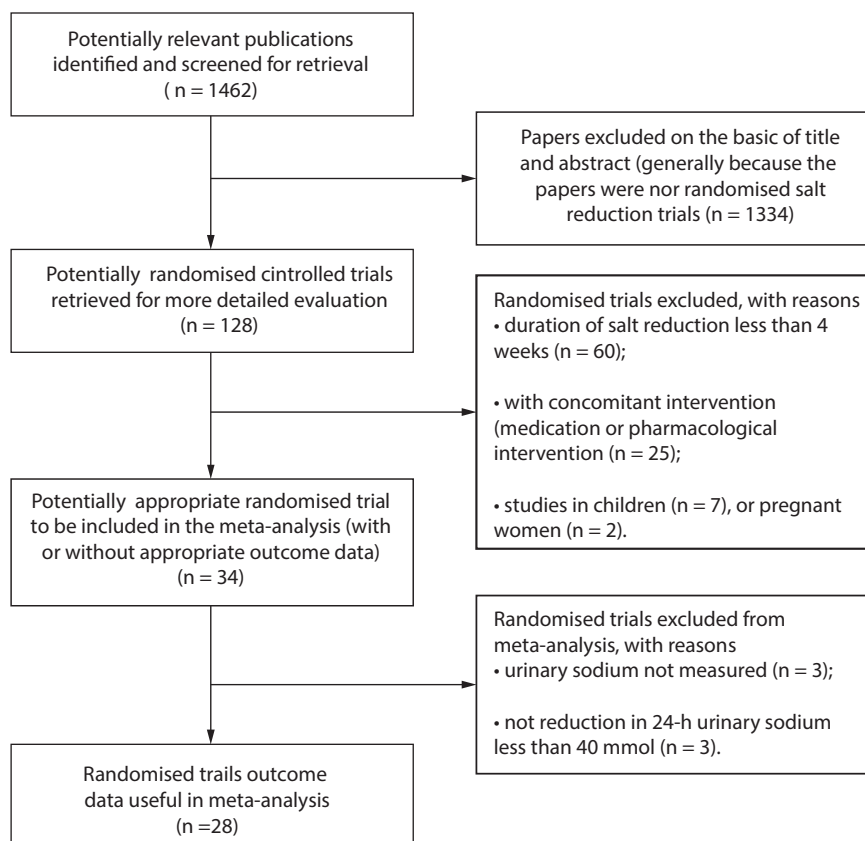
**Table 1** Search strategy to identify randomised salt reduction trials

1	Blood pressure
2	Hypertension
3	Plasma renin activity
4	Renin
5	PRA
6	Aldosterone
7	Noradrenaline or norepinephrine
8	Catacholamines
9	Cholesterol
10	Triglycerides
11	LDL or lipoproteins, LDL cholesterol
12	HDL or lipoproteins, HDL cholesterol
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	Sodium
15	Salt
16	Sodium chloride
17	14 or 15 or 16
18	Diet
19	Dietary
20	Intake
21	restriction or reduction
22	18 or 19 or 20 or 21
23	17 or 22
24	Random
25	Random allocation
26	Randomized
27	Randomized
28	Randomisation
29	Randomisation
30	Controlled trials
31	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
32	13 and 23 and 31
33	Limit 32 to human

**SLIKA [1]** Pojmovi koji su uključeni radi pretraživanja:

## Identifikacija [uključivanje studija]

Pojmovi za pretraživanje i postupci pretraživanja prikazani su na slici [Slika 2].



**SLIKA [2]** dijagram algoritma pretraživanja i kriteriji za odabir/uključivanje studija u svrhu izrade metaanalize. Odabran je PRISMA dijagram odabira studija [opisani postupak u gornjem tekstu]. Uključeno je 28 studija koje su autori identificirali kao znanstveno značajne [za svrhe vježbe mogu se uključiti dodatne studije].

## Apstrakcija podataka i kreiranje vlastite tablice

Rekonstruiramo tablicu, i to ranije učinjene proračunske tablice te se ponovno analiziraju rezultati uključenih studija.

