

**T.C.
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**COVID-19 ENFEKTİVİTESİ VE FATALİTESİ ÜZERİNE
BİR DEĞERLENDİRME: META-ANALİZ ÇALIŞMASI**

EVİN KIRMIZITOPRAK

Hemşirelik Anabilim Dalı

Hemşirelik Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

GAZİANTEP

2022

**T.C.
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**COVID-19 ENFEKTİVİTESİ VE FATALİTESİ ÜZERİNE
BİR DEĞERLENDİRME: META-ANALİZ ÇALIŞMASI**

EVİN KIRMIZITOPRAK

Hasan Kalyoncu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin
Hemşirelik Anabilim Dalı'nın
Halk Sağlığı Hemşireliği Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tülay ORTABAĞ

**GAZİANTEP
2022**

KABUL VE ONAY FORMU

T.C.
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hemşirelik Anabilim Dalı Halk Sağlığı Hemşireliği Doktora Programı öğrencisi Evin KIRMIZITOPRAK tarafından hazırlanan “Covid-19 Enfektivitesi ve Fatalitesi Üzerine Bir Değerlendirme: Meta-Analiz Çalışması” başlıklı tez,...../...../..... tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<u>Görevi</u>	<u>Unvanı, Adı ve Soyadı</u> <u>Kurumu/Üniversitesi</u>	<u>İmzası:</u>
Tez Danışmanı	Prof.Dr.Tülay ORTABAĞ	
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nermin OLGUN	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Özlem ÖRSAL Dr.Öğr.Üyesi Ayşenur TUNCER Dr.Öğr.Üyesi Sezer AVCI	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdür V.

TEŞEKKÜR

Akademik yaşamın önemli emekler verilerek daha güçlü temellere dayandığı konusunda beni yönlendiren ve kreatif fikirleriyle bana ışık tutan başta danışman hocam Prof. Dr. Tülay ORTABAĞ 'a,

Doktora Tez İzleme Komitemde yer alan, tezimi yürüttüğüm sürede çalışmama katkı sağlayan Sayın Prof.Dr.Nermin OLGUn ve Sayın Dr.Öğretim Üyesi Ayşenur TUNCER'e

Hem dostluğuyla hem de çalışma şevkiyle beni destekleyip güç veren ve araştırmamda destek olan Dr. Öğr. Gör. Burcu BEYAZGÜL ve kıymetli desteğiyle motive eden Dr.Levent SONGUR'a

Yaşamım boyunca varlıklarını ve desteklerini eksik etmeyen aileme, özellikle tez savunmama hazırlanırken metastazik mide CA tanısı konulan ve bana zorluklarla mücadele etmenin ne demek olduğunu bizzat gösteren rahmetli abim Murat KIRMIZITOPRAK'a,

Ve en sonunda doktora ünvanını kendisine armağan ettiğim, ailesinin tüm fertleri okuduğu halde kendisinin okula gönderilmemesi üzerine özellikle kız çocuklarının okuması konusunda hayatını ortaya koyan, motivasyon kaynağım olan rahmetli Anneme

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

Mesleğe 17 yaşında başlayan biri olarak, “zaten hemşiresin neden ünivesiteyi okumak için çabalıyorsun?” “Üniversiteyi bitirdin birde uzman hemşire mi olacaksın?” “Yetmedi mi okumaların, değişen bişey oldu mu?” gibi olumsuz eleştirilere rağmen çekirdekten yetişen bir hemşire olarak ve meslekte 22.yılıma girdiğim bu günlerde elime aldığım bilim meşalesiyle geleceğe ışık tutabilme ümidiyle...

ÖZET

Evin KIRMIZITOPRAK. COVID-19 Enfektivitesi ve Fatalitesi Üzerine Bir Değerlendirme: Meta-Analiz Çalışması. Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Doktora Programı, Doktora Tezi, Gaziantep 2022.

Kanıtı dayalı çalışmalar arasında en yüksek seviyede yer alan meta analiz yöntemi kullanılarak yürütülen bu çalışma, tüm dünyayı sarsan Covid-19 virüsünün enfektivitesi ve fatalitesinin etki büyüklüğünü inceleyen bir araştırmadır. Dünyada ilk görüldüğü tarih olarak ifade edilen Aralık 2019 ile Aralık 2020 zaman dilimleri arasında yapılan kapsamlı literatür taraması (Pubmed, Medline, Cochrane Library, Science Direct, ProQuest, Ulakbim, Sağlık Bakanlığı, YÖK, WHO Global Index) gerçekleştirildi. Çalışma için seçme kriterleri belirlendi. Çalışmaya seçme kriterlerine uyan 21 çalışma dahil edildi. Araştırmada analiz edilen makaleler, birbirinden bağımsız iki kodlayıcı tarafından kodlanarak, araştırmaya dahil edilecek çalışmaların metodolojik kalitesi “Jadad skoru” ve “Newcastle Ottawa Ölçütü (NOS)” kullanılarak değerlendirildi. Araştırmaya orta ve yüksek kalitedeki çalışmalar dahil edildi. Verileri analiz etmek için Comprehensive Meta Analysis (CMA) programının üç sürümü kullanıldı. Meta Analiz sonuçlarını değerlendirdiğimizde Covid-19 enfektivite ve fatalitesi üzerine yapılan çalışmamızın etki büyüklüğü ($d=0.092$; $p=0.000$) olarak hesaplandı. Cohen’e (1988) göre araştırmalar yüksek etki büyüklüğüne sahip ve heterojen yapıda bulundu. Heterojeniteyi araştırmak için yapılan alt grup verilerine ait moderatör analizi sonucuna göre, yaş, cinsiyet, klinik bulgu ve komorbiditenin ortalama etki büyüklüğü için bir moderatör olduğu ($p < 0.05$) saptandı. Bu bağlamda Covid-19 enfektivite ve fatalitesinin demografik özellikler, klinik tablo ve komorbidite ile anlamlı ve etkili olduğu saptandı. Bu araştırmanın, pandemi gibi global halk sağlığı sorunlarında hemşirelik alanında meta-analiz yöntemi kullanılarak yapılan pandeminin ilk yılını kapsayan bir çalışma olması nedeniyle daha geniş bir zaman dilimi kullanılarak, geniş yaş kategorilerinde ve daha farklı ülkelerde yapılan çalışmalarında eklenmesiyle yapılacak çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, enfektivite, fatalite, koronavirüs, SARS-CoV-2, meta-analiz

ABSTRACT

Evin KIRMIZITOPRAK. An Assessment of COVID-19 Infectivity and Fatality: Meta-Analysis Study. Hasan Kalyoncu University, Institute of Graduate Programs, Nursing Doctorate Program, Doctorate Thesis, Gaziantep 2022.

This study, which is carried out using the meta-analysis method, which is at the highest level among evidence-based studies, is a research that examines the effect size of the infectivity and fatality of the Covid-19 virus that shook the whole world. A comprehensive literature search (Pubmed, Medline, Cochrane Library, Science Direct, ProQuest, Ulakbim, Ministry of Health, YÖK, WHO Global Index) was conducted between December 2019 and December 2020, which is stated to be the first in the world. Selection criteria for the study were determined. Twenty-one studies meeting the selection criteria were included in the study. The articles analyzed in the study were coded by two independent coders, and the methodological quality of the studies to be included in the study was evaluated using the "Jadad score" and the "Newcastle Ottawa Criterion (NOS)". Studies of medium and high quality were included in the study. Version 3 of the Comprehensive Meta-Analysis (CMA) program was used to analyze the data. When we evaluated the results of the Meta-Analysis, the effect size of our study on Covid-19 infectivity and fatality was calculated as ($d=0.092$; $p=0.000$). According to Cohen (1988), studies have high effect sizes and are heterogeneous. According to the results of the moderator analysis of the subgroup data to investigate heterogeneity, age, gender, clinical findings and comorbidity were found to be a moderator for the mean effect size ($p < 0.05$). In this context, it was determined that Covid-19 infectivity and fatality were significant and effective with demographic features, clinical picture and comorbidity. Since this study is a study that covers the first year of the pandemic using the meta-analysis method in the field of nursing in global public health problems such as pandemics, it is thought that it will guide the studies to be done by using a wider time frame, by adding studies conducted in wider age categories and in different countries.

Key words: Covid-19, infectivity, fatality, coronavirus, SARS-CoV-2, meta-analysis

BEYAN

Hazırladığım tez çalışmasının tamamen kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanma aşamasından yazım şamasına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, tezde yer alan bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde edindiğimi, tezde yer alan bütün bilgi ve fikirlere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara da kaynaklar listesinde yer verdiğimi, ayrıca tezin çalışılması ve yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Evin KIRMIZITOPRAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
BEYAN.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLOLAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
KISALTMA VE SEMBOL DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Konunun Önemi ve Problemin Tanımı.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Covid-19 Pandemisi.....	3
2.1.1. Koronavirüslerin Genel Özellikleri	5
2.1.2. Epidemiyolojisi	6
2.1.3. Bulaşma Yolları.....	7
2.1.4. Klinik Bulgular.....	8
2.2. Meta-Analiz Yöntemleri	8
2.2.1. Meta-analiz Yönteminin Tarihsel Süreci.....	9
2.2.2. Meta-Analiz Yönteminin Avantajları ve Sınırlılıkları.....	9
2.2.3. Meta-Analiz Yöntemi Hakkında Eleştiriler	11
2.2.4. Meta-Analizin Uygulandığı Çalışmalar	12
2.2.5. Meta-Analizin Temel Basamakları.....	13
2.2.5.1. Meta-Analizin Uygulama Aşamaları	13
2.2.5.2. Araştırma Konusunun/Sorularının Belirlenmesi.....	13
2.2.5.3. Meta-Analizde Literatür Tarama	14
2.2.5.4. Ölçütlerin Belirlenmesi	14
2.2.5.5. Kodlama	16
2.2.5.6. Veri Analizi.....	17
2.2.5.6.1. Yayın Yanlılığının Belirlenmesi:	17
2.2.5.6.2. Meta-analizde Kullanılacak Modelin Belirlenmesi:	18
2.2.5.6.3. Etki Büyüklüğünün Hesaplanması.....	19
2.2.5.6.4. Meta-analizde Heterojenlik Testi.....	19
2.2.5.6.5. Duyarlılık Analizi	20
2.2.5.7. Meta-analiz Çalışmasını Değerlendirme (Sonuçları Yorumlama).....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Araştırma Protokolü ve Kayıt	22
3.2. Literatür Tarama	22
3.3. Araştırmanın Hipotezi	24
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	24
3.5. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	24
3.5.1. Dahil Edilme Kriterleri	24
3.5.2. Dışlanma Kriterleri	24
3.6. Araştırmada Ele Alınan Çalışmaların Kodlanması	24
3.7. Çalışmaların Metodolojik Kalitesinin ve Önyargı Riskinin Değerlendirilmesi....	25
3.8. Araştırmanın Varsayımları	26
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	26
3.10. Verilerin İstatistiksel Analizi	26

3.11. Verilerin Raporlanması.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Betimsel Verilerine Ait Bulgular	28
4.2. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri ve Metodolojik Kalite Verileri	29
4.3. Araştırmaya Dahil Edilen Çalışmalara Ait Meta-Analiz Bulguları	30
4.3.1. Çalışmaların Yayın Yanlılığı	30
4.3.2. Çalışmaların Etki Büyüklüğü.....	32
4.3.3. Moderatöre Ait Analiz Bulguları	33
5. TARTIŞMA.....	36
5.1. Araştırmanın Betimsel Verilerinin Tartışılması.....	36
5.2. Araştırmanın Meta-Analiz Verilerinin Tartışılması	37
5.2.1. Meta-Analiz Sürecinde Olası Yanlılık Riskinin Tartışılması	37
5.2.2. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalara Ait Etki Büyüklüklerinin Tartışılması	38
5.2.3. Araştırmalara Ait Moderatör Analizlerinin Tartışılması.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
6.1. Sonuçlar	40
6.2. Öneriler	41
KAYNAKLAR.....	42
EKLER	49
Ek 1. PROSPERO Kaydı	50
Ek 2. PRISMA Akış Diyagramı.....	56
Ek 3. JADAD Scale	57
Ek 4. JADAD Ölçeği (Türkçe Çevirisi)	58
Ek 5. Newcastle Ottawa Scale.....	59
Ek 6. Newcastle Ottawa Ölçeği (Türkçe Çevirisi)	60
Ek 7. Meta-analize Dahil Edilen Çalışmaların Kodlaması	63
Ek 8. Kontrol Listesi.....	65
Ek 9. İntihal Raporu.....	66
Ek 10. Çalışmaya Ait Araştırmacının Aldığı Eğitim Belgeleri.....	67
Ek 11. Kısa Öz Geçmiş	69

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Betimsel Verilerine Ait Bulgular.....	28
Tablo 4.2. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri Metadolojik Kalite Puanı.....	30
Tablo 4.3. Etki büyüklükleri ve heterojenlik testi.....	33
Tablo 4.4 Demografik Değişkenlere Göre Meta-analiz Sonuçları.....	33
Tablo 4.5. Klinik Bulgulara göre Meta-analiz Sonuçları.....	34
Tablo 4.6. Komorbidite Durumlarına göre Meta-analiz Sonuçları.....	35



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. PRİSMA Akış Diyagramı.....	23
Şekil 4.1. Yayın Yanlılığı Huni Grafiği	31
Şekil 4.2. Çalışmaların Etki Büyüklüklerinin Genel Dağılımını Gösteren Orman Grafiği.	32



KISALTMA VE SEMBOL DİZİNİ

WHO – World Health Organization

DSÖ – Dünya Sağlık Örgütü

CoVs – Coronaviruses

MERS – Middle East Respiratory Syndrome

SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome

KOAH – Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

CMA – Comprehensive Meta Analysis

PRISMA– Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO- International Prospective Register of Systematic Reviews

NOS – Newcastle Ottawa Scale

CI- %95 Confidence Interval (%95 Güven aralığı)

Q- Cochran'ın heterojenlik için Q istatistiği

I² - Homojenlik derecesi için index

T²- Tau-kare heterojenlik ölçüsü

Sd- Serbestlik derecesi

Z - Z Puanı

d- Etki büyüklüğü

N- Çalışma sayısı

n- Örneklem büyüklüğü

P- İstatistiksel anlamlılık

1. GİRİŞ

1.1. Konunun Önemi ve Problemin Tanımı

Dünyada pandemi şeklinde seyreden Covid-19'un görülme sıklığı, hastane bakım gereksinimleri ve fatalitesi göz önüne alındığında, global bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 31 Aralık 2019'da, ilk olarak Çin'in Hubei Eyaletinde yeralan Wuhan Şehri'nde tespit edilen ve nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde görülen bir vaka kümesi bildirilmiştir. Saptanan vakalardan elde edilen örnekler incelendiğinde; yeni bir koronavirüs türünün tespit edildiği ve bu virüsün genetik dizi analizi yapıldıktan sonra, 12 Ocak 2020'de salgının virüsten kaynakladığı açıklanmıştır. Bu virus SARS-CoV-2 olarak adlandırılırken, virüse bağlı ortaya çıkan hastalığa ise Covid-19 adı verildi. Koronavirüs ya da diğer adıyla Covid-19 virüsü, SARS-CoV ve MERS-CoV'unda içine yer aldığı betacoronavirus (beta- koronavirüs) ailesi içinde yer almaktadır. Bu virüs, ortaya çıktıktan sonra, kısa zaman diliminde ve çok hızlı bir şekilde tüm dünyayı etkisi altına almış ve bu durum küresel bir salgın yani "pandemi" olarak ilan edilmiştir. Coronavirus hastalığı (Covid-19), 29 Aralık 2020 itibariyle, kıta ayrımı yapılmaksızın 210 ülkede varlık göstermiş, 1.7 milyondan fazla ölüme ve 79 milyonun üzerinde pozitif vakaya sebep olmuştur (1, 2).

Solunum yoluyla veya enfekte olmuş alanlara temas sonrası mukozal yolla vücuda giren virüs, hafif enfeksiyondan hayati tehlike oluşturacak şiddetli klinik tablolara kadar geniş bir yelpazede klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Temel olarak solunum sistemi enfeksiyonuna sebebiyet veren bu virüs, insanlarda fiziksel sağlığı tehdit etmenin yanı sıra, önemli ölçüde ruhsal sağlık üzerinde de hem akut hem de uzun vadeli etkiler sergilemektedir. Şu an salgınla birlikte normalleşme sürecine gidilse de, zaman içerisinde bir çok mutasyona uğrayarak yaşamını sürdüren virus, bireylerde ileri düzeyde korku, stres ve endişe hisleri uyandırmaya devam etmektedir (3, 4).

Virüsün ortaya çıkmasıyla birlikte tüm dünyaya hızlıca yayılması, bulaşıcılığının çok hızlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca; çok fazla sayıda mutasyonlar geçirerek fatalitesinin artması da göz önüne alındığında, WHO tarafından 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19 pandemi olarak ilan edilmiştir (5).

Virüsün pandemiye başlattığı andan Aralık 2021 tarihine kadar, yani yaklaşık 2 yıllık bir süreçte dünyada 267 milyon kişiyi enfekte etmiş ve 5.2 milyondan fazla insanın da ölümüne yol açarak uluslararası düzeyde bir halk sağlığı sorunu oluşturmuştur. Hızlı

bulaşan ve hastalık yaparak ölümlere neden olan virüsün sık mutasyona uğraması, henüz kanıtlanmış kesin bir tedavisinin olmaması, sosyal alanlarda bireylerin kişisel koruyucuları kullanmaması gibi nedenlerden dolayı Covid-19 vaka sayılarında ve ölümlerdeki artışın devam edeceği öngörülmektedir. Bu hastalıktaki en büyük risk grupları; 65 yaş üzeri bireyler, komorbid hastalığa sahip bireyler, sağlık çalışanları, gebeler ve çocuklardır (3, 6, 7, 8).

Ülkemizde salgının başladığı dönemden itibaren izlenen programa ait değerlendirme yapıldığında; Sağlık Bakanlığı'nın özverili ve yorucu çalışmalarının sonucunda, pozitif vakaların izolasyonunun yanı sıra, yakın temaslı bireylerin tecrit edilmesi sonucunda Covid-19'un yayılması kontrol altına alınmaya başlandığı görülmektedir. Pandeminin başladığı süreden günümüze kadar gelen süreçte, yetersiz epidemiyolojik veriler nedeniyle olası yayılmanın derecesini belirlemede zorluklar yaşanmıştır. Retrospektif olarak olası kesişme noktaları epidemiyolojik araştırmalarla tanımlanmaya çalışılmasının yanında, epidemiyolojik araştırmaların kullanımını desteklemek önem arz etmiştir. Dünya yeni karşılaştığı bu virüsten korunmak, yakalanan bireylerde oluşan tabloyu hafifletmek ve hastalığı tedavi etme konusunda farmakolojik bileşikler geliştirmeye çalışmaktadır. Son dönemlerde aşının bulunması ile birlikte artan bağışıklama çalışmalarına rağmen, Covid-19 yayılmaya devam etmektedir (9).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, Covid-19 pandemisinin ortaya çıktığı andan itibaren bir yıllık zaman dilimindeki enfektivitesi ve fatalitesinin meta-analiz yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Covid-19 Pandemisi

Pandemiler (eski Yunanca'dan pan: tüm + demos: insanlar), bir kıtayı hatta tüm dünya yüzeyine yayılan ve çok şiddetli etki gösteren salgın hastalıkların geneline verilen bir addır. Pandemi; dünyada kaosa neden olan, çok sayıda ülkede hatta kıtada görülen, belirli sınırları olmayıp geniş alanlara etki eden ve öldürücü etkilere sahip olan salgın hastalıkların geneline verilen bir isimdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'Pandemi' kelimesini şöyle tanımlamıştır; bir hastalığın pandemi olarak adlandırılması için üç kriteri sağlaması gerekir. Bu kriterler, daha önce hiç ortaya çıkmamış ilk defa ortaya çıkan bir virüs veya daha önce var olan bir virüsün mutasyon geçirmesi, insanlara kolaylıkla geçmesi ve insandan insana çok kolay bir şekilde ve sürekli bulaşın olmasıdır. Bir hastalığın pandemi olarak kamuoyuna duyurulması, belirgin kriterlerin gerçekleşmesinden sonra DSÖ tarafından yapılır. Covid-19 hastalığı bu kriterleri karşıladığı için 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ bu durumu pandemi olarak adlandırmış ve kamuoyuna duyurmuştur (5).

Mutasyona uğramış veya ilk defa ortaya çıkan bir virüsün insanlar arasında kolayca ve hızlı bir şekilde yayılıyor olması çok ciddi bir kriterdir. Pandemiye neden olan virüsün toplum üzerindeki etkisi farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıkların nedeni ise; virüsün virülansına, enfektivitesine, toplumda yer alan bireylerin immün sisteminin durumuna, insanlar arasındaki temas ve toplumlar arası seyahat sirkülasyonuna, bulaş söz konusu olan kişilerin risk faktörlerinin mevcudiyetine, verilen sağlık hizmetlerinin kalitesine ve o toplumun iklim özelliğine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Günümüzde pandemiye neden olan Covid-19'un insan sağlığı üzerindeki etkisi ve yayılma hızına bakıldığında; ilk olarak koruyucu önlemlerin artırılmasını sağlamak ve bulaşı azaltmak adına DSÖ tarafından tüm dünyada pandemi ilan edilmiştir. Dünya genelinde getirilen kısıtlamalar nedeniyle korunma ve kontrol önlemleri alınmıştır. Bu durumdaki esas amaç, enfeksiyonun toplumlar arası bulaşıcılığını azaltmak ve bu şekilde pandeminin ilk dönemlerinde enfekte olacak bireylerin sayısını azaltmak ve pandemi sonucunda ortaya çıkabilecek ciddi tabloları azaltmak hedeflenmiştir (5, 10) .

Bir salgın söz konusu olduğunda korunma ve kontrol yöntemlerinin üç başlık altında anlatmak mümkündür. Bunlar, kaynağa yönelik, sağlam kişiye yönelik ve bulaşma yoluna yönelik korunma ve kontrol önlemleridir. Bu yöntemler aşağıda sıralanmaktadır:

- ✓ Kaynağa yönelik alınması gereken önlemler: Kaynak bulunup hastalık bildirilmeli, kesin tanı konulduktan sonra hastaların tedavisi yapılmalı, hastalar izole edilmeli, taşıyıcılar aranmalı, şüpheli olanlarının sürveyansı gerçekleştirilmeli, halka sağlık eğitimleri verilmeli, pandemiye sebep olan zoonotik bir hastalık ise hayvanlar yok edilmelidir.
- ✓ Bulaşma yoluna yönelik alınması gereken önlemler: Fiziki çevrenin dezenfeksiyonu sağlanmalı, sağlık eğitimi verilmeli, besin kaynaklarının denetimi yapılmalı, kişisel koruyucu ekipman kullanılmalı, seyahat hareketleri sınırlanmalı, konut koşulları düzenlenmelidir.
- ✓ Sağlıklı bireylere yönelik alınacak tedbirler: Tecrit edilerek gözlem yapılmalı, sağlıklı beslenme eğitimleri verilmeli, aşılamalar gerçekleştirilmeli, kemoprofilaksi ve seroprofilaksi sağlanmalıdır.

Uluslararası ölümcül salgınlara yol açabilecek tehlikeler konusunda her ülke büyük bir risk altındadır. Hastalığa neden olan mikrobun yayılması, yol açabileceği hastalıklar ve ölümlerin yanı sıra salgın hastalıklarının yayılmasıyla oluşabilecek panik, ağır sonuçları ortaya çıkarabilmektedir. Mikroorganizmalarda oluşan yapısal değişimler sonucu yeni mikrobiyal etkenler ortaya çıkabilmektedir. Bu gelişmeler sağlık çalışanları için ekstra önem teşkil eder. Bunun nedeni salgın hastalıklarının neden olduğu sorunların sağlık hizmet sunucularının sorumluluklarını ve iş yoğunluğunu arttıracak olmasıdır (6,11).

Dünya üzerindeki seyahatin gün geçtikçe kolaylaşması, hızla artan küreselleşme, dünyanın en ücra olarak adlandırılan bir bölgesindeki bir salgının çok hızlı bir şekilde kelebek etkisi yaparak bütün ülkeler için hayati düzeyde tehdit oluşturmasına sebep olmaktadır. Pandeminin varlığı ile mevcut komorbid hastalığı olan bireylerin mevcut hastalıklarının yanı sıra salgına yakanlanması, hasta sayısında artışa sebep olmasının yanında hastanelerdeki yoğunluk gerek gelişmekte olan ülkelerde gerekse de gelişmiş ülkelerin sağlık sisteminde ciddi sorunlar oluşturmakta, ölümcül vakaların da sayısını arttırmaktadır (13).

Özetleyecek olursak; çoğu enfeksiyon etkeni özelliklerine göre farklı bulaşma yollarına sahip olmalarına rağmen salgınlara sebebiyet verebilir. Bu salgınların şiddeti etkenin virülansına bağlı olarak zaman içerisinde kendi kendini sınırlandırabilir. Fakat, yüksek enfektivite söz konusu olduğunda kısa ya da uzun sürede etkilerin de ortaya çıkma ihtimali artmaktadır (12, 13).

Pandeminin insanlar üzerinde oluşturduğu etkinin derecesi o virüsün virülansına ve enfektivitesine, kişilerin günlük yaşam alışkanlıklarına ve sosyo ekonomik düzeylerine, toplum bağışıklığına, bireylerin şehirler ve ülkeler arasındaki seyahat sirkülasyonuna, kişilerin yaşamlarında ve çalışma hayatlarındaki mevcut risk faktörlerine, salgın etkeninin uygun olduğu iklime ve yaşadıkları ülkede sunulan sağlık hizmetlerinin kalitesine bağlı olarak olumlu yada olumsuz olabilmektedir (12).

2.1.1. Koronavirüslerin Genel Özellikleri

Koronavirüs ailesi [Coronaviruses (CoVs)], yeryüzünde yaygın görülmesinin yanı sıra, gribal enfeksiyon belirtileri gibi hafif bir klinik tablo gösterirken, Orta Doğu solunum yolu sendromu [Middle East respiratory syndrome (MERS)] veya şiddetli akut solunum yolu sendromu [severe acute respiratory syndrome (SARS)] gibi çok ciddi ve ölümcül enfeksiyonlar ortaya çıkarabilen bir virüs ailesidir (13).

Koronavirüsler köken olarak coronaviridae (CoV) ailesine mensup olup, memeli hayvanlarda, kuşlarda ve insanlarda solunum yolunda enfeksiyon oluşturan tek zincirli ribonükleik asit virüsleridir. Bu virüsler mikroskop altında değerlendirildiğinde taç şeklinde bir görüntü sergilerler. Bundan dolayı latince taç anlamına gelen “corona” ismi ile tanımlanmaktadır (14).

Koronavirüslerin insanlarda görülebilen, bireyler arasında çok kolay bulaşabilen farklı alt tipleri (HKU1-CoV, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-229E,) mevcuttur. İnsanlar arasında sirkülasyona neden olan bu alt türlerin en belirgin özelliği soğuk algınlığına sebep olmasıdır. Bunların yanı sıra, hayvanlarda da görülen birçok CoV alt türü mevcut olup, bu tür virüslerin hayvanlardan insanlara bulaştıktan sonra ciddi klinik tabloların görülmesine sebep olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, SARS-CoV'nin ilk olarak misk kedilerini, MERSCoV'nin de tek hörgüçlü develeri ve insanları enfekte ettiğini göstermektedir (15, 16).

Yapılan araştırmalarda SARS-CoV'nin daha önceden bilinmeyen ve 21. yüzyılın ilk uluslararası acil durum virüsü olarak ortaya çıkmasıyla birlikte birçok insanın ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. 2012 yılında yine aynı virüs familyasından gelen ve daha önce hiç görülmemeyen MERS-CoV'un da insanlarda ya da hayvanlarda varlığı gösterilmiştir (17).

DSÖ'ne ait Çin Ülke Ofisi tarafınca 31 Aralık 2019 tarihinde yapılan açıklamada, Çin'in Hubei eyaletinde yer alan Wuhan şehrinde varlığını gösteren ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen pnömoni vakaları olduğu kamuoyuna bildirilmiştir. Vakaların Wuhan'da yer alan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarında çalışanlarından

kaynaklandığı açıklanmıştır. Sağlık tesislerine yüksek ateş ve solunum güçlüğü ile başvuran hastaların yapılan radyolojik incelemelerinde, akciğerlerinde bilateral pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgulara rastlanılmıştır. Ölen vakalar incelendiğinde; çoğunlukla ileri yaştaki bireyler veya ilk belirtilerin yanı sıra sistemik hastalığa (hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları (KOAİ), kardiyovasküler hastalık ve kanserler başta olmak üzere diğer immünespresif durumlar) sahip olan bireyler olduğu saptanmıştır (18).

Elde edilen bulgular doğrultusunda 7 Ocak 2020 tarihinde etkenin, coronaviridae ailesinin yeni bir üyesi olan CoV (novel CoV (2019-nCoV)) olduğu açıklanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV, CoV hastalığı (CoV disease (COVID-19)) olarak kabul edilmiş olup; virüsün SARS CoV ile olan yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak da adlandırılmıştır (2).

30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ, Covid-19 salgınına “Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu” olarak adlandırmış; salgının ilk olarak görüldüğü Çin haricinde 113 ülkede de Covid-19 vakalarının ortaya çıkması, virüsün yayılım hızı ve ölümcül sonuçlarından dolayı 11 Mart 2020’de küresel salgın (pandemi) olarak adlandırmıştır. Bu süre zarfında koronavirüs salgını bildirilmeyen tek kıta Antarktika olarak kayıtlara geçmiştir (1).

Kümülatif insidans ve vaka sayıları, kıtalara hatta ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Demografik özellikler, nüfus yoğunluğu, ülkedeki test yapma-raporlama kapasitesi ile hastalığı kontrol etme stratejileri gibi bir çok faktöre bağlı olarak bu veriler değişiklik göstermektedir. Özellikle sosyoekonomik durumu düşük bölgelerde, uzun süreli toplu yaşam alanları ve yaşlı bakımevlerinde kalanlarda hastalık riskinin çok yüksek olduğu saptanmıştır (19).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Covid-19 hastalığı, solunum yoluyla geçen ve ciddi pnömöni ile ilerleyerek hayati tehlike yaratabilen bir hastalıktır. Virüsün familyası ve etkeninin özelliği SARS virüsüne benzemesinden dolayı SARS-CoV-2 olarak da adlandırılmıştır. Pandeminin Aralık 2019’da başlamasından dolayı başlangıç yılına ithafen, Covid-19 adı verilmiştir. Covid-19 ilk olarak 2019 Aralık ayında Çin’in Wuhan şehrinde deniz mamüllerinin satıldığı bir pazarın çalışanlarında ve bu pazardan alışveriş yapan bireylerde tanımlansa da, ilerleyen günlerde bu alanla ilgisi olmayanlarda da görülmüştür. Salgın yayıldıkça insandan insana geçiş temel bulaş kaynağı olmuştur. Çin dışında ilk vaka Ocak 2020’de Tayland’da görülmüştür. Gittikçe tüm dünyada vakaların artması üzerine Mart 2020’de DSÖ tüm

dünyaya hastalığın pandemi olduğunu ilan etmiştir (1).

Türkiye’de ise 10 Ocak 2020 tarihi itibarıyla, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, Covid-19 Bilim Kurulu oluşturularak çeşitli önlemler alınmıştır. Alınan önlemler sayesinde sınırlarımızın olduğu bir çok ülkelerden oldukça sonra, 11 Mart 2020’de ilk Covid-19 vakası ülkemizde görülmüştür. 8 Aralık 2021 tarihinde ve yaklaşık 2 yıllık bir süreçte dünyada 267.538.791 vaka, 5.290.031 ölüm; Türkiye’de ise 8.943.937 vaka, 78.215 ölüm bildirilmiştir. Hala dünya genelinde devam etmekte olan Covid-19 pandemisi nedeniyle hergün vaka-ölüm oranları değişmektedir. Virüsün mutasyon geçiriyor olması bağışıklama çalışmalarını da etkilemektedir (6).

2.1.3. Bulaşma Yolları

Covid-19 virüsü, enfekte bireylerin hapşırması, öksürmesi veya konuşması esnasında damlacık yoluyla ortama yayılan virüslerin, solunum yolu ve/veya mukozal yolla doğrudan temas ile bulaşmaktadır. Ayrıca; virüsün bulunduğu enfekte olmuş yüzeye dokunarak ellerin göz, ağız ve burun mukozalarına temas etmesi sonucunda bulaş söz konudur. Bulaşma, virüsle olan temas şekline ve maruziyet süresine, maruz kalınan ortamın özelliğine, kişisel koruyucu donanımları kullanıp kullanmadığına ve viral yüke göre değişiklik göstermektedir. İyi havalandırılmamış, kalabalık ve kapalı ortamlarda Covid-19’un çok daha hızlı bulaştığı bildirilmektedir. İkincil olarak etkilenen gruplar incelendiğinde ise; hane halkı temasları ve kişisel koruyucu ekipmanları kullanmayan sağlık çalışanları karşımıza çıkmaktadır. Bunları kişisel koruyucu önlemlerin alınmadığı toplu yaşanan kapalı ortamlar (yurt, cezaevi, askeri birlik vb.), ibadet amacıyla toplanılan yerler ve yaşlı bakım evleri izlemektedir. Covid-19 virüsünün ortaya çıkmasından günümüze kadar geçirdiği sık mutasyonlar bulaştırıcılık süresini etkilemektedir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda, Covid-19 etkeni gastrointestinal sistemde varlığı tespit edilmiş olup feko-oral bulaştırıcılık konusunda henüz kesin bir sonuca rastlanılmamıştır. Literatürde transplasental bulaşma ile ilgili araştırma yapıldığında ise; verilerin kısıtlı olmasının yanı sıra plasental bulaşım olabileceğine ilişkin olgular tanımlanmıştır (20, 21, 22).

2.1.4. Klinik Bulgular

Covid-19 ile ilgili yapılan araştırmalar virüsün kuluçka süresinin ortalama 2-7 gün arasında değiştiğini göstermektedir. Bu süre sonunda enfekte kişilerin bir kısmında durum asemptomatik seyrederken, enfekte olan diğer grupta ise farklı klinik bulgular gösterebilmektedir. Covid-19'a ait en sık görülen klinik bulgular; yüksek ateş, solunum güçlüğü, öksürük, şiddetli baş ağrısı, vücutta ve kaslarda ağrılar, halsizlik, ishal, koku ve tat kaybıdır. Enfekte hastaların çoğunda hastalık şiddeti hafif ile orta düzeyde olduğu için hastaneye yatırmaya gerek kalmadan evde geçirebilirler. İleri düzeydeki hastalar ise, nefes almada zorluk, göğüste basınç veya göğüs ağrısının yanı sıra hareket kaybı ve konuşma güçlüğü gibi ileri düzey semptomlarla acil tıbbi müdahaleye gereksinim duyarlar. Bu semptomların hepsi aynı anda görülebilmekle birlikte, bir veya birkaçı da bir arada görülebilir. Guan ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında; %88.7 oranı ile ateş ve % 67.8 oranı ile öksürük en çok karşılaşılan bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (23).

2.2. Meta-Analiz Yöntemleri

Sağlık alanında çalışan bilim insanları son yıllarda kanıta dayalı uygulama ve çalışmalar alanında büyük gelişmeler yapmış olup, bu ilerlemede meta-analiz çalışmaları kanıta dayalı tıp alanında çok önemli bir kaynak oluşturmuştur. Meta-analiz, belirlenen bir konu üzerinde yapılmış, her biri birbirinden bağımsız çalışmaların ve farklı birçok çalışmanın araştırma verileri ele alınarak yapılan istatistiksel analiz yöntemidir. Meta-analiz, klinik alanında çalışanlar ve tıbbi araştırmacılara ilgili alanda yapılan çalışmaların sonuçlarını özetleyerek nicel yöntemler sunar ve yapılan çalışmaların sonuçlarının kıyaslanarak ortak bir sonuca ulaşmayı sağlar (24, 25, 26, 64).

“Meta”nın kelime anlamı; ileri, öte anlamına gelmekte olup, “analizin analizi” şeklinde tanımlanmaktadır. Başka bir tanım yapılacak olursa; sistematik derleme basamakları takip edilerek ilgili araştırma alanındaki en az iki ve ya daha fazla birbirinden bağımsız araştırma sonuçlarının nicel olarak analiz ve sentez edilmesine fırsat sağlayan bir istatistik yöntemi olarak adlandırılır (27).

2.2.1. Meta-analiz Yönteminin Tarihsel Süreci

Meta analiz alanında yapılan ilk çalışma 1904 yılında Karl Pearson tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk meta-analiz araştırması tıp alanında yapılmış olup, araştırma tifo ateşine karşılık aşılamanın etkisi üzerinde yapılmıştır. Pearson, araştırmasında korelasyon kat sayılarını kullanarak, aşılama ve enfeksiyon arasındaki ilişkiyi incelemiştir ve korelasyon ortalamasını çıkararak tedavinin etki büyüklüğünü hesaplamıştır. Pearson'ın geliştirdiği ilk meta-analiz, günümüzde kullanılan meta analizin tüm özelliklerini içerisinde barındırmaktadır. 1930'lu yıllarda Tippet tarafından birbirinden bağımsız çalışmalarda istatistiksel anlamlılık testlerini birleştiren yöntemler geliştirilmiş ve Yates ile Chocrane tarafından da bulguların birleştirilmesiyle çalışmanın etkileri tahmin edilmiştir. 1976 yılında sağlık alanı dışında Glass tarafından meta-analiz eğitim alanında da kullanılmaya başlanmıştır ve diğer alanlarda bunu takip etmiştir (28).

2.2.2. Meta-Analiz Yönteminin Avantajları ve Sınırlılıkları

Spesifik bir konu üzerinde yapılmış, birbirinden bağımsız birçok araştırmanın analiz sonuçlarının bir araya getirilerek sentezlenmesinin avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir (24, 28, 29, 30).

Avantajlar:

- Meta-analiz çalışmaları istatistiksel verilere dayanarak çıkarımlarda bulunmamıza olanak sağlar.
- Araştırmada ele alınan konunun kapsamlı ve sistematik bir şekilde özetlenmesine imkan tanır.
- Bireysel olarak yapılan bir çalışmanın izlenen sonucunun bir artefakt veya şans sonucu olup olmadığını açıklar.
- Bireysel yapılan çalışmalar istatistiksel olarak anlamlılıkla sonuçlanmak için minimal örneklem büyüklüğüne sahip olabilirler. Oysaki meta-analiz bu çalışmaların sonuçlarını bir araya getirir.
- Meta analizde ele alınan bireysel çalışmalardan benzer sonuçlar elde edilmiş ise bunları bir araya getirmek, çalışmalarda yer alan diğer ilişkilerin gücünü veya yapılan bir uygulamanın sonuçlarının geçerliliğini artırır.

- Bireysel olarak yapılan çalışmaların farklı bulgulara sahip olması durumunda, alt grup analizleri yolu ile bu farklılıkların sebepleri araştırılarak yeni hipotezlerin oluşturulmasına veya yeni bilgilere ulaşılmasına olanak sağlar.
- Farklı çalışmalarda denenen çeşitli müdahalelerin etkinliklerini karşılaştırmaya olanak sağlar.
- Bilim, politika, tıp ve koruyucu sağlık uygulamalarında çabuk ve güvenli ilerlemeyi kolaylaştırırken kanıt elde etmede önemli bir rol oynar.
- Önerilen metodolojik kılavuzların basamakları eksiksiz yürütüldüğü ve raporlandığı takdirde; şeffaf, tekrarlanabilir ve güncellenebilir olmasıyla araştırmalara bilimsel bir bakış açısı kazandırır, değiştirilebilir ve geliştirilebilir olması özelliğiyle de bilginin bir dogmaya dönüşmesini engeller.

Sınırlılıklar:

- Araştırmaya alınan çalışmaların analizinde güvenilirlik düzeyi, “önemsiz”, “anlamsız” olarak elde edilen veriler de dahil olmak üzere tüm verilere yer verilmekte ve bu da yanlışlık yöntemi için ciddi bir tehlike oluşturur.
- Gözlemsel çalışmalar gibi bazı çalışmaların tasarımından kaynaklanan çalışma içi yanlışlık, çalışmalar arasındaki heterojenite/varyasyonlar ve yapılan analiz sonrası elde edilen verilerin raporlanırken yanlışlık hususları dikkatlice ele alınmadığı durumlarda yanıltıcı yanıt çıkarımlarına neden olabilme potansiyeli yüksek bir yöntemdir (Örneğin; huni grafiğine ait istatistiksel yöntemlerin yanlış kullanımı, heterojenliğin yanlış yorumlanması ve yanlışlık riskinin hatalı olarak değerlendirilmesi gibi).
- Analizlerde yetersiz kanıtları tespit edildiğinde, bu boşlukların üstesinden gelebilecek bir yöntem değildir.
- Geçerli bir metodolojik klavuzu olmasına rağmen, araştırmacıların öznel karar vermelerini gerektiren durumlar mevcuttur (Analizin sınırlarını belirlemek, moderatör değişkenin nasıl kodlayacağını belirlemek gibi). Bu kararı verme sürecinde; klinik/metodolojik bilgi ve deneyime sahip, klinik muhakeme yeteneği olan çalışmacıların yer alması, çalışmanın kalitesinde ciddi bir belirleyicidir.

2.2.3. Meta-Analiz Yöntemi Hakkında Eleştiriler

Meta-analiz yöntemi araştırma yapan toplulukların geniş bir kitlesi tarafından kabul görülsede, literatürde yonteme ilişkin eleştiriler de mevcuttur. Michael Borenstein ve arkadaşları var olan eleştirileri 6 başlıkta toplayıp yanıtları ile birlikte aşağıdaki şekilde sıralamışlardır (31).

İlk ve en yaygın olan eleştiri; “ Elmalar ve Armutlar Problemi ” adlı eleştirisidir. Bu eleştiri birbirinden farklı çalışma türlerinin aynı analizde birleştirilerek genelleme yapılmasının doğru olmayacağı yönündedir. Eleştiri yapanlara göre genel etkinin çalışmalar genelinde muhtemelen önemli farklılıkların görmezden gelineceği yönündedir.

Yanıt: Çalışmalar arasında farklılıkların kaçınılmaz olacaktır. Meta-analizdeki zorluk değerlendirmeye alınacak çalışmaların ne kadar benzer olması gerektiğine karar vermedir. Bu nedenle, araştırmada ele alınacak çalışmaların uygunluk kriterlerini belirtirken farklı görüşler değerlendirilir. Ayrıca; meta-analiz doğası gereği bireysel çalışmalardan daha geniş soruları tarif etmektedir. Bu farklılıklar tespit edilip tanımlanırsa, bu durum meta-analizin daha güçlü olmasını sağlayacaktır.

İkinci eleştirel yaklaşım; bir sayının bir araştırma alanını özetlemeyeceği yönündedir. Meta-analizde yapılan analizin genel etkiye odaklanarak, çalışmalar arası uygulama etkilerinin değişebileceğinin göz ardı edilmesidir.

Yanıt: Meta-analizin amacı etki büyüklüklerini sentezleme olmalıdır, raporlaştırma değildir. Dolayısıyla analize dahil edilen çalışmaların genelinde etkiler tutarlı ise, çalışmanın etkisi güçlü olacaktır. Eğer saçılma tutarlı ise, ana etkinin yerine hizmet edebilmektedir. Eğer saçılmalar çok büyük ise odaklanılan konu, genel etkiden saçılmanın kendisine doğru değiştirilmelidir. Genel etkiyi raporlaştıran ve heterojeniteyi görmezden gelen araştırmacılar gerçekte sentezin noktasını kaybetmektedir.

Üçüncü eleştiri: “ Dosya Dolabı Problemi ” eleştirinin meta-analizi geçersiz kılması yönünde olacaktır. Analize dahil edilen çalışmaların matematiksel olarak etkisini göstermesine rağmen, eğer bu çalışmalar mümkün olan tüm çalışmaların yanlı örnekleme sahipse, meta-analiz tarafından rapor edilen ana etki bu yanlılığı yansıtacaktır. Bulguların birçok yönü, uygulama etkileri büyük olan çalışmaların düşük olanlara nazaran yayımlanmasının daha olası olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yayımlanmamış çalışmaların kullanılmaması nedeniyle de dosya dolabı problemi olarak adlandırılmaktadır.

Yanıt: Yayımlanan çalışmaların yayımlanmayanlara göre meta-analize dahil edilmesinin daha olası olması nedeniyle, meta-analizin gerçek etki büyüklüğü olması

gerekenden fazla tahmin edilebileceği endişeye yol açabilmektedir. Yapılan analizde, olası yanlılık miktarı değerlendirilerek sonuçlarından şüphe duyulduğunda analizler arasında yayın yanlılığının etkisi kuvvetli olacaktır. Yayın yanlılığı, literatür taraması yapan herhangi bir çalışma için de geçerli olabilmektedir. Yani analiz yapan birçok kişinin karşılaştığı bu problem, meta-analiz için de geçerlidir.

Dördüncü eleştiri: Düşük nitelikli çalışmaların analize dahil edilmemesi yönündedir. Eğer dahil edilirse, birincil çalışmalardaki temel hata uygulanan meta-analize de aksedeceği yönündedir.

Yanıt: Yapılması planlanan çalışmanın öncelikli olarak dahil etme kriterleri belirlenmeli ve bu kriterlerin çalışmanın niteliğine bağlı belirlenmesi gerekmektedir.

Beşinci eleştiri: Bir önceki eleştirinin yanı sıra bu eleştiri de önemli olan çalışmaların diyagramda solda kalması yönündedir. Çünkü meta-analiz çalışmalarında diyagramda solda kalan çalışmalar göz ardı edilmektedir.

Yanıt: Sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarında tarama yapmadan önce uygunluk kriterleri belirlenmektedir. Bu bağlamda mantık ve yanlılık açısından belirlenen kriterlere uygun çalışmalar seçileceği için sonuçları bakımından yeterince benzer ve yorumlanabilir olmalıdırlar. Ayrıca sonuçlar yanlılıktan mümkün olduğunca uzak tutulmalıdır.

Son eleştiri ise: Aynı araştırmanın verilerinin meta-analize mükerrer dahil edildiği ve bu nedenle etki katsayısının değişikliklik gösterdiği görüşüdür.

Yanıt: Bu eleştiriye ekarte etmenin en iyi yolu, meta-analizde ele alınan çalışmaların tekrarının yaşanmaması konusunda dikkatli olunmasıdır. Bu nedendir ki, kodlama klasörü oluşturularak değerlendirmeye alınacak çalışmalar en az iki araştırmacı tarafından değerlendirilmektedir.

2.2.4. Meta-Analizin Uygulandığı Çalışmalar

Meta-analizi, herhangi bir türdeki niceliksel çalışmalara uygulanabilir: yarı deneysel çalışmalar, kontrollü klinik çalışmalar, gözlemsel çalışmalar (kohort, vaka-kontrol çalışmaları vb.) gibi. Bir çok meta-analiz çalışması nedensel ilişkileri açıklamayı hedeflese de, nedensel olmayan ilişkileri de incelemede, tanımlayıcı araştırmalara, tarama çalışmalarına, tanı yöntemlerinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarına, maliyet-etkinlik çalışmalarına ve diğer konulara da uygulanabilir (24, 29).

2.2.5. Meta-Analizin Temel Basamakları

2.2.5.1. Meta-Analizin Uygulama Aşamaları

Bir meta-analiz çalışmasına ait uygulama aşamaları aşağıda sıralanmaktadır (32, 33).

1. Problemin ne olduğu tanımlanmalıdır.
2. Yapılması planlanan meta-analizine bireysel çalışmaların dahil edilme kriterleri belirlenmelidir, yani araştırma ölçütleri belirlenmelidir.
3. Belirlenen ölçütlere göre bireysel araştırmalar elde edilmelidir.
4. Yapılacak meta-analizin karakteristiğine göre her çalışma kodlanmalı ve sınıflandırılmalıdır.
5. Bireysel olarak yapılmış olan çalışmaların sonuçları birleştirilmelidir ve seçilen çalışmaların kalite kontrol/ hassaslık incelemeleri yapılmalıdır.
6. Meta-analizin karakteristikleriyle birleştirilmiş bulgular arasındaki ilişki kurulmalıdır. Analize alınacak çalışmalarda kullanılacak etki büyüklüğüne karar verilmeli ve her çalışma için etki büyüklükleri tek tek hesaplanmalıdır. Bunun için uygun istatistiksel analizler seçilmeli ve hipotez kontrol edilmelidir. Ayrıca, çalışma konusuna giren değişkenler varsa belirlenmelidir.
7. Elde edilen sonuçlar yorumlandıktan sonra, yukarıda bahsedilen işlem aşamalarının detayları meta-analiz verileriyle birlikte mutlaka rapor edilmelidir.

2.2.5.2. Araştırma Konusunun/Sorularının Belirlenmesi

Araştırmacının araştırma konusunu/sorusunu belirleyebilmesi için ilgili alanda yeterli birikime sahip olması ve ayrıca araştırması planlanan konunun da sınırlarını iyi bilmesi gerekmektedir. Araştırma konusunu belirlerken dikkat edilmesi gereken bir husus, yapılacak araştırmanın literatürde büyük oranda mevcut olması ve istatistiksel tekniklere yanıt verebilecek düzeyde ölçülebilir sonuçları olan araştırmalar değerlendirilmelidir. Araştırma sorusunu kararlaştırmaya dair yapılan literatür taramasında konuyla ilgili yapılan çalışmaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri bakımından da incelenmesi, yapılacak çalışmanın popülasyonunu belirlemede büyük katkı sağlayacaktır.

2.2.5.3. Meta-Analizde Literatür Tarama

Bir araştırmanın meta-analize kabul edilmesi veya çıkarılması için, araştırma konusu/sorusu belirlendikten sonra yapılacak meta-analizin hedefi doğrultusunda dahil edilme ve çıkarılma kriterleri belirlenmelidir. Araştırma sürecinde bulacağımız her bir araştırmanın örneklem büyüklüğü birbirinden farklı olabileceği unutulmamalıdır. Önemli olan değerlendirmeye alınacak araştırmaların meta-analiz için gerekli verileri içermesidir. Yanlılık olasılığını da en aza indirmek için, geniş kapsamlı ve uzun zaman dilimini kapsayacak şekilde bir taramanın yapılması, yapılacak çalışmanın güvenilirliğini arttıracaktır. Çok detaylı bir literatür taramasının meta-analiz çalışmalarının temelini oluşturacağı unutulmamalıdır. Araştırma sorusu temel alınarak konu ile ilgili spesifik tüm çalışmalara ulaşılması önemlidir. Kayıp ve yayımlanmamış çalışmaların meta-analize olan etkisi de ayrıca önemlidir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, ilgili araştırmacı ile iletişime geçerek eksik/kayıp verilere ve bilgileri elde etmelidir. Bir grup araştırmacılara göre yayınlanmamış çalışmaların bulgularının güvenilirliğinin düşük olması da muhtemeldir, çünkü bir çalışmayı yayınlamak için kabul edilebilir bulunması gerekmektedir. Diğer grup araştırmacılara göre de araştırma kalitesi ve yayınlama olasılığı arasında hiçbir bağımsız ilişkinin olmadığı yönündedir. Literatür taraması yapılırken en önemli hususlardan biri de doğru anahtar kelime kullanılmasıdır. Kullanılacak anahtar kelimeler araştırmanın konusunu içerdiği gibi mutlaka kayıt altında olmalıdır. Literatür taramasında uluslararası ve ulusal birçok veri tabanı olacağı da unutulmamalıdır. Dolayısıyla araştırmanın dili daha önceden belirleneceği için ilgili web tabanlarında anahtarlar uygun dille aranmalıdır.

2.2.5.4. Ölçütlerin Belirlenmesi

Araştırmanın ilk adımlarından biri olan, araştırmaya başlamadan önce belirlenen ve yapılması planlanan meta-analizin hedefi doğrultusunda dahil etme ve çıkarılma kriterleri çerçevesinde bir literatür taraması gerçekleştirilir. Hedef meta-analizden ne istendiğiyle alakalıdır. İlişkili çalışmaların ayıklanması, meta-analiz çalışmalarının en zorlayıcı kısmı olduğu unutulmamalıdır. Bunun nedeni, çalışmanın özelliklerini netleştirmek, bu özelliklerin ne şekilde ölçülmüş olmasını istediğimizi belirlemek, yapılan analizin kalitesi bakımından önem taşır. Belirlenen çalışmalar arasındaki uyumu ile kalitesinin belirlemek için kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Bunlar;

1. Değerlendirmeye alınması planlanan çalışmaların tarafsız bir şekilde seçilmesini sağlamak mümkün değil ise, değerlendirilecek çalışmaların niteliğine yönelik “Körleme Yöntemi” uygulanır. Tarama sonrası hangi çalışmaların dahil edilmesine karar verirken, seçilen çalışmaların sonuçlarından etkilenilmemesi önem teşkil eder. Bu bağlamda en az iki araştırmacı tarafından çalışmalar bağımsız olarak değerlendirildikten sonra kararlar karşılaştırılır.
2. Meta-analiz çalışmalarında, kodlamalar birden fazla kodlayıcı tarafından gerçekleşmişse, kodlayıcıların yaptığı kodlamaların güvenilirliğinin mutlaka hesaplanması gerekir. Bunu hesaplamada kullanılan yöntemlerden biri “Uyuşma Yüzdesi/ Uzlaşma Oranı” olarak adlandırılır. Bu yöntemde kodlayıcılar arası uzlaşılan görüş sayısının toplamı, toplam görüş sayısına bölünmesiyle elde edilir.
3. Birden fazla kodlayıcılar arasında kodlama güvenilirliği için başka yöntemler de mevcuttur. Örneğin; kodlama benzerliğini ölçen Krippendorff Alfa Katsayısı (alfa değeri <0.67 =zayıf; $0.67-0.80$ = orta; $0.80 \leq$ yüksek), Cohen’s Kappa Katsayısı (Kappa değeri $<$ ise şansa bağlı uyumdan daha kötü uyum söz konusu olurken; $0.41-0.60$ orta düzeyde uyum; $0.61-0.80$ iyi düzeyde uyum ve $0.81-1.00$ çok iyi düzeyde uyum) olarak nitelendirilir. Sayılan yöntemlerin hepsi kodlama formunun güvenilirliğini belirlemede kullanılan yöntemlerdir.
4. Meta-analizde çalışmaların kalitesini değerlendirmek amacıyla kalite değerlendirme skalası kullanılabilir.

Çalışma kalitesindeki farklılıklar meta-analiz çalışmalarının uygulanmasında sorun oluşturmaktadır. Düşük kalitedeki çalışmaların meta-analizden çıkarılıp çıkarılmaması hakkında birçok görüş mevcuttur. Bazı istatistikçiler düşük kalitedeki çalışmaların da meta-analize dahil edilmesini savunmaktadırlar. Savunmalarının gerekçeleri aşağıdaki gibidir (24, 29).

- i. Çalışma sayısının artması incelenen konunun farklı şartlarda incelenmesine olanak sağlayacağı, istatistiksel testlerin gücünü arttıracacağı ve daha dar güven aralığı vereceği;

- ii. Gerçekten bir etki varsa, çalışma sayısının artmasıyla birlikte tutarlılığın da tüm koşullarda daha gerçekçi olduğu gösterilebilecektir. Eğer etki sabit değilse, analize alınan çalışmaların sayısının artması ile tutarsızlığı saptamak ve bu tutarsızlığın kaynaklarını açıklayabilme olanağı sağlayacaktır.

Çalışma kalitesinde var olan farklılıkları da analize katmanın bir yolu, araştırmaya alınması planlanan her çalışmada istenilen özelliklerin var olup olmaması çerçevesinde kalite düzeyini saptayacak bir skora ve kalite sıralama sisteminin kullanılmasıdır (29, 32, 34).

Meta-analiz çalışması yaparken araştırmaya dahil edilecek çalışmaların kalitesinde farklılıklar söz konusu bulunduğu zaman seçilebilecek olası yaklaşımlar aşağıdaki gibidir:

1. Eldeki çalışmaların bulgularını birleştirmeden önce düşük kalitede olan çalışmaları çıkarmak,
2. Duyarlılık analizinin (“sensitivity analysis”) bir formu olarak, kötü kaliteli çalışmalar çıkarıldığı zamanki birleştirilmiş bulgular ile tüm çalışmaların birleştirilmiş bulguları tekrardan mukayese etmek (önce en kötü kalitede olan çalışma çıkarıldıktan sonra birleştirilmiş bulgular yeniden hesaplanır, sonra ikinci en kötü kalitedeki çalışma çıkarılarak birleştirilmiş bulgular kıyaslanır ve sonra üçüncü en kötü kalitedeki....vb.),
3. Birbirinden farklı kalitede bulunan çalışmaların bulgularını kıyaslamak,
4. Her bir çalışma için, onun kalitesinin belirleneceği bir ağırlık vermek,
5. Eğer araştırmada regresyon analizi kullanılıyor ise, modelde bağımsız değişken olarak çalışmanın kalitesinin bir ölçümünü kullanmak ve kalitede ortaya çıkan farklılıkların etkisini istatistiksel olarak kontrol etmek,
6. Eğer elimizde çok az sayıda çalışma varsa veya hiçbir çalışma meta-analiz uygulamak için kabul edilebilir düzeyde değil ise, bu durumda meta-analizi bırakarak araştırmacıların daha iyi araştırmalar yapması yönünde öneride bulunmak.

2.2.5.5. Kodlama

Meta-analizde değerlendirilecek çalışmaların hangi verilerin nasıl kodlanacağı ile ilgili kesin bir kural yoktur. Araştırmacı/araştırmacılar bu konuda kendileri karar verir ve bir form oluşturur. Bu form SPSS veya Microsoft Excel programları kullanılarak hazırlanabilir. Hazırlanan bu forma kodlama formu adı verilir. Seçilen araştırmaların belirlenen kodlama kriterleri doğrultusunda kodlanması ve analize uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Kodlamanın içeriğini temel başlıklar altında verecek olursak;

- ✓ Çalışmanın adı/kimliği
- ✓ Çalışmanın yazarı ve yayımlandığı yıl
- ✓ Deney ve kontrol grubundaki (eğer varsa) katılımcı sayısı
- ✓ Deney ve kontrol grubundaki standart sapmaları
- ✓ Etki büyüklüğü türlerini elde edebilecek istatistikler (sd,Q, I², T²,N,p vb)

Rastgele seçilen çalışmalarda ise; hazırlanan kodlama protokolünün pilot uygulaması yapılmalıdır. Birçok kaynak bu pilot uygulamanın çalışmaların %30'unu içermesi gerektiği yönündedir (35).

2.2.5.6. Veri Analizi

Meta-analiz çalışmalarında, çalışmaların etki büyüklüğü ile varyansların bulunması ve belirlenen grupların karşılaştırılması için en çok kullanılan istatistik programı Comprehensive Meta Analysis (CMA) programıdır. Dahil edilme kriterlerine uyan çalışmaların istatistiksel olarak birleştirilmesi gerekir. Bu istatistiksel birleştirme analizlerini 5 başlık altında inceleyecek olursak;

2.2.5.6.1. Yayın Yanlılığının Belirlenmesi:

Meta-analiz çalışmaları farklı çalışmaların birleşimi esasına dayandığı için en çok karşılaşılan problemlerden biri yayın yanlılığıdır. Bunun nedenini, farklı çalışmaların birleşiminin neden olduğu potansiyel hata ve yanlılık oluşturur ve bu da hesaplanacak ortalama etki büyüklüğünü etkiler. Yanlılığa neden olan hususları sıralayacak olursak; yapılan çalışmanın sonuçları anlamsız çıktığı için yayınlanmasında çekingen davranılması veya ilgili çalışmalara yayınlanma şansı verilmemesi, dil yanlılığı, aynı çalışmalardan elde edilen bulguların tekrarlanması, dahil etme kriterlerinin seçiminde kolay elde edilebilecek kriterlerin seçilmesi vb. Yayın yanlılığı tespit edebilen ve yapılan meta-analiz çalışmasını ne kadar etkilediğini öğrenmek için çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılmaktadır. Bu istatistiksel yöntemlerin en yaygın olanları huni grafiği (funnel plot) ve orman grafiği (Forest plot) dir. Bunların yanı sıra Egger's methodu, Rosenthal'ın korumalı N'i (Rosenthal's fail safe N), Orwin'in korumalı N'i (Orwin's fail safe N), begg ve Mazlumdar'ın sıra korelasyonu, Duval ve Tweedie'nin kırpma ve doldurma (Duval&Tweedie Trim and Fill) yöntemleridir.

Huni grafiği; çalışma büyüklüğü ve etki büyüklüğü arasındaki ilişkiyi gösterme için kullanılır. X ekseninde etki büyüklüğü yer alırken Y ekseninde ise standart hataya yer verilir. Y eksenine paralel olmak üzere X ekseninin tam ortasından bir çizgi çizilir. Huni grafiğindeki asimetriklik yayın yanlılığına işaret eder. Örneğin; Y eksenine çizilen çizginin alt tarafına doğru bir yığılma söz konusu ise veya çizilen çizginin bir tarafındaki çalışma sayısındaki artış yayın yanlılığı olduğunu gösterir. Huninin üst kısmına doğru çalışmaların toplanması ve bunların da simetrik olarak dağılması yayın yanlılığının olmadığı şeklinde yorumlanır.

Orman grafiği; araştırmaya alınan her bir çalışmanın etki büyüklüğü ile aynı çalışmaya ait güven aralıkları tek bir grafikte gösterilir. Grafikte her çalışmanın karşısında görünen dikdörtgen şeklindeki semboller o çalışmadan elde edilen etki büyüklüğünü, dikdörtgenlerin boyutu çalışmanın ağırlığını ifade ederken, dikdörtgenlerin yanında yer alan çizgiler ise o çalışmaya ait güven aralığını ifade eder. Güven aralığı %95 olarak ifade edilir. Çizgilerin uzunluğu veya kısalığı güven aralığı konusunda bilgi vermektedir. Grafiğin en altında yer alan elmas şeklindeki sembol ise ortalama etki büyüklüğünü yansıtmaktadır. Bu şekil sıfır (0) çizgisini aşarsa deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı, aşmazsa deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu şeklinde yorumlanır. Çalışmaların karşısında yer alan ve onların güven aralığını gösteren yatay çizgi, etkisizliği gösteren sıfır çizgisini geçmemesi gerekir, eğer geçerse bu çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterir. Yapılan çalışmanın anlamlı bir istatistiğe sahip olduğunu söyleyebilmek için genel etki büyüklüğünü gösteren sembolün, etkisiz anlamına gelen sıfır çizgisiyle kesişmemesi gerekir.

2.2.5.6.2. Meta-analizde Kullanılacak Modelin Belirlenmesi:

Meta-analiz çalışmalarının çoğunda iki istatistiksel model kullanılır. Bunlar sabit etki modeli ve rastgele etkiler modeli olarak bilinir. Yapılan çalışmada hangi modelin kullanılacağına heterojenlik testi sonucu karar verilir. Heterojenlik testi sonucu homojen ise sabit etki modeli, heterojenlik testi sonucu heterojen ise rastgele etkiler modeli tercih edilmelidir. Sabit etki modeli, analizdeki tüm çalışmaların tek bir etki büyüklüğü olduğunu ve incelenen etkilerdeki tüm farklılıkların örneklem hatasından kaynaklandığını varsaymaktadır. Bu modelde genellikle küçük çalışmalar dikkate alınmaz. Rastgele etkiler modelinde ise, varsayımların sağlanamadığı durumlarda sabit etki modeli kullanılır. Sabit etki modeline nazaran rastgele etkiler modelinde küçük çalışmalar göz ardı edilmez. Eğer

farklı popülasyonlar da yapılan girişimsel bir çalışmanın etkisi araştırılıyorsa rastgele etkiler modelinin kullanması doğru bir yaklaşım olacaktır.

2.2.5.6.3. Etki Büyüklüğünün Hesaplanması

Bir meta-analiz çalışmasında etki büyüklüğünün hesaplanması büyük önem teşkil etmenin yanı sıra, değişkenlerin meta-analiz çalışmasını nasıl etkilediği hakkında bilgi sağlamaktadır. Etki büyüklüğü hesaplamak için çok sayıda değerlendirme şekli mevcuttur. Bunları özetleyip en sık kullananları sınıflandıracak olursak; (36).

- ✓ Standartlaştırılmış ortalama farkı (Cohen's d ya da Hedge's d),
- ✓ Ham ortalama farkı (D),
- ✓ Olasılık oranı; bir olayın olma ihtimalinin olamama ihtimaline olan oranı (Odds ratio),
- ✓ Risk Oranı; bir hastalıkla karşılaşma durumunda, iki farklı grubun bu hastalığa yakalanma risklerinde herhangi fark olup olmadığını belirleyen oran
- ✓ Hız oranı; bir hastalık söz konusu olmayıp risk altında olan bireylerin ilgili dönemde hastalığa yakalanma olasılığı
- ✓ Prevelans; hastalığın sınırlı zamanda ne sıklıkla tekrar ettiğini belirler
- ✓ Görel risk; bir etkene maruz kalanların etkene maruz kalmayan kişilere oranı

Bunların yanı sıra farklı desenlerdeki çalışmaların etki büyüklüğü hesaplamasında; aritmetik ortalama, standart sapma t, F veya r değerleri kullanılmaktadır.

Cohen etki büyüklüğünü ifade etmek için "d" harfini kullanmış ve aşağıda belirtilen durumlarda etki büyüklüğünün kullanılabilirliğini belirtmiştir (1988).

1. İki grubun karşılaştırılması söz konusu ise
2. Sürekli iki değişken arasında yer alan korelasyon ölçülüyorsa
3. İki'den fazla grup söz konusu ise, bu gruplar arasındaki farkı göstermek için de kullanılmaktadır (37).

2.2.5.6.4. Meta-analizde Heterojenlik Testi

Ele alınan çalışmaların istatistiksel sonuçları birbirleriyle uyumlu olması homojeniteyi, çalışmaların istatistiksel değişiklikleri ise heterojenite olarak ifade edilmektedir. Sonuçta farklı çalışmaların bulguları hiçbir zaman birbiriyle benzer olamaz. Meta analiz çalışmalarında aslında bütün mesele, farklılıkların olup olmasının yanı sıra, o farklılıkların makul bir şekilde gözardı edilip edilmeyeceğidir. Meta-analiz

çalışmalarında birleştirilmiş bulguları kullanmadan önce, heterojenite için istatistiksel test yapmanın yanı sıra bulguların görsel olarak da incelenmesi (tercihen grafiğe dökülmesi) gerekir.

Heterojenite için yapılan istatistiksel testlerin sonucunda düşük bir p değeri söz konusu ise, ele alınan çalışmaların bulguları arasındaki farklar ihmal edilemez. Fakat; heterojenite için yapılan testler düşük bir güce (power) sahiptir, ayrıca net olarak tanımlanmış anlamlılık düzeyi (kritik düzeyi) bulunmamaktadır. Buna istinaden, p değeri çok yüksek olmadığı sürece olası heterojenite aynı zamanda görsel olarak da değerlendirilmelidir. Yapılan heterojenite test sonucunun $p=0.001$ 'lik anlamlılık düzeyine sahip olmasının anlamı, yapılan çalışmaya ait sonuçların heterojen olduğu anlamına gelir (24, 29).

Heterojenliği üç kategoriye ayırabiliriz. Bunlar; klinik heterojenlik, metodolojik heterojenlik ve istatistiksel heterojenlik olarak adlandırılabilir. Klinik heterojenlik, araştırmada yer alan deneklere uygulanan müdahaleye ve çalışmadaki sonuç değişkeninin çeşitliliğinin çalışmalardaki farklılığı olarak adlandırılır. Örneğin; çalışmada yer alan hastaların yaşı ve cinsiyeti, çalışmanın yapıldığı yer, uygulanacak tedavinin yöntemi, çalışmada yer alacak olan hastaların hastalık şiddeti, tedavi sürecinde kullanılacak olan ilaçlar ve dozajı gibi çalışmanın sonuç değişkenlerinin farklı olmasıdır. Metodolojik heterojenlik ise deneme düzenini ilgilendiren bir heterojenliktir. Örneğin; çalışmanın ne kadar sürdüğü, çalışmanın kalitesi ve kullanılacak istatistiksel yöntemlerin farklı olması şeklinde açıklanabilir. Son olarak istatistiksel heterojenlik ise, çalışmanın etki büyüklüklerindeki değişikliklerle ilgilidir diyebiliriz. Çalışmalar arasındaki heterojenliği değerlendirmede birçok yöntem olsa da, en basit ve en yaygın kullanılan Cochran (1954)'nın önerdiği Q istatistiği yöntemidir. R², H² ve I² istatistikleri de heterojenliğin miktarını belirlemede kullanılan diğer yöntemlerdir.

2.2.5.6.5. Duyarlılık Analizi

Meta-analizde heterojeniteyi test etmenin bir başka yolu da duyarlılık analizidir. Çalışma kalitesi kötü olanlar analizden çıkartıldığı zaman, elimizdeki çalışmanın heterojenitesi istatistiksel olarak büyük ölçüde halen mevcut ise, izlenen heterojenitenin nispeten meta-analize aldığımız bazı çalışmaların kalitesinin kötü çıkmasına bağlı olmadığı söylenebilir. %99 güven aralığı ve duyarlılık analizinin bütün meta-analizlerde kullanılması önerilmektedir.

Çalışmada açıklanamayan bir heterojenite söz konusu ise, bilinmeyen etki değiştirici faktörler veya bilinmeyen yan tutmaların olabileceği ifade edilebilir. Buna benzer durumlarla karşılaşıldığında, farklı çalışmalarda gerçek etkilerin farklı olduğu varsayımının altında rassal etki (random-effects) modeli bulguları özetlemek için kullanılabilir.

2.2.5.7. Meta-analiz Çalışmasını Değerlendirme (Sonuçları Yorumlama)

Bir meta-analiz raporunu değerlendirirken ilk bakacağımız unsur, araştırmaya bütüncül olarak yaklaşılıp yaklaşılmadığı ve araştırma periyodunun nasıl yürütüldüğünü sistematik olarak açıklayabilir tarzda bize sunup sunmadığıdır. Meta-analiz araştırma raporu incelenirken, araştırmada kullanılan yöntemin açık bir şekilde ifade edilmesi, analiz sonucu elde edilen bulguların belirli bir düzende sunulması ve çıkan sonuçların tarafsız bir şekilde aksettirilmesi gerekir. Meta-analiz sonuçları raporlanırken kullanılan bazı protokoller mevcuttur (PRISMA, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, MARS). Bu protokoller, çalışmanın başlığından itibaren, giriş, araştırma yöntemi, sonuç ve tartışma kısımlarının da ifade edildiği tüm basamakları içermelidir (33, 38).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

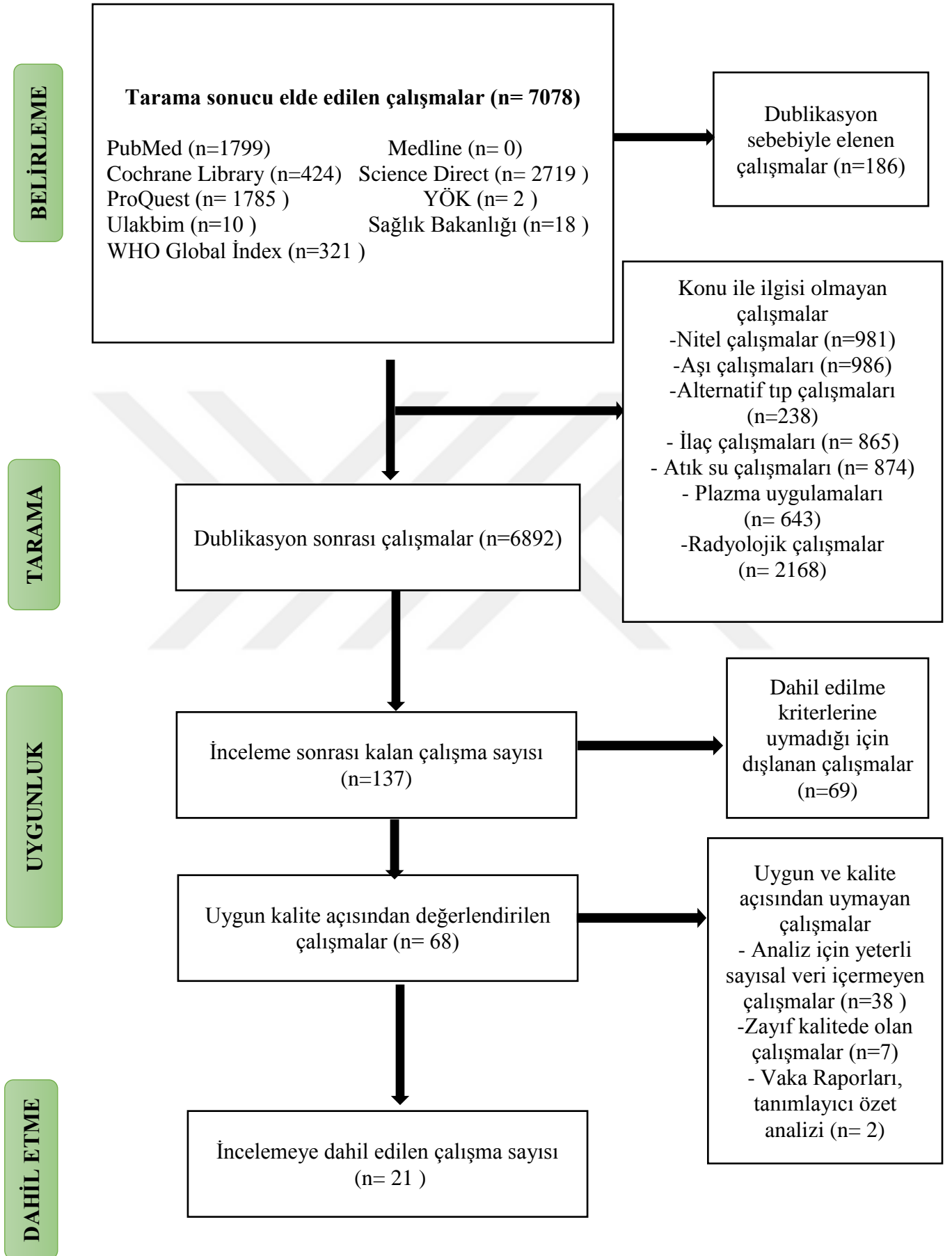
3.1. Araştırma Protokolü ve Kayıt

Bu araştırmanın modelini sistematik inceleme yöntemlerinden biri olan meta-analiz yöntemi oluşturmaktadır. Araştırmada yer alan çalışmaların bazı değişkenlerinde moderator analizi yapılmıştır. Araştırmacı meta-analiz istatistik yöntemi ve CMA yazılım programı kullanımı hakkında temel ve ileri olmak üzere iki farklı eğitim almıştır (EK-10). Yaptığımız meta-analiz çalışmaları belirli bir çalışma protokolü üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmaları için kullanılan raporlama öğelerini içeren kanıta dayalı öğelerden oluşan PRISMA basamakları tarafından oluşturulmuş olup ve Uluslararası Prospektif Sistematik İnceleme Kaydı (PROSPERO) veritabanında (ID:CRD 42021255449) rapor edilmiştir (EK1). Bu veritabanı sayesinde yaptığımız çalışmaya benzer, uluslararası literatürde yer alan bir çalışma olup olmadığı araştırılmıştır. Konuyla benzer herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

3.2. Literatür Tarama

Koronavirüsün enfektivitesiyle birlikte fatalitesi incelenen çalışmada, virüsün ortaya çıkmasından itibaren bir yıllık süre içindeki durumu değerlendirildi. Bu kapsamda zaman sınırlaması yapılarak 01 Aralık 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan çalışmalar taranmıştır. Veri tabanı olarak PubMed, Medline, Cochrane Library, Science Direct, YÖK Tez, Ulakbim, Sağlık Bakanlığı, Who Global İndex kullanıldı. Anahtar kelimelerin yapılandırılmasında MeSH (Medical Subjects Headings) içeriğinden faydalanıldı. Arama dili İngilizce ve Türkçe olarak belirlendiği için tüm aramalar bu dillerde gerçekleştirildi. “Covid-19 and infectivity”, “Covid-19 and fatality”, “New type coronavirus and infectivity”, “New type coronavirus and fatality”, “SARS-Cov-2 and infectivity”, “SARS-Cov-2 and fatality”, “Coronavirus and infectivity”, “Koronavirüs anfatality”, “Covid-19 ve enfektivite”, “Covid-19 ve fatalite”, “Yenitip koronavirüs ve enfektivite”, “Yenitip koronavirüs ve fatalite”, “SARS-CoV-2 ve enfektivite”, “SARS-CoV-2 ve fatalite”, “Koronavirüs ve enfektivite” ve “Koronavirüs ve fatalite” şeklinde taramalar gerçekleştirildi. Toplamda 7078 çalışma içerisinde meta-analize PRISMA akış diyagramı ile 21 çalışma dahil edildi (Şekil 3.1).