Podatke smo spremili za normalan rad pojedinci u le hipertenziji.csv. Pomoću R-a čitamo podatke i spremimo ih u podatkovni okvir, stoga:

```
htn meta <- read.csv (\ hipertenzija.csv ", zaglavlje = T)
```

## Ispitivanje heterogenosti

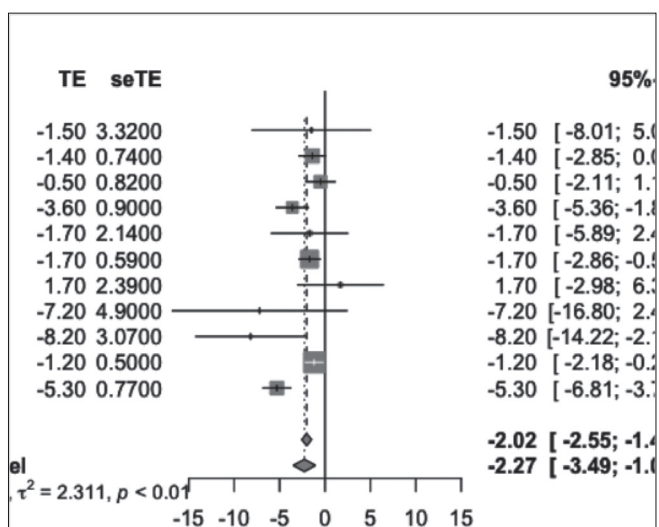
Ako pregledavamo skup podataka i zbrojimo ih bez ikakva određivanja stupnja značajnosti studija, iznalazi se da je prosječni pad dijastoličkog krvnog tlaka kod normotenzivnih osoba s produženim niskim unosom soli i oko 1 boda, a za sistolički krvni tlak oko 3 boda. Sada treba ponoviti metaanalizu kako bi se verificirale prosječne vrijednosti.

Ovdje treba napomenuti nekoliko čimbenika koji trebaju biti zadovoljeni, i to:

- osnovno je da su studije heterogene,
- Q je visok 35,99 s K = 11 i stoga je K-1 = 10
- Q je i statistički vrlo značajan
- $I^2$  iznosi 72,2%, što je vrlo visoko
- Sažeta procjena učinka je da dolazi do pada sistoličkog krvnog tlaka za 2 boda.

## Ispitivanje sažetaka i "forest-plot" analiza

Učiniti analizu grafičkih slikovnih prikaza. [Slika 3].

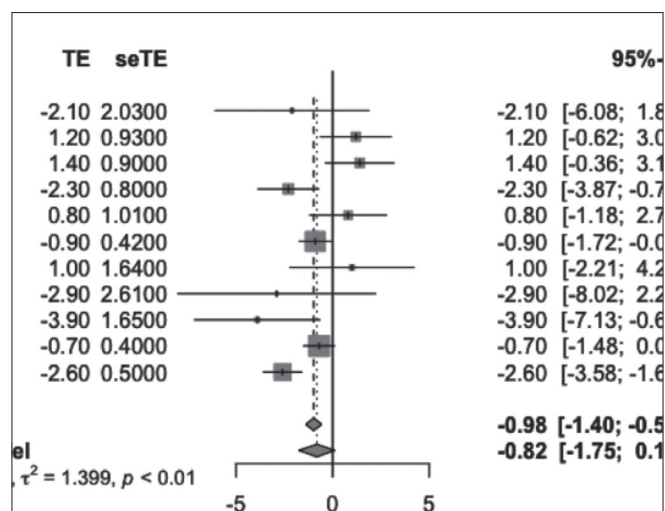


SLIKA [3] Forest-plot.

## Ispitivanje pristranosti publikacije

U ovom stupnju pregledavamo dokaze pristranosti publikacija u našoj metaanalizi [slika 4].

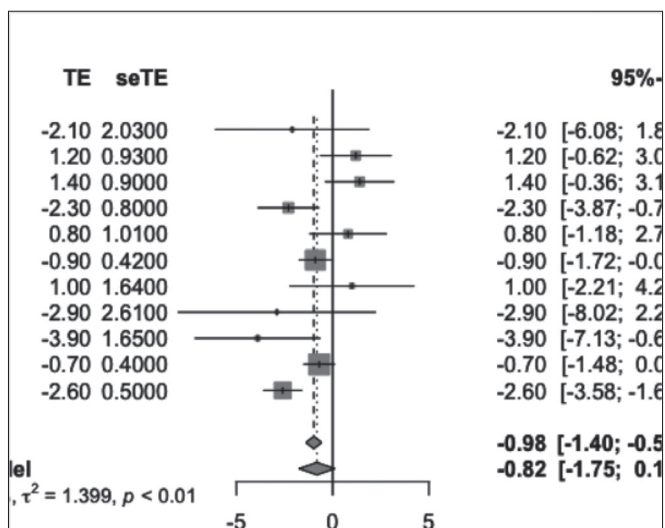
Kako je standardna pogreška u osnovi funkcija veličine uzorka, možete vidjeti da se najmanja standardna pogreška (to su studije s najvećom veličinom uzorka) postavlja na vrh osi y i najveću standardnu pogrešku (to jest, studije koje upućuju na manji i najmanji uzorak) postavljaju se na dnu osi y.