Şekil 3.1. PRİSMA Akış Diyagramı



3.3. Araştırmanın Hipotezi

Çalışmanın spesifik amaçlarına ulaşabilmek için aşağıdaki iki hipotez test edildi.

H0: Korona virüs enfektivitesi ve fatalitesi arasındaki ilişki yoktur.

H1: Korona virüs enfektivitesi fataliteyi yüksek oranda etkilemektedir.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma bizzat insanlar üzerinde yapılan bir çalışma olmadığı için, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu yönergesi'ne göre; etik ihlal oluşturacak bir durum bulunmadığından dolayı etik izin alınmadı. Bunun yanı sıra, araştırmada kullanılan çalışmalar, tam metinlerine ulaşılabilen çalışmalar arasından seçilerek kaynak bölümünde “*” sembolü kullanılarak yer almaktadır.

3.5. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

3.5.1. Dahil Edilme Kriterleri

- ✓ Aralık 2019 Covid-19 pandemisinin görüldüğü andan itibaren Aralık 2020 tarihleri arasında yayınlanan çalışmalar
- ✓ Covid-19 hastalığının enfektivite ve fatalitesi üzerine yapılmış çalışmalar
- ✓ İngilizce veya Türkçe dilinde yayınlanmış çalışmalar
- ✓ İndekslerde; “Covid-19 and infectivity”, “Covid-19 and fatality”, “New type coronavirus and infectivity”, “New type coronavirus and fatality”, “SARS-Cov-2 and infectivity”, “SARS-Cov-2 and fatality”, “Coronavirus and infectivity”, “Coronavirus and fatality”, “Covid-19 ve enfektivite”, “Covid-19 ve fatalite”, “Yenitip koronavirüs ve enfektivite”, “Yenitip koronavirüs ve fatalite”, “SARS-CoV-2 ve enfektivite”, “SARS-CoV-2 ve fatalite”, “Koronavirüs ve enfektivite” ve “Koronavirüs ve fatalite” anahtar kelimeleri ile aranan çalışmalar

3.5.2. Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterlerine uymayan tüm çalışmalar araştırma dışı bırakılmıştır.

3.6. Araştırmada Ele Alınan Çalışmaların Kodlanması

Araştırmacı tarafından oluşturulan kodlama formu üç temel başlığı içermektedir.

Bunlar, çalışmanın kimliği, çalışmanın özelliği ve çalışmaya ait verileri içermektedir.

Çalışmanın kimliği: İncelenen çalışmanın türü, çalışmanın yapıldığı ülke, yayın yılı ve tarihi, çalışmayı yapan yazar/yazarlar ve çalışmanın yapıldığı örneklem büyüklüğü

Çalışmanın özelliği: Klinik özellikler (örn. yüksek ateş, öksürük), ölüm sayıları, komorbiditeler

Çalışma verileri: Etki büyüklüğü, Sd, Q, N, P, T², I² ve Z.

Mikrosoft Office Excel programı kullanılarak araştırmaya dahil edilen çalışmalar arasında rastgele seçilen 10 makale incelenerek verileri araştırmacı tarafından kodlanmıştır. Aynı makalelerin bir başka kodlayıcı tarafından kodlanması istenmiştir. İki kodlayıcı birbirinden bağımsız kodlamalar yapmış olup, anlaşılmayan veya eksik olduğu düşünülen hususlar gözden geçirilerek düzeltilmiştir. İki kodlayıcı daha sonra bir araya getirilerek çapraz kontroller gerçekleştirilmiştir. Yinelenen makaleler veya yinelenen bilgilerin olmadığından ve kodlama sırasında hata yaşanmaması adına sayısal veriler en az iki defa gözden geçirilmiştir. Bu şekilde kodlama güvenilirliği sağlanmış olup, ayrıca kodlayıcılar arası uyum güvenilirliği de Cohen's Kappa istatistik yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Cohen's Kappa istatistiği sonucu güvenirlilik ($\kappa=0.95$) olarak elde edilmiştir. Sonuç olarak kodlayıcılar arası uyum gücünün iyi seviyede olduğu kanısına varılmıştır.

3.7. Çalışmaların Metodolojik Kalitesinin ve Önyargı Riskinin Değerlendirilmesi

Araştırmaların kalitesini değerlendirmek için Jadad skoru ve Newcastle Ottawa ölçütü kullanılmıştır. Jadad ölçeği geçerliliği onaylanan bir ölçek olup; randomize, çift körleme çalışmaları ve hasta akışına yönelik yayınlanmış klinikte yapılan çalışmaların kalitesini ölçmede kullanılır. Jadad ölçeğinde puanlama skoru 0 ile 5 puan arasında değişmektedir. Ele alınan çalışma 3 başlık altında incelenmektedir. Jadad puanlamasında 2 puandan az puan alan araştırma düşük bir çalışma kalitesi olduğunu gösterirken, 2 ve daha yüksek puan alan çalışmalar ise yüksek kaliteli bir çalışma olarak değerlendirilir. Meta-analiz çalışmalarında en çok kullanılan bir diğer ölçek ise, Newcastle Ottawa ölçeğidir. Bu ölçek kohort çalışmaları ile vaka-kontrol çalışmalarının kalitesini değerlendirmede kullanılır. Ölçeğin puanlama skoru 0 ile 9 puan arasında değişir (54, 65, 66).

New Castle-Ottawa ölçeği (NOS) üç maddeyi dikkate alarak değerlendirilmelidir. Bunlar: hasta seğimi (4 puan), grupların karşılaştırılabilirliği (2 puan) ve maruziyetin tespiti (3 puan). Her başlığın iğerdiği sorulara verdiği cevap karşılığında puanlama yapıldıktan sonra toplam puan hesaplanır. NOS toplam puanı ≤ 4 ise dűřük kalitede, 5-6 puan ise orta kalitede, NOS toplam puanı ≥ 7 ise yüksek kalitede diye tanımlanmaktadır. Araştırmaya orta ve yüksek kalitedeki makaleler analize dahil edilmiştir (67).

3.8. Araştırmanın Varsayımları

Bu araştırmanın varsayımları;

- ✓ Araştırmada ele alınan ęalıřmaların dizaynlarının uygun olarak yapılmış olduğu varsayılmaktadır.
- ✓ Araştırmanın bir paręası olan kodlama formundaki maddelerin araştırma sonucunu etkilememesi için hiç bir ayrıntıyı gözden kağırmadan doldurulduğu varsayılmaktadır.
- ✓ Araştırmada ele alınan ęalıřmalara ait verilerinin araştırmacılar tarafından tarafsız olarak raporlaştırıldığı varsayılmaktadır.
- ✓ Araştırmada ele alınan ęalıřmalarda yayın yanlılığı olmadığı varsayılmaktadır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu araştırmanın sınırlılıkları;

- ✓ Araştırmada yer verilen tüm ęalıřmaların randomize kontrollű ęalıřma olmaması,
- ✓ Jadad Deđerlendirme ölęütüne göre dűřük puan almaları (1-3),
- ✓ Değerlendirmeye alınan ęalıřma gruplarının heterojenitesinin yüksek olması,
- ✓ İngilizce ve Türkęe dilinin dışında yayınlanmış ęalıřmalara yer verilmemesi,
- ✓ Meta-analiz ęalıřmalarında kullanılan dahil edilme ve dışlanma kriterleri çeręevesinde sınırlılıkları mevcuttur.

3.10. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmaya kabul edilen ęalıřmaların birim uyumsuzluğu nedeniyle, tüm veriler ilgili değerşken için standart bir ölęüme dönüştürölerek ortak dil kullanılmıştır. Sırasıyla kategorik ve sürekli değerşkenlerin dağılımlarını tanımlamak adına yüzdeler ve ortalamalar \pm standart sapmalar (Sd'ler) hesaplanmıştır. Analize dahil edilen tüm vakalara ait bilgiler yer almadığı için ağırlıklı ortalamalar ve standart sapmalar verilmiştir. Betimsel veriler

lisanslı SPSS Statics sürüm 24 kullanılarak hesaplanmıştır. Verilere ait kodlama tablolarının oluşturulması için Microsoft Office Excell programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için ise meta-analiz çalışmalarında kullanılan Comprehensive Meta-Analysis (CMA) lisanslı sürümü olan (CMA version 3) paket programından faydalanılmıştır. %95 güven aralıkları (%95 CI) ile havuzlanmış prevelanslar, rastgele etkiler modeli kullanılarak her gruplandırılmış çalışma değişkeni için ağırlıklı etki büyüklükleri kullanılarak özetlenmeye çalışılmıştır. Ağırlıklandırma, sistematik çalışmalar ve meta-analiz çalışmalarının örnek boyutlarını dikkate almıştır.

3.11. Verilerin Raporlanması

Araştırmanın verilerini raporlarken, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)'nın sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaların raporlarının yazılmasında kullanılmak üzere 2009 yılında yayınladığı maddelerle ilgili oluşturulan kontrol listesi (EK-8) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu alanda, araştırmaya dahil edilen çalışmaların meta-analiz bulgularının yanısıra, analize dahil edilen çalışmaların betimsel verilerine de yer verilmiştir.

4.1. Analize Dahil Edilen alışmaların Betimsel Verilerine Ait Bulgular

Araştırmacı tarafından arama stratejisi kullanılarak yapılan literatür taramasında toplamda 7078 çalışmaya ulaşılmıştır. Dışlanma kriterleri gözönüne alındığında, araştırmaya toplamda 21 makale dahil edilmiştir. Dahil edilen çalışmalara ait betimsel veriler detaylı olarak yer verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Analize Dahil Edilen alışmaların Betimsel Verilerine Ait Bulgular

Değişken	Frekans	Yüzde	Değişken	Frekans	Yüzde
Araştırma Tasarımı			Örneklem Büyüklüğü		
Tanımlayıcı	13	61.9	n<100	10	47.6
Kohort	8	38.1	100<n<1000	9	42.9
			n>1000	2	9.5
Yaş			Cinsiyet		
n≤65	18	90.0	Erkek	25062	51.9
n>65	2	10.0	Kadın	23167	48.1
Klinik Bulgular*			Komorbidit Hastalıklar*		
Ateş	18	88.0	Diğer Hast.	10	8.7
Öksürük	18	64.5	Hipertansiyon	15	6.9
Tükenmişlik	12	40.0	Karaciğer Hast.	9	3.8
Anoreksiya	4	25.3	Diyabet	18	3.2
Dispne	15	23.3	Kardiyak Hast.	17	2.6
Miyalji	16	19.2	Böbrek	8	1.3
Başağrısı	14	12.2	KOAH	16	1.2
İshal	17	7.5	Kötü Huylu Hast.	13	0.9
Kusma	10	4.6			

*Çalışmalarda yer alan hastalarda belirlenen kriterlerin birbirinden farklı olduğu saptanmış olup, araştırmada yaygın kullanılan kriterler analiz edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen 21 çalışmanın tamamı değerlendirildiğinde; %51.9'u erkek ve %48.1'i kadın olmak üzere toplam 48229 birey çalışmanın örneklem grubunu oluşturmuştur. Çalışmaların örneklem büyüklükleri incelendiğinde, en küçük örneklem 13,

en büyük örneklem 44672 olarak saptanmıştır. Ortalama örneklem büyüklüğü 2297 olup, çalışmaların %42.9'u 1000'in altındadır. Çalışmalarda yer alan yaş parametresi değerlendirildiğinde; %90.0'ı 65 yaş ve altı olup tüm çalışmanın ortanca yaşı ise 52.4 olarak karşımıza çıkmaktadır.

Klinik bulgular değerlendirildiğinde; en sık karşılaşılan bulgular yüksek ateş (%88.0) ve öksürük olmuştur (%64.5). Bunu tükenmişlik (%40.0), anoreksiya (%25.3), dispne (%23.3) ve miyalji (%19.2) takip etmektedir. İshal (%7.5) ve kusma (%4.6) gibi sindirim sistemi sorunlarının yanı sıra, baş ağrısı (%12.2) da sık karşılaşılan klinik bulgular arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar birden fazla bulgunun birarada görülmesinin sık karşılaşılan bir durum olduğunu kanıtlamıştır.

Covid-19 enfeksiyonu değerlendirilirken bireylerin komorbiditeleri de önem arz etmektedir. Kronik hastalıklarda ilk sırayı hipertansiyon (%6.9) alırken, bunu sırasıyla karaciğer hastalıkları (%3.8), diyabet (%3.2), kardiyak hastalıklar (%2.6), böbrek hastalıkları (%1.3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%1.2) ile kötü huylu hastalıklar (%0.9) izlemektedir. Ayrıca; çalışmalar arasında diğer kronik hastalıklar (%8.7) diye adlandırılan hastalıklarda mevcuttur. Klinik bulgularda olduğu gibi kronik hastalıklarda da bir veya birden fazla hastalığın birlikte olabildiği izlenmektedir.

4.2. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri ve Metodolojik Kalite Verileri

Araştırmamızda zaman sınırlaması yapılarak Covid-19 enfeksiyonunun ortaya çıktığı Aralık 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasındaki yayınlanan çalışmalar ele alınmıştır. Ele alınan çalışmaların çoğu Çin'de gerçekleşmiştir (%95.0). Bir tanesi de İtalya'da gerçekleşmiştir. Retrospektif özellikte olan çalışmaların %61.9 (13)'ünü tanımlayıcı nitelikte olan, %38.1 (8)'ini ise kohort araştırmaları oluşturmaktadır. Araştırmaya dahil edilen tüm çalışmalar 2020 yılında yayınlanmıştır. Metodolojik kalite değerlendirmeleri orta ve yüksek olan çalışmalar araştırmaya dahil edilmiştir (Jadad >2, NOS ≥5). Dahil edilen araştırmaların özellikleri, ilk yazarları ve metodolojik kalite skoruna ait bulgular ayrıntılı olarak verildi (Tablo 4.2). Meta-analize dahil edilen çalışmaların detaylı bilgileri araştırmacı tarafından geliştirilen kodlama formunda yer almaktadır (EK-7)

Tablo 4.2. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri Metadolojik Kalite Puanı

İlk Yazar/ Referans No	Yayın Tarihi (G/A)	Veri Kaynağı Ülke	Araştırma Tasarımı	Araştırmanın Boyutu (n)	Jadad Skoru (0-5)	Newcastle Ottawa Skoru (0-9)
Du Y.	01/06	Çin	Tanımlayıcı	85	2	-
Chen N	21/02	Çin	Tanımlayıcı	99	2	-
Zhou F.	28/03	Çin	Kohort	191	-	7
Wang D.	17/03	Çin	Tanımlayıcı	138	3	-
Onder G.	23/03	İtalya	Tanımlayıcı	355	2	-
Yang K.	01/07	Çin	Kohort	205	-	8
Hua W.	20/02	Çin	Tanımlayıcı	44672	2	-
Wan S.	01/04	Çin	Tanımlayıcı	135	2	-
Huang C.	15/02	Çin	Tanımlayıcı	41	3	-
Liu K.	05/05	Çin	Tanımlayıcı	137	2	-
Guan W.	28/02	Çin	Tanımlayıcı	1099	2	-
Chu J.	06/04	Çin	Kohort	54	-	7
Feng Y..	01/06	Çin	Kohort	476	-	8
Gao Y.	10/04	Çin	Kohort	43	-	5
Xu Y.H.	01/04	Çin	Kohort	50	-	5
Zhen F.	01/03	Çin	Kohort	161	-	5
Xu X.W.	19/02	Çin	Tanımlayıcı	62	2	-
Chen G.	01/05	Çin	Tanımlayıcı	21	2	-
Zhang J.	01/07	Çin	Kohort	140	-	8
Chang D.	01/03	Çin	Tanımlayıcı	13	2	-
Yang X.	01/04	Çin	Tanımlayıcı	52	2	-

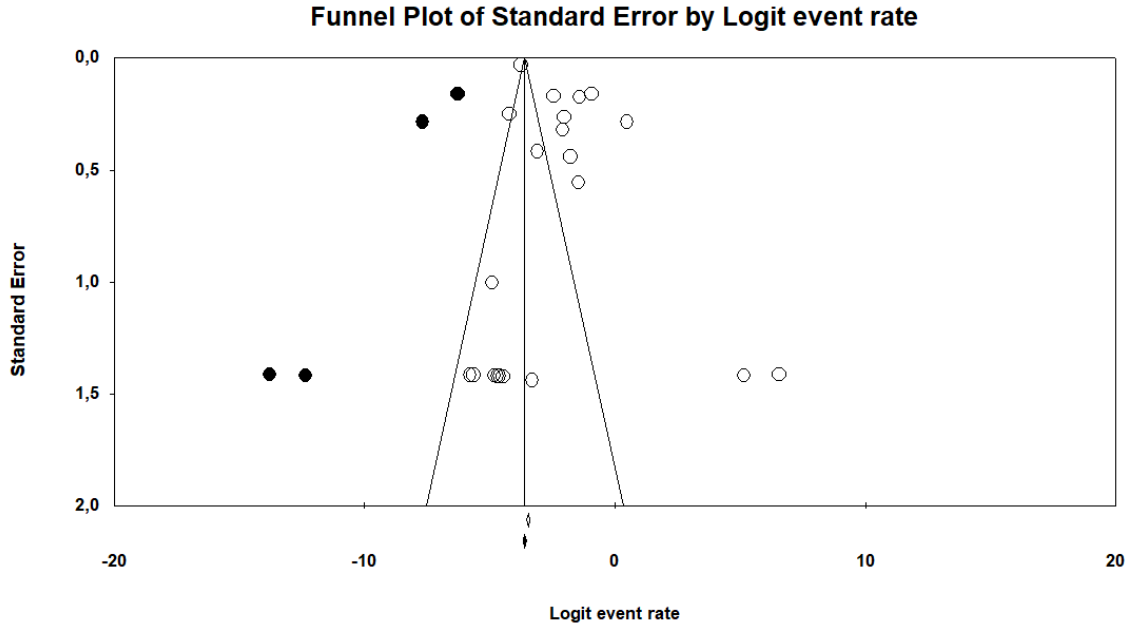
4.3. Araştırmaya Dahil Edilen Çalışmalara Ait Meta-Analiz Bulguları

Araştırmanın bu alanında, dahil edilen çalışmalara yayın yanlılığı, etki büyüklükleri ve moderatöre ait analiz bulgularına yer verilmiştir.

4.3.1. Çalışmaların Yayın Yanlılığı

Analize dahil edilen çalışmaların homojenlik ile heterojenlik durumunu belirlemek ve yanlılık durumunu saptamak amacıyla huni grafiği (funnel plot) yapıldı.

Şekil 4.1. Yayın yanlılığı Huni Grafiği

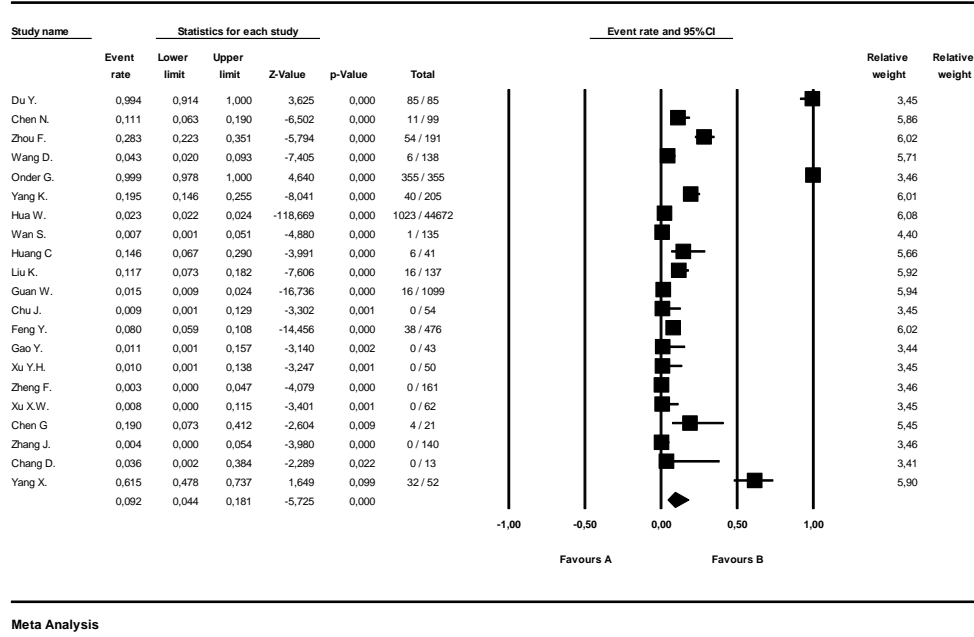


Şekil 4.1’de görüldüğü üzere çalışmada ele alınan araştırmaların çoğunun huni grafiğinin içinde ve grafiğe yakın bölgede olduğu saptanmıştır. Potansiyel yayın yanlılığı için kullanılan en yaygın olarak bilinen huni grafiği, gözlem yoluyla yorumlanan bir yöntemdir. Bu bağlamda, araştırmada yayın yanlılığını tespit etmede gözlem yoluyla yapılan değerlendirmenin tek başına yeterli olmayacağı düşünülerek diğer istatistiklere de yer verilmiştir.

Fail-Safe N istatistiği değerlendirildiğinde, araştırmaya alınan 21 çalışmaya karşılık toplamda 1482 tane aksi yönde çalışma göstermektedir. Bu veri araştırmanın yanlılıktan çok uzak olduğunu ifade gösterse de, kesin yargıya ulaşmak adına uygulanan bir diğer istatistik ise Begg ve Mazumdar’in Kendall’sTau katsayısıdır. Tau 0,183 olarak hesaplanmıştır ($p>0.05$). Elde edilen bu değer, araştırmada yayın yanlılığının olmadığını göstermektedir.

4.3.2. Çalışmaların Etki Büyüklüğü

Şekil 4:2- Çalışmaların Etki Büyüklüğü Değerleri ve Çalışma Ağırlığının Dağılımını Gösteren Orman Grafiği (Forrest Plot)



Meta-analiz çalışmalarına ait temel sonucu orman grafiği bize sunmaktadır. Şekil 4.2’de yer alan 21 çalışmanın meta-analizine ait verilen orman grafiğinin alt kısmında yer alan elmas bize genel etki büyüklüğünü göstermektedir. Araştırmada yer alan çalışmaların sonuçlarına ait etki büyüklüğü ise siyah kareler şeklinde belirtilmiştir. Çalışmaların etki büyüklükleri genel etki büyüklüğü ile değerlendirilmiştir. Orman grafiğinin sağ tarafında araştırmaya ait çalışmaların ağırlıklarına da yer verilmiştir. Araştırmamızda yer alan çalışmaların ağırlıklarının benzer olduğu izlenmektedir.

Tablo 4.3. Etki büyüklükleri ve heterojenlik testi

Model	N	Ortalama Etki Büyüklüğü	%95'lik Güven Aralığı		Z	sd	Q	P	I ²
			Alt Sınır	Üst Sınır					
Sabit Etkiler Modeli	21	0.030	0.03	0.03	-118.8				
Rastgele Etkiler Modeli	21	0.092	0.04	0,18	-5.7	20	876.66	0.000	97.7

Çalışmaların hepsinin bir biri ile benzer mi yoksa heterojenlik var mı diye bilmemiz için yaptığımız heterojenlik testleri mevcuttur. Heterojenlik testlerinden birisi Q istatistiğidir. Tablo 4.3'te görüldüğü üzere Q incelendiğinde; χ_2 kritik değerler tablosundan 0.05 güven düzeyinde 20 serbestlik derecesinde kritik değerin 31.410 olarak izlenmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz değer (Q: 876.66) kritik değerden daha büyük olduğu gözlemlendiği için çalışmada heterojenlik olduğundan bahsedilebilmektedir. Heterojenliği incelerken bakılan bir diğer istatistik ise I² istatistiğidir. I² nin 75'in üzeri olması da yüksek düzeyde heterojenlik olduğunu ortaya koymaktadır.

4.3.3. Moderatöre Ait Analiz Bulguları

Araştırmamıza 21 çalışma dahil edilmesine rağmen, bu çalışmaların tamamamında aynı veriye ulaşılamamıştır. Aşağıda yeralan analizler çalışma sayıları belirtilerek, ortak veriye sahip araştırmalar arasında yapılmıştır.

Tablo 4.4 Demografik Değişkenlere Göre Meta-analiz Sonuçları

Değişken	Çalışma Sayısı (N)	Ortalama/Prevelans (%)	%95'lik CI	n	sd	Q	I ²	T ²	p
Yaş	20	52.4	0.52-0.19	3557	19	316.07	93.9	1.956	<0.001
Erkek	21	51.9	-0.00	48229	20	876.66	97.7	2.642	<0.001

Araştırmamızda yer alan 20 çalışmada hastalara ait yaş bulgusuna rastlanmış ve bu çalışmalar arasında yapılan analize göre, ortalama yaşın 52.4 (%95 CI 0.52-0.19) olduğu saptanmıştır. Cinsiyet dağılımında %51.9'u erkek (%95 CI 0.04-0.18) olarak bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Klinik Bulgulara göre Meta-analiz Sonuçları

Değişken	Çalışma Sayısı (N)	Ortalama/Prevelans (%)	%95'lik CI	n	sd	Q	I ²	T ²	p
Ateş	18	88.0	0.43-0.16	3159	17	277.41	93.9	1.727	<0.001
Öksürük	18	64.5	0.43-0.16	3159	17	277.41	93.9	1.727	<0.001
Tükenmişlik	12	40.0	0.04-0.23	2333	11	242.955	95.472	2.341	<0.001
Anoreksiya	4	25.3	0.01-0.08	498	3	40.028	92.5	11.314	<0.001
Dispne	15	23.3	0.04-0.17	2893	14	232.47	93.9	1.907	<0.001
Miyalji	16	19.3	0.04-0.17	2814	15	263.49	94.3	2.080	<0.001
Baş ağrısı	14	12.2	0.04-0.18	2569	13	208.466	93.8	2.287	<0.001
Diyare	17	7.5	0.04-0.13	3107	16	206.76	92.3	1.388	<0.001
Kusma	10	4.6	0.04-0.27	2224	9	238.118	96.2	2.540	<0.001

Meta-analizde ele alınan çalışmalardan 3 tanesi klinik bulgulara yer vermemiştir. Klinik bulgulara yer veren çalışmalar kendi aralarında analiz edildiğinde, ateş (%88.0, %95 CI 0.43-0.16), öksürük (%64.5, %95 CI 0.43-0.16) ve tükenmişlik (%40.0, %95 CI 0.04-0.23) en yaygın olan bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunları; anoreksiya, dispne, miyalji, baş ağrısı, diyare ve kusma izlemektedir. Ayrıca; araştırmada yer alan çalışmaların hepsi aynı klinik bulguları içermemekle birlikte, ortak klinik bulguları içeren çalışmalar

kendi aralarında analiz edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Komorbidite Durumlarına göre Meta-analiz Sonuçları

Değişken	Çalışma Sayısı (N)	Ortalama / Prevelans (%)	%95'lik CI	n	sd	Q	I ²	T ²	p
Diğer Hastalıklar	10	8.72	0.05-0.27	2363	9	243.890	96.3	2.196	<0.001
Hipertansiyon	15	6.9	0.03-0.14	47606	14	612.203	97.7	2.117	<0.001
Kronik Karaciğer Hastalığı	9	3.8	0.02-0.19	2030	8	130.656	93.9	2.444	<0.001
Diyabet	18	3.2	0.05-0.23	48112	17	875.243	98.1	2.668	<0.001
Kalp-damar Hastalığı	17	2.6	0.05-0.22	48091	16	862.062	98.1	2.676	<0.001
Kronik Böbrek Hastalığı	8	1.3	0.04-0.23	2396	7	182.104	96.2	1.795	<0.001
KOAH	16	1.2	0.03-0.16	47736	15	811.771	98.2	2.527	<0.001
Kötü Huylu Hastalıklar	13	0.9	0.08-0.36	47685	12	855.631	98.6	2.698	<0.001

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz araştırmalardan 3 çalışmanın komorbidite değerlendirmesini ele almadığı izlenmiştir. Komorbiditeye yer veren çalışmalar kendi aralarında analiz edildiğinde, hipertansiyon (%6.9, %95 CI 0.03-0.14), kronik karaciğer hastalığı (%3.8, %95 CI 0.02-0.19) ve diyabet (%3.2, %95 CI 0.05-0.23) en yaygın olan kronik hastalıklar olarak saptanmıştır. Bunları; kalp-damar hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları, KOAH, kötü huylu hastalıklar ve diğer hastalıklar izlemiştir (Tablo 4.6). Serbestlik dereceleri (sd) baz alınarak; χ_2 kritik değerler tablosundan 0.05 güven düzeyinde yapılan değerlendirmeler Q istatistiği ile kıyaslandığında çalışmanın heterojen olduğunu gösterirken, I² tablosu da heterojenlik düzeyini ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Pandemi pek çok alanda olduğu gibi sağlık alanında da önemli ölçüde etkiler bırakmış ve halk sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir. Pandemide bireylerin, enfektiviteleri ile fatalitelerinin arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bireylerdeki enfektivitenin, kişilerin yaş,cinsiyet, klinik bulgu ve komorbiditeye göre fataliteyi yüksek oranda etkilediği düşünülmektedir.

Bu bölümde, araştırmada ele alınan çalışmalara ait betimleyici ve meta-analiz verilerine ait sonuçlar tartışılmıştır.

5.1. Araştırmanın Betimsel Verilerinin Tartışılması

Araştırmamızda örneklem büyüklüğü 13-44672 arasında değişen 21 çalışma yer almaktadır. Analize dahil edilen bu çalışmaların örneklem büyüklüğü değerlendirildiğinde %52.4'ünün 100 kişi ve üzerinde ($n>100$) çalışıldığı görülmüştür. Meta-analize dahil edilen bireysel çalışmaların örneklem sayılarının büyük olması güven aralığını daralttığı konusunda bilgiler mevcuttur. Orman grafiğinde bu konuya ayrıca yer verilmiştir. Meta-analiz çalışmalarında araştırmanın sonuçlarının genellenmesi için ve gelecekte yapılacak çalışmalara yol göstermesi adına örneklem sayısı önemli bir etkidir. Araştırma konusunun dünya genelinde pandemi yaratan Covid-19 olması ve çalışma için belirlenen sürenin (pandeminin görüldüğü günden itibaren 1 yıl içindeki çalışmalar) olması, önceliği tedavi ve korunma yöntemlerine verdiği söylenebilir. Bu bağlamda ilgili sürede sınırlı sayıda çalışma olması olağan karşılanmıştır (38,39).

Meta-analize dahil edilen araştırmaların, araştırmacıların mevcut kayıt sistemlerini kullanarak elde ettikleri tanımlayıcı ve kohort araştırma tekniklerini kullandığı izlenmiştir. Retrospektif araştırmalar olduğu için verilerin hepsi niceldir. Belirlenen tarihlerde nitel çalışmaya rastlanılmamıştır. Zaman sınırlaması yapıldığı için araştırmada yer alan tüm çalışmalar 2021 yılı içerisinde yayınlanmıştır. Bu nedenle kısıtlı zamanda vakaların diğer ülkede görülmesi ve çalışmaların yapılması zaman alacağı için ele alınan çalışmaların (20 çalışma) pandeminin ilk görüldüğü ülke olan Çin'de yapılmış olması araştırmamıza bölgesel sınırlılıklar getirdiğini söyleyebiliriz (18, 23, 40, 41,42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,53, 54, 55, 56, 57, 58).

Araştırmada bulaşın her iki cinsiyette de olduğu izlenirken, erkeklerin kadınlara nazaran enfekte olma oranının daha yüksek olduğu izlenmiştir. Araştırmada ele alınan vakaların büyük çoğunluğunun (%90.0) 65 yaş altında olması aktif yaşamda olan nüfusun bulaşıcılık konusunda yüksek yayılıma sahip olduğunu gösterirken, çalışmalarda ölen hastaların çoğunun 60 yaş ve üstü erkeklerden oluştuğu bilinmektedir. Ancak ölüm nedenlerinin her yaşa, cinsiyete ve altta yatan komorbiditeyi de göz önüne alarak detaylı incelenmesine ve kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Araştırmanın Meta-Analiz Verilerinin Tartışılması

Bu bölümde, araştırmaya dahil edilen çalışmaların yayın yanlılığı, etki büyüklüğü ve moderator analizine ait sonuçların tartışılacağı bir alandır.

5.2.1. Meta-Analiz Sürecinde Olası Yanlılık Riskinin Tartışılması

Meta-analiz çalışmalarında etki büyüklüklerini değerlendirirken, yayın yanlılığının da test edilmesi için bir çok test vardır. Bu testlerden en çok kullanılanları funnel plot olarak adlandırılan huni grafiğidir. Araştırmamıza ait huni grafiği Şekil 4.1’de yer almaktadır. Huni grafiği subjektif olarak yapılan bir değerlendirme olduğu için yayın yanlılığı değerlendirilirken tek başına yeterli değildir. Bu nedenle yayın yanlılığı değerlendirilirken diğer istatistikleri de değerlendirilmiştir.

Fail-safe N istatistiği incelendiğinde araştırmaya alınan 21 çalışmaya ait meta-analiz sonuçlarını geçersiz kılabilmek için toplamda 1482 tane aksi yönlü çalışmaya ihtiyaç vardır. 1482 sayısı 21’den çok uzak ve büyük bir rakam olduğu için Fail-safe N değerine göre yaptığımız çalışmada yayın yanlılığı yoktur diyebiliriz. Duval & Tweedie’s trim and fill ve Begg and Mazlumdar istatistiği kullanılarak yayın yanlılığı incelenmiştir. Kendall’s Tau diyagramında çıkan değer 0.18396 olarak bulunmuştur ve bu değer 0.05’ten büyük olması yaptığımız çalışmada yayın yanlılığı olmadığını bir başka göstergesidir. Yapılan tüm istatistikler meta-analiz çalışmasında güvenilir sonuç elde etmeyi hedeflemiştir. Meta-analiz çalışmalarında sonuçların güvenilir olması araştırmaya alınacak yayın sayılarının fazla olmasının yanında sadece istatistiksel sonuçları anlamlı olan çalışmaları analize almayı önlemek adına yayın yanlılığı çalışmanın odak noktasını oluşturmaktadır (35).

Bu bağlamda çalışmamızda sadece istenilen sonuçları içeren çalışmaların meta-analize dahil olmaması adına, araştırmanın yapılacağı zamanda kısıtlama yapılarak belirlenen süre içinde ekleme-dışlanma kriterlerine uyan tüm çalışmalara ulaşılmaya çalışılması heterojeniteyi de açıklamaktadır.

5.2.2. Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalara Ait Etki Büyüklüklerinin Tartışılması

Araştırmada yer alan 21 çalışmanın rastgele etkiler modeli uygulanarak yapılan analizinde etki büyüklüğü ($d=0.092$, $p=0.000$), Cohen's (1998) göre meta-analize alınan araştırmalar yüksek etki büyüklüğüne ve istatistiksel anlamlılığa sahip olduğu saptanmıştır.

Şekil 4.2'de yer alan orman grafiğinde görüldüğü üzere, ortalama etki büyüklüğünden uzaklaşan 2 çalışma mevcuttur (44, 49). Uzaklaşan iki çalışmanın ilkinde, Covid-19 tanısı alıp hayatını kaybeden hastalar üzerinde yapıldığı dikkat çekmektedir. Diğer çalışmada ise; Yang X ve arkadaşlarının 52 hasta üzerinde yaptığı araştırmadır. Tek merkezli yapılan bu araştırmada ise değerlendirmede yer alan hastaların 32'sinin hayatını kaybetmiş olması ortalama etki büyüklüğüne olan mesafesini açıklamaktadır. Analize dahil edilen 7 çalışmada ise, fatalite değerlendirilmeyip, enfektivite ve klinik seyir üzerinde gerçekleşmiştir. Araştırmanın yapıldığı süre kısıtlaması nedeniyle bu alanda daha fazla ve detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Tanı ve tedavi protokollerinin gelişmesi adına, hastalığın ortaya çıktığı ilk yıl önem arz etmektedir. Bu bağlamda laboratuvar, görüntüleme, klinik bulguları ile hastalığın evrimsel değişimi nedeniyle yaşadığı mutasyonlar, yeni bir pandemi sürecinde dikkatle incelenmesi gereken kritik bilgileri oluşturmuştur. Bu araştırmada rastgele etkiler meta-analizinde, pandeminin başlangıcından, salgının ilk yılına kadar yayınlanmış Covid-19 tanılı vakalara ait klinik veriler ve komorbiditelere yer verilerek enfektivite ve fatalitesi hakkında verileri özetleyerek, yeni çalışmalara yol gösterici olması için çalışılmıştır. 48229 hastayı içeren toplam 21 çalışma ele alınmıştır. Yapılan analizlerde heterojenitesi yüksek olan veriler elde edildiği için, meta-regresyon verileri moderator analizleri başlığında yer verilmiştir.

5.2.3. Araştırmalara Ait Moderatör Analizlerinin Tartışılması

Demografik bilgilerde ortalama yaş ve en sık görülen cinsiyete yer verilmiştir. Analize dahil edilen çalışmaların ortalama yaşının 52.4 olması araştırmanın sınırlılıkları olarak adlandırılabilir. İleri yaş grubundaki bireylere ait yapılan çalışma sayısının yetersiz olduğunu ve bu durumun yapılan analizlerin sonuçlarını etkileyebildiğini söyleyebiliriz. Erkeklerin (%51.9) en sık enfekte olan cinsiyet olduğu, yapılan diğer çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Bu durum için değerlendiren çalışmalarda erkeklerin X kromozomu ve östrojen hormonun koruyuculuğundan yoksun olduğu şeklinde açıklanmıştır. Bu veri sadece meta-analize dahil edilen çalışmalarla sınırlı kalmayıp, diğer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir (59, 60, 61).

alışmalara ait klinik bulgular ait veriler değerlendirildiğinde, yüksek düzeyde anlamlılık tespit edilmiştir. Sık görülen klinik bulgular ve görülme sıklığı diğer çalışmalarla da benzerlik gösterirken; en sık ateş, öksürük ve tükenmişlik yer almaktadır. Yapılan alt grup analizlerinde de anlamlı olduğu tespit edilmiştir (62).

Komorbidite verileri değerlendirildiğinde bir hastada birden fazla kronik hastalığı olduğu da bilinmektedir. En sık komorbidite hipertasyon olarak karşımıza çıkmıştır. Bunu karaciğer hastalığı ve diyabet takip etmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalamasının düşük olmasının, komorbidite durum analizini etkilediğini söyleyebiliriz. Araştırmamızın temel sınırları göz önüne alarak yapılan çalışmada, komorbidite elde edilen bulgular arasında yer almıştır. Bu durumun daha detaylı değerlendirilebilmesi için, araştırmanın süre kısıtlaması geniş tutularak Covid-19 ve komorbidite ilişiğini inceleyen kanıt değerleri yüksek çalışmalara yer verilmelidir (63).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

- ❖ Pandeminin ortaya çıktığı ilk 1 yıl gibi bir zaman sınırlaması yapılan tarama sonucu 7078 çalışmaya ulaşıldı. Araştırma sürecinin başında belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterleri göz önüne alınarak 21 çalışma meta-analizde değerlendirmeye alınmıştır.
- ❖ Yaptığımız meta-analize dahil edilen çalışmalara ait örneklem büyüklüğü 13-44672 arasında değişiklik göstermektedir.
- ❖ Çalışma grubunu, kadın (%48.1) ve erkek (%51.9) cinsiyetleri oluşturmaktadır.
- ❖ Covid-19'un enfektivitesi ve fatalitesini belirlemeye yönelik çalışmaların ilk 1 yıllık sürede çok çeşitlilik gösterdiği izlenmiştir. (Tanı koyma kriterleri, ilaç uygulamaları, aşı çalışmaları, alternatif tıp uygulamaları, koruyucu yöntemler vb.)
- ❖ Çalışmaların tamamı retrospektif özellikte olup çalışmaların, %61.9 (13)'ü tanımlayıcı nitelikte, %38.1(8)'i kohort araştırmalarından olduğu bilinmektedir. Analize alınan bu çalışmaların büyük çoğunluğunun pandeminin ilk çıktığı ülke olan Çin (%95.2) de ve 1 çalışmanın İtalya (%4.8) da uygulandığı tespit edilmiştir.
- ❖ Analize dahil edilen çalışmalara ait metodolojik kalite değerlendirilmesi JADA ve New Castle Ottawa ölçekleri tercih edilmiş ve orta ve yüksek kalite düzeyindeki çalışmalar dahil edilmiştir (Jadad >2, NOS ≥5).
- ❖ Covid-19 enfektivite ve fatalitesinin erkekler de kadınlara oranla daha sık (%51.9) görüldüğü tespit edilmiştir.
- ❖ İncelenen araştırmalarda en sık görülen kronik hastalıklar; hipertansiyon (%6.9), kronik karaciğer hastalığı (%3.8) ve diyabet (%3.2) olarak karşımıza çıkmıştır.
- ❖ Covid-19 ait en belirgin klinik özellik ise ateş (%88), öksürük (%64.5) ve tükenmişlik (%40.0) olarak tespit edilmiştir.
- ❖ Analize dahil edilen çalışmaların seçimi için yapılan yanlılık analizi sonucu, yanlı davranılmadığı kanaatine varılmıştır.

- ❖ Covid-19 salgınının enfektivitesi ve fatalitesi üzerinde cinsiyet, hastalığa ait klinik tablo ve komorbiditenin varlığının anlamlı etkisi olduğu ($p=0.000$) gözlenmiştir.

6.2. Öneriler

- ❖ Covid-19 enfektivitesi ve fatalitesi üzerinde yapılmış ve metodolojik olarak yüksek kaliteli daha fazla sayıda araştırmaya yer verilmesine,
- ❖ Yeni yapılacak araştırmaların zaman kriterinin daha geniş tutularak, bu alanda yapılan yeni çalışmalara yer verilmesine,
- ❖ Enfektivite ve fatalitenin her yaş grubu için detaylı değerlendiren çalışmalara yer verilmesine,
- ❖ Çalışmaların büyük çoğunluğunun Çin'de yürütüldüğü ve diğer ülkelerde enfektivite ve fatalitenin farklılığı düşünüldüğünde, daha geniş coğrafyada yapılan çalışmaların yer almasına,
- ❖ Profesyonel hemşirelik kapsamında yapılan bilimsel çalışmalarda meta-analiz çalışmalarının daha fazla yaygınlaştırılmasına yönelik yaklaşımlar önerilebilir.

KAYNAKLAR

Önünde yıldız imleci (*) olan kaynaklar, araştırmaya dahil edilen çalışmalarını göstermek amacıyla kullanılmıştır.

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [05/01/2022].
2. Weekly epidemiological update - 29 December 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020> [22/05/2021].
3. Aşkin, R. (2019). Covid-19 Pandemisi: Psikolojik etkileri ve Terapötik Müdahaleler. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Covid-19 Sosyal Bilimler Özel Sayısı*. (37): 304–318.
4. COVID-19 and mental health_ A review of the existing literature | Elsevier Enhanced Reader. Ravi Philip Rajkumar . <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1876201820301775?token=2A796CB5942F8204952E5F6457E2AC7754F7A3AB5DE246D5B80BA67646CDEE68171A48A18660D15545F5664BFAE0DA43&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220105054215> [22/10/2021].
5. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. (2020). <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> [12/06/2021].
6. Worldometers. Covid-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> [11/12/2021].
7. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*. (94), 91–95. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.03.017> [12/06/2021].
8. Wang, L., Shi, Y., Xiao, T., Fu, J., Feng, X., Mu, D., Feng, Q., Hei, M., Hu, X., Li, Z., Lu, G., Tang, Z., Wang, Y., Wang, C., Xia, S., Xu, J., Yang, Y., Yang, J., Zeng, M., ... Infection, and N. M. for the P. and C. of the 2019 N. C. (2020). *Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention*

- and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Annals of Translational Medicine, 8(3), 47–47.*
9. Graham B.S. (2020). Rapid Covid-19 Vaccine development. *Science*. (368): 6494.
 10. Prata D.N., Rodrigues W., Bermejo P.H. (2020). Temperature significantly changes Covid-19 transmission in (sub)tropical cities of Brazil. *Science of The Total Environment*. (729): 138862.
 11. Wise J. (2021). Covid-19: The E484K mutation and risks it poses. *BMJ*. (372): 359.
 12. Türkiye Bilimler Akademisi. Covid-19 Final Raporu. <http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/Covid-19%20Raporu-Final%2B.pdf> [12/06/2021].
 13. Şirin H, Ö. S. (2020). Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Epidemiyolojisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, (28), 6–13.
 14. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418–423.
 15. Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9> [17/04/2020].
 16. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490–502.
 17. Perlman, S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 760–762.
 18. *Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020b). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.
 19. McMichael, T. M., Clark, S., Pogosjans, S., Kay, M., Lewis, J., Baer, A., Kawakami, V., Lukoff, M. D., Ferro, J., Brostrom-Smith, C., Riedo, F. X., Russell, D., Hiatt, B., Montgomery, P., Rao, A. K., Currie, D. W., Chow, E. J., Tobolowsky, F., Bardossy, A. C., ... Harney, J. (2020). COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(12), 339–342.
 20. Cheung, K. S., Hung, I. F. N., Chan, P. P. Y., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T. W. H., Tam, A. R., Yip, C. C. Y., Leung, K. H., Fung, A. Y. F., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A. J. X., To, K. K. W., Chan, K. H., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-

CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(1), 81–95.

21. Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological Procedures Online*, 22(1).
22. Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Crichtley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303–318.
23. *Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
24. Akgöz, S., Ercan, İ., & Kan, İ. (2004). Meta-analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2), 107–112.
25. Deeks J (2021) Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening test. *BMJ Clinical Research*. 323 (7305) .
26. Ioannidis J.P., Lau J. (1999) State of the evidence: Current Status and Prospects of Meta-Analysis in Infectious Diseases, *Clin Infect Dis*. 29(5):1178-85.
27. Uçun, Y. (2020). *Tamamlayıcı ve geleneksel uygulamaların psikiyatri hastalarında depresif belirtiler üzerine etkisi: Meta analiz çalışması*. (Yayınlanmamış Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Hemşirelik Bölümü, İstanbul
28. ŞEKERCİ, T. (2017). *Tıbbi istatistiklerin birleştirilmesinde kullanılan yöntemler / (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi)*. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Bölümü, Elazığ
29. Abramson JH. (1994). *Making Sense of Data* (Oxford University).
30. Hanji, M. B. (2021). *META-ANALYSIS IN PSYCHIATRY RESEARCH: fundamental and advanced methods*. APPLE ACADEMIC PRESS. <https://www.routledge.com/Meta-Analysis-in-Psychiatry-Research-Fundamental-and-Advanced-Methods/Hanji/p/book/9781774636237> [11/12/2021].
31. Borenstein M., H. LV. , H. J. , R. HR. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Wiley. <https://chb.bmn.ir/Asset/files/Introduction-to-Meta-Analysis.pdf> [12/06/2021].

32. Çağatay P. (1994). *Meta Analiz ve Sağlık Bilimlerinde Bir Uygulanma*. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
33. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training*. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2> [22/04/2022].
34. Berman, N. G., & Parker, R. A. (2002). Meta-analysis: Neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-10/PEER-REVIEW>
35. Dinçer S. (2014). *Eğitim Bilimlerinde Uygulamalı Meta-Analiz Araştırma - İnceleme Pegem Akademi Yayıncılık* <https://pegem.net/urun/Egitim-Bilimlerinde-Uygulamali-Meta-Analiz/60764> [2020].
36. Turan, E. (1998). *Klinik çalışmalara uygun istatistiksel tekniklerin uyum ve kıyaslamaları üzerine bir çalışma*. <http://acikerisim.akdeniz.edu.tr/xmlui/handle/123456789/958> [12/06/2021].
37. Yıldız NÇ. (2002). *Verilerin değerlendirilmesinde meta analizi | AVESİS*. <https://avesis.marmara.edu.tr/yonetilen-tez/9d7f72c1-29e1-483b-a5b3-af99c9ee569b/verilerin-degerlendirilmesinde-meta-analizi> [13/06/2021].
38. PRISMA , Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses <http://www.prisma-statement.org/> [12/05/2021].
39. Ried, K. (2006). Interpreting and understanding meta-analysis graphs--a practical guide. *Australian Family Physician*, 35(8), 635–638.
40. *Chang, D., Lin, M., Wei, L., Xie, L., Zhu, G., dela Cruz, C. S., & Sharma, L. (2020). Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1092.
41. *Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620.
42. *Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513.

43. *Chu, J., Yang, N., Wei, Y., Yue, H., Zhang, F., Zhao, J., He, L., Sheng, G., Chen, P., Li, G., Wu, S., Zhang, B., Zhang, S., Wang, C., Miao, X., Li, J., Liu, W., & Zhang, H. (2020). Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID- 19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 807–813.
44. *Du, Y., Tu, L., Zhu, P., Mu, M., Wang, R., Yang, P., Wang, X., Hu, C., Ping, R., Hu, P., Li, T., Cao, F., Chang, C., Hu, Q., Jin, Y., & Xu, G. (2020). Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(11), 1372–1379.
45. *Feng, Y., Ling, Y., Bai, T., Xie, Y., Huang, J., Li, J., Xiong, W., Yang, D., Chen, R., Lu, F., Lu, Y., Liu, X., Chen, Y., Li, X., Li, Y., Summah, H. D., Lin, H., Yan, J., Zhou, M., ... Qu, J. (2020). COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(11), 1380–1388.
46. *Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID- 19. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 791–796.
47. *Hua, W., Xiaofeng, L., Zhenqiang, B., Jun, R., Ban, W., & Liming, L. (2020). [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 41(2), 297–300
48. *Liu, K., Fang, Y. Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M. F., Ma, J. P., Xiao, W., Wang, Y. N., Zhong, M. H., Li, C. H., Li, G. C., & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1025.
49. *Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775–1776.
50. *Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.
51. *Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., Zheng, Y., Li, B., Hu, Y., Lang, C., Huang, D., Sun, Q., Xiong, Y., Huang, X., Lv, J., Luo, Y., Shen, L., Yang, H., Huang, G., & Yang, R. (2020). Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 797–806.

52. *Xu, X. W., Wu, X. X., Jiang, X. G., Xu, K. J., Ying, L. J., Ma, C. L., Li, S. B., Wang, H. Y., Zhang, S., Gao, H. N., Sheng, J. F., Cai, H. L., Qiu, Y. Q., & Li, L. J. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *The BMJ*, 368.
53. *Xu, Y. H., Dong, J. H., An, W. M., Lv, X. Y., Yin, X. P., Zhang, J. Z., Dong, L., Ma, X., Zhang, H. J., & Gao, B. L. (2020). Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *The Journal of Infection*, 80(4), 394.
54. *Yang, K., Sheng, Y., Huang, C., Jin, Y., Xiong, N., Jiang, K., Lu, H., Liu, J., Yang, J., Dong, Y., Pan, D., Shu, C., Li, J., Wei, J., Huang, Y., Peng, L., Wu, M., Zhang, R., Wu, B., ... Wu, G. (2020). Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet. Oncology*, 21(7), 904–913.
55. *Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(5), 475.
56. *Zhang, J. jin, Dong, X., Cao, Y. yuan, Yuan, Y. dong, Yang, Y. bin, Yan, Y. qin, Akdis, C. A., & Gao, Y. dong. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(7), 1730–1741.
57. *Zhen F. Tang W. Li H. Huang Y.-X. Xie Y-L. Zhou Z-G. (2020). Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24, 3404–3410.
58. *Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.
59. Nikpouraghdam, M., Jalali Farahani, A., Alishiri, G. H., Heydari, S., Ebrahimnia, M., Samadinia, H., Sepandi, M., Jafari, N. J., Izadi, M., Qazvini, A., Dorostkar, R., Tat, M., Shahriary, A., Farnoosh, G., Hosseini Zijoud, S. R., Taghdir, M., Alimohamadi, Y., Abbaszadeh, S., Gouvarchin Ghaleh, H. E., & Bagheri, M. (2020). Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104378.

60. Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., & Klein, S. L. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences* . 11:1, 11(1), 1–13.
61. Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8, 152.
62. Karaca, B., Katip, İ., Üniversitesi, Ç., Fakültesi, T., Hastalıkları, E., Dalı, A. B., Yazar, S., & Corresponding, /. (2020). Erişkin Yaş Grubunda COVID-19 Klinik Bulguları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 85–90.
63. Gulsen Teker, A., Emecen, A. N., Siyve, N., & Sezgin, E. (2021). Türkiye’de Bir Üniversite Hastanesinde COVID-19 Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri. *Klimik Dergisi*. (34): 61-8
64. Hernandez, A. v., Marti, K. M., & Roman, Y. M. (2020). Meta-Analysis. *Chest*, 158(1), S97–S102.
65. Halpern SH, D. J. (2005). Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Obstetric Anesthesia*. . <https://gfuentes.webs.uvigo.es/doc/TFG/jadad-scale-for-reporting-randomized-controlled-trials.pdf> [22/05/2021].
66. Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4) [22/05/2021].
67. Wells GA, S. B. O. D. P. J. W. V. L. M. T. P. Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [22/05/2021].

EKLER



Ek 1. PROSPERO Kaydı

Citation

Evin KIRMIZITOPRAK, Tülay ORTABAZ. An evaluation on Covid-19 infectivity and fatality: a meta-analysis study. PROSPERO 2021 CRD42021255449 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021255449

Review question

1) What is the relationship between Corona Virus Infectivity and Fatality? 2) To what extent does it affect the Fatality of Coronavirus Infectivity?

Searches

The following databases will be searched: PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, ProQuest, Turkish Council of Higher Education Thesis Center, Ulakbim Turkish Medical Database and Türkiye Citation Index, Turkey's health ministry Covid-19 website, World Health Organization Global Index.

A wide literature review on the subject will be carried out by the researcher. In this context; Computer-based bibliography, authors in the field of study, conference programs, theses, review articles, bibliographies, manual searches in related journals, government reports and bibliographies will be examined.

The search will take place between 25 February and 26 July. English and Turkish languages will be used in the search. Whether searches will be re-run prior to the final analysis will be controlled. The obtained analyzes and any further studies will be reviewed and included in the research. Unpublished studies will not be sought. The research result is planned to be published in September-October.

The following search terms will be used in the literature search: Covid-19 and Infection, Covid-19 and Death, New Type Coronavirus and Infectivity, New Type Coronavirus and Death, SARS-CoV-2 and Infection, SARS-CoV-2 and Death, Coronavirus and Infectivity , Coronavirus and Death, as well as various combinations in Turkish for the selection of keywords will be used.

Types of study to be Included

All studies published on the infectivity and fatality of Covid-19 between December 2019 and December 2020 will be reviewed. There are no restrictions on the types of study.

All researches on Covid-19 infectivity and fatality will be included in the study, irrespective of population, age range, ethnicity, and any health status. There will be no restrictions regarding the study population.

There will be no restrictions on the types of studies to be included in the study. It is sufficient to meet the inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria

1. Studies on the Infectivity and Fatality of Covid-19 Disease
2. Full Text articles
3. English and Turkish language publications
4. In indexes, Covid-19 and Infectivity, Covid-19 and Fatality, New type Coronavirus and Infectivity, New type Coronavirus and Fatality, SARS-CoV-2 and Infectivity, SARS-CoV-2 and Fatality, Coronavirus and Infectivity, Coronavirus and Fatality, should also, various combinations of Turkish equivalent in will be used

for the selection of key words.

Exclusion criteria

1. Studies written in languages other than Turkish and English
2. Studies in which full data is not be accessible even after having been requested from authors
3. All studies that do not meet the inclusion criteria will be excluded from the study.

Condition or domain being studied

Public health , Covid-19

Participants/population

There will be no restrictions regarding the study population.

All researches on Covid-19 infectivity and fatality will be included in the study, irrespective of population, age range, ethnicity, and any health status.

Inclusion criteria

1. Studies on the infectivity and Fatality of Covid-19 Disease
2. Full Text articles
3. English and Turkish language publications
4. In indexes, Covid-19 and Infectivity, Covid-19 and Fatality, New type Coronavirus and Infectivity, New type Coronavirus and Fatality, SARS-CoV-2 and Infectivity, SARS-CoV-2 and Fatality, Coronavirus and Infectivity, Coronavirus and Fatality, should also, various combinations of Turkish equivalent in will be used for the selection of key words.

Exclusion criteria

1. Studies written in languages other than Turkish and English
2. Studies in which full data is not be accessible even after having been requested from authors
3. All studies that do not meet the inclusion criteria will be excluded from the study.

Intervention(s), exposure(s)

Covid-19 pandemic.

Comparator(s)/control

No comparison will be made in the study and current situations will be evaluated. In the discussion part of the research, the measures and practices taken by the countries can be compared.

Context

It is aimed to evaluate all studies on the fatality and infectivity of Covid 19 published between December 2019 and December 2020. The measures and practices taken by the countries in this process will be discussed in the discussion section of the research. Studies conducted in English and Turkish languages regardless of the income levels of the countries will be evaluation.

Also, inclusion and exclusion criteria are clearly stated above.

Main outcome(s)

Defining the epidemiology of such an important disease, determining the infection transmission chain, being decisive in the strategies of disease prevention and disease control.

Also, the aim of the study is to give information about the infectivity and fatality of Covid-19, which causes pandemics in the world, and to direct the studies to be carried out in this field. No inventory will be used in the study. Country reports, WHO reports, and academic studies published in this field will be included. The research aims to guide all in terms of public health.

Measures of effect

The correlation effect size will be calculated since the relationship between infectivity and fatality will be investigated without making a comparison in the study.

Additional outcome(s)

It is thought that the results of the study will make a significant contribution to the literature and will be a guide. With the onset of the pandemic and its spread within a year, it will constitute an important data in areas such as its lethality, the effect and applicability of the measures taken.

Data extraction (selection and coding)

Scientific studies, country reports, Who reports, and dissertations on Covid-19 infectivity and fatality will be included in the inclusion criteria. The research will be conducted in English and Turkish languages, and other languages will be issued. Studies whose full text is not available will not be included. Literature reviews will be carried out by two researchers and the data table will be coded with coding reliability. Necessary analyzes will be made to prevent bias by calculating the effect sizes of the data obtained from the research.

Two researchers will independently extract data and assess trial eligibility and trial bias risk, and any difference will be resolved by discussion with another author. A standardized spreadsheet (Microsoft Excel 2016; Microsoft Office 2016) will be created for the purposes of extracting data from each study deemed to be eligible for inclusion in the review. The following data will be extracted; author names, publication year, webpage, study design, name of article besides and some types of statistics they contain, for example; frequency, sample size, variance, correlation coefficient, standard deviation, t test etc.

Risk of bias (quality) assessment

Quality assessments (risk of bias assessments) will be concluded by two independent reviewers for each study included. Also, any inconsistencies between the assessors will be examined along with the reasons for any inconsistencies. Publication bias will also be assessment using a funnel plot, Orwin's fail safe N test, and Duval and Tweedie's trim and fill tests.

The tool made of 10 questions, each dealing with a different part of critical appraisal. In brief, the 10 questions address the following key elements.

Q1: Research question

Q2: Inclusion /exclusion criteria

Q3: Search strategy

Q4: Search dates

Q5: Level of evidence

Q6: Methodological quality

Q7: Results

Q8: Analysis

Q9: Appropriateness of analysis methods

Q10: Interpretation

Each question requires a final answer of YES or NO, where a yes answer is assigned one point and a no answer, zero points. After all 10 questions are answered by the reviewer, a final score is calculated. Based on the final score, the following qualifiers are used to provide an overall rating of the meta-analysis.

Quality assessment rating:

Strong: total score of 8 to 10

Moderate: total score of 5 to 7

Weak: total score of 4 or less

Strategy for data synthesis

All data for the study will be considered such as individual participant data, and country data. The results will be analyzed with the CMA program and detailed sub-analyses will be performed. Although the number of studies to be included in the research is not certain, all of the studies in this field will be included.

The research will follow according to the "Prisma 2009 Flow Diagram".

* Accordingly, studies obtained as a result of the literature review will be saved and duplicated ones will be eliminated.

* From the studies we have after duplication; Studies such as those that are not related to the subject, those whose full text cannot be reached, and that the research sample is not covid-19 will be excluded.

* Among the remaining studies after the examination; Those who do not meet the inclusion criteria and those with language problems will be excluded.

* In studies evaluated in terms of appropriateness and quality; Studies that do not contain sufficient numerical data for analysis and studies with poor quality will be excluded.

The methods appropriate for the data type among the methods of integrating study result will be selected for data analysis, and meta-analysis will be performed using the comprehensive Meta-Analysis (CMA)

The studies will be assessed for heterogeneity considering the settings, populations, interventions and outcomes. The statistical heterogeneity of the combined studies will be tested using the statistic, which describes the percentage of total variation across a study due to heterogeneity rather than to chance.

Analysis of subgroups or subsets

Heterogeneity test will be done in the studies to be considered in the research.

- The forest and funnel plot will be drawn to look at publication bias and heterogeneity.

- The appropriate model will be chosen for the area where meta-analysis will be conducted such as fixed effect or random effects.

- Average effect size value will be calculated.

-Additional analysis such as analog to ANOVA, meta-regression will be done.

If a significant heterogeneity is defined, subgroup and sensitivity analyses will be performed. Also, if the necessary data are available, further subgroup analyses will then be conducted to estimate the beneficial effects in different subgroups.

Although the number of studies to be included in the research is not certain, all of the studies in this field will be included.

Contact details for further information

Evin Kirmizitoprak
evinkirmizitoprak@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Ministry of Health

Review team members and their organisational affiliations

Mrs Evin KIRMIZITOPRAK, Ministry of Health
Professor Tülay ORTABAŞI, Gedik University

Collaborators

Assistant/Associate Professor Burcu Beyazgül, Hamam University
Assistant/Associate Professor Aytenur Tuncer, Hasan Kalyoncu University
Professor Nermin Olgun, Hasan Kalyoncu University

Type and method of review

Epidemiologic, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

25 February 2021

Anticipated completion date

26 July 2021

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

English, Turkish

Country

Turkey

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

COVID-19; Humans; SARS-CoV-2

Date of registration in PROSPERO

18 May 2021

Date of first submission

18 May 2021

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

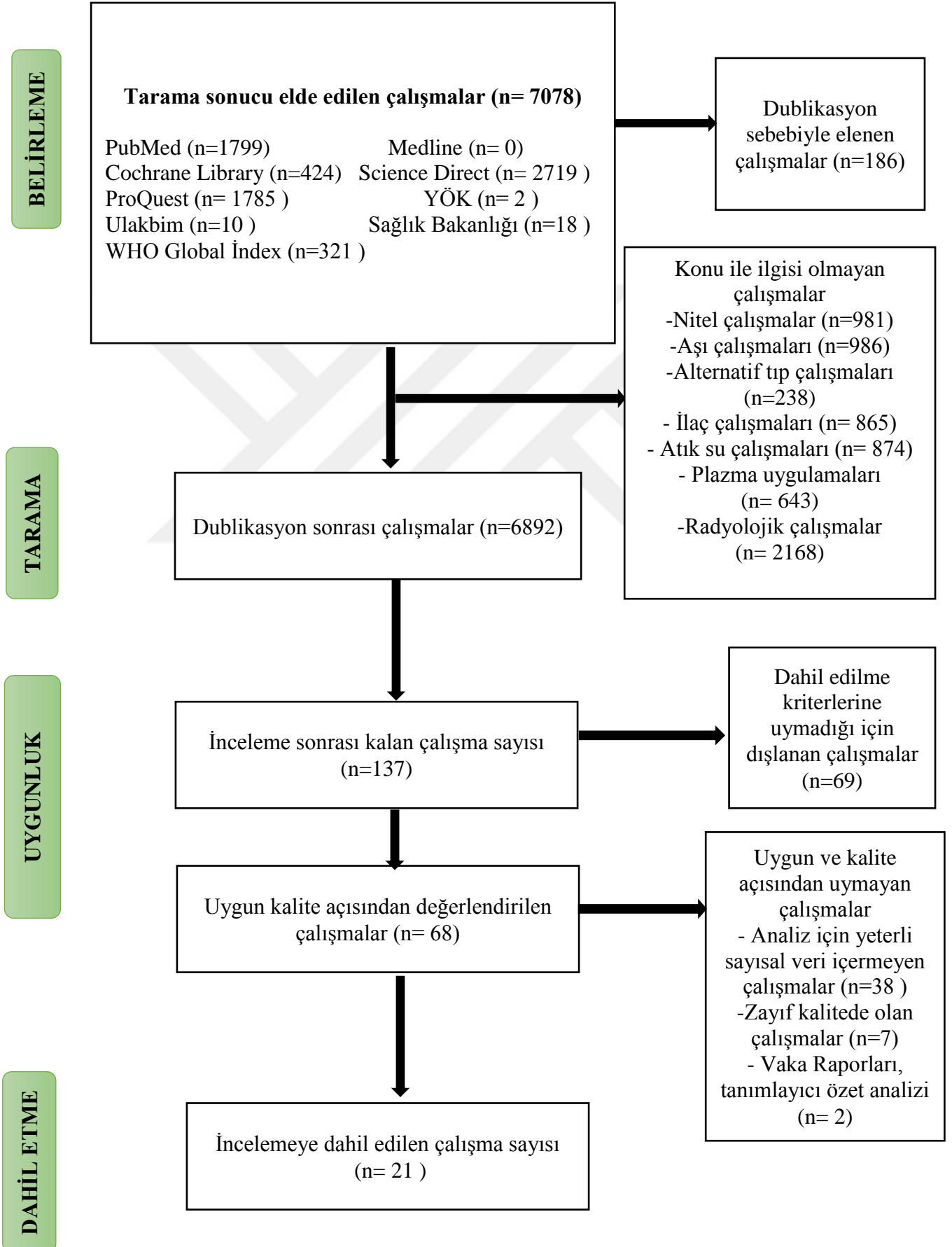
Versions

18 May 2021

Ek 2. PRİSMA Akış Diyagramı



PRISMA 2009 Flow Diagram



Ek 3. JADAD Scale

Item	Maximum points	Description	Examples
Randomization	2	<p>1 point if randomization is mentioned</p> <p>1 additional point if the method of randomization is appropriate</p>	<p>"The patients were randomly assigned into two groups"</p> <p>The randomization was accomplished using a computer-generated random number list, coin toss or well-shuffled envelopes</p>
Blinding	2	<p>Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate (minimum 0)</p> <p>1 point if blinding is mentioned</p> <p>1 additional point if the method of blinding is appropriate</p> <p>Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (minimum 0)</p>	<p>The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week</p> <p>"The trial was conducted in a double-blind fashion"</p> <p>Use of identical tablets or injectables, identical vials</p> <p>Use of tablets with similar looks but different taste</p> <p>Incomplete masking</p>
An account of all patients	1	<p>The fate of all patients in the trial is known. If there are no data the reason is stated</p>	<p>"There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol"</p>

Ek 4. JADAD Ölçeği (Türkçe Çevirisi)

Bölüm	En yüksek Puan	Açıklama	Örnekler
Randomizasyon	2	Randomizasyondan bahsediyorsa 1 puan	“Hastalar rastgele ili gruba ayrıldı”
		Randomizasyon yönetmi uygunsa ek 1 puan	“Bilgisayardan oluşturulan rastgele sayı listesi, yazı-tura veya iyi karıştırılmış zarf gibi”
		Randomizasyon uygun değilse 1 puan düşürülür (en az 0 puan)	Randomizasyon alternative olarak seçilmişse, örneğin hastane numarası veya haftanın gününe göre seçilmişse
Körleme	2	Körlemeden bahsediyorsa 1 puan	“Çalışma çift kör olarak yürütüldü”
		Körleme yöntemi uygun ise ek 1 puan	“Aynı tabletlerin veya enjektablların/falkonların kullanımı. Görünümü benzer ancak tadı farklı tabletlerin kullanımı”
		Körleme uygun değilse 1 puan düşürülür (en az 0)	Tamamlanmamış gizleme gibi
Hasta akışına ilişkin yayınlanan çalışmalar	1	Çalışmadaki tüm hastaların akıbeti biliniyor. Veri yoktur ama nedeni belirtir.	“40 hastanın içinden rastgele olarak seçilen tedavi grubundaki 1 hastadan ve control grubundaki 2 hastadan alınan veriler protokoldeki bir kesit nedeniyle elendi”

Ek 5. Newcastle Ottawa Scale

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - $> \text{_____} \%$
(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate $< \text{_____} \%$ (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Ek 6. Newcastle Ottawa Ölçeği (Türkçe Çevirisi)

*Araştırmaya vaka-kontrol çalışmaları analize dahil edilmediği için ölçeğin sadece kohort bölümü sunulmuştur.

NEWCASTLE - OTTAWA KALİTE DEĞERLENDİRME Ölçeği KOHORT ÇALIŞMALARI

Not: Seçim ve Sonuç kategorilerinde numaralandırılmış her madde için bir çalışmaya en fazla bir yıldız verilebilir. Karşılaştırılabilirlik için en fazla iki yıldız verilebilir

seçim

- 1) Maruz kalan grubun temsil edilebilirliği
 - a) topluluktaki ortalama _____ (tanımlayın) gerçek temsilcisi
 - b) toplumdaki _____ ortalamasını biraz temsil ediyor
 - c) seçilen kullanıcı grubu örneğin hemşireler, gönüllüler
 - d) kohortun türetilmesine ilişkin açıklama yok
- 2) Maruz kalmayan kohortun seçimi
 - a) maruz kalan grupla aynı topluluktan alınmıştır
 - b) Farklı bir kaynaktan alınmış
 - c) maruz kalmayan kohortun türetilmesine ilişkin açıklama yok
- 3) Maruziyetin Tespiti
 - a) güvenli kayıt (örneğin cerrahi kayıtlar)
 - b) yapılandırılmış görüşme
 - c) yazılı öz rapor
 - d) açıklama yok
- 4) İlgilenilen sonucun çalışmanın başlangıcında mevcut olmadığının gösterilmesi
 - a) evet
 - b) hayır

karşılaştırılabilirlik

1) Tasarım veya analiz bazında grupların karşılaştırılabilirliği

a) _____ için çalışma kontrolleri (en önemli faktörü seçin)

b) herhangi bir ek faktör için çalışma kontrolleri (Bu kriter, ikinci bir önemli faktör için spesifik kontrolü belirtmek üzere değiştirilebilir.)

Sonuç

1) Sonucun değerlendirilmesi

a) bağımsız kör değerlendirme

b) kayıt bağlantısı

c) öz rapor

d) açıklama yok

2) Takip sonuçların ortaya çıkması için yeterince uzun sürdü

a) evet (ilgilenen sonuç için yeterli bir takip dönemi seçin)

b) hayır

3) Kohortların takibinin yeterliliği

a) tam takip - hesaplanan tüm konular

b) takip için kaybedilen denekler önyargı oluşturma olasılığı düşük - küçük bir kayıp - > % ____
(yeterli bir % seçin) takip veya kaybedilenlerin tanımı)

c) takip oranı < ____% (yeterli bir % seçin) ve kaybedilenlerin açıklaması yok

d) açıklama yok

Ek 7. Meta-analize Dahil Edilen Çalışmaların Kodlaması

*Kodlama tablosu 3 bölüm şeklinde sunulmuş olup, ilk tabloda sunulan sıra numarası araştırmaya ait bir dizin numarası olu aşağıda verilen verilerin hangi sıradaki araştırmaya ait olduğunu ifade etmektedir.

ÇALIŞMANIN KİMLİĞİ					
Sıra	Çalışma Türü	Ülke	Yayın yılı ve tarih	Yazar	Örneklem büyüklüğü
1	Retrospektif Tanımlayıcı	Çin	01.06.2020	Yingzhen Du and Friends	85
2	Retrospektif Tanımlayıcı	Çin	21.02.2020	Nanshan Chen