SLIKA [4]

## Analiza podskupina i metaregresija

Pregledali smo samo neke čimbenike analiza učinjene analize. Još uvijek moramo, ako postoje značajne razlike, između uključenih studija kao u našim izvornim testovima u odnosu na heterogenosti koje smo pronašli analizirati uvrštene podskupine u uključenim studijama u našoj metaanalizi. Postupak je visokospecifičan i nadilazi zadane okvire ovoga teksta, a odnosi se na potrebu izvršenja analize podskupina ili metaregresije [slika 5].



SLIKA [5]

## Analiza podskupina i metaregresija

Pregledali smo samo neke čimbenike analiza učinjene analize. Još uvijek moramo, ako postoje značajne razlike, između uključenih studija kao u našim izvornim testovima u odnosu na heterogenosti koje smo pronašli učiniti analizu uvrštenih podskupina u uključenim studijama u našoj metaanalizi. Postupak je visokospecifičan i nadilazi zadane okvire ovoga teksta, a odnosi se na potrebu izvršenja analize podskupina ili metaregresije.

## Sažetak

Ako bismo saželi značajke opisane metaanalize, vidljivo je da bi za normotenzivne pojedince potrebno uključiti studije u kojima su analize bile heterogene, da su njihovi učinci mali i većina studija upućuje na male vrijednosti smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, što možda nije klinički značajno, i što opisana meta-analiza uključuje ranije publicirane meta-analize koje su male i koje su imale različite procjene učinaka, ostavljajući prostora za postojanje znatne pristranosti pri objavljivanju.

Na temelju ove metaanalize, morat ćete provesti više studija o vezi između ograničenja soli (dugoročniji) među normotenzivnim osobama na testirati svoju djelotvornost kao tretman. Dakle, iako ste možda dobro proveli studije koje bi to mogle sugerirati da ograničenje soli djeluje,



Jednostavnije, dostupni dokazi verificirani u uključenim studijama ne bi opravdali zaključak o povezanosti između ograničenja unusa soli [dugoročni] u odnosu na normotenziju.

Svrha je ovog članka pružanje osnovnih informacija o pisanju članaka iz kategorije metaanalize, koja se u akademskoj zajednici smatra kategorijom najviše vrijednosti, kako bi članovi sestrinske zajednice u Republici Hrvatskoj objavljivali znanstvene tekstove najviše vrijednosti.

## Nema sukoba interesa

## Authors declare no conflict of interest

## Literatura / References

- [1] Nosmand SLT, Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in medicine*. 1999; 18 (3): 321-359. DOI. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19990215\)18:3<321::AID-SIM28>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19990215)18:3<321::AID-SIM28>3.0.CO;2-P)
- [2] Hasselblad V, Hedges LV. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. *Psychological bulletin*, 117(1):167, 1995.
- [3] Brandi D Tuttle, Megan von Isenburg, Connie Schardt, and Anne Powers. PubMed instruction for medical students: searching for a better way. *Medical reference services quarterly*, 28(3):199{210, 2009.
- [4] Karen A Robinson and Kay Dickersin. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *International journal of epidemiology*, 31(1):150{153, 2002.
- [5] David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzla, Douglas G Altman, Prisma Group, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS med*, 6(7):e1000097, 2009.
- [6] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013. URL <http://www.R-project.org/>.
- [7] John E Hunter and Frank L Schmidt. Fixed effects vs. random effects meta-analysis models: implications for cumulative research knowledge. *International Journal of Selection and Assessment*, 8(4):275{292, 2000.
- [8] Kay Dickersin. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *Jama*, 263(10):1385{1389, 1990.
- [9] Alison Thornton and Peter Lee. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *Journal of clinical epidemiology*, 53(2):207{216, 2000.
- [10] Sue Duval and Richard Tweedie. Trim and fill: a simple funnel-plot based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2):455{463, 2000.
- [11] Frank M Sacks, Laura P Svetkey, William M Vollmer, Lawrence J Appel, George A Bray, David Harsha, Eva Obarzanek, Paul R Conlin, Edgar R Miller, Denise G Simons-Morton, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England journal of medicine*, 344(1):3{10, 2001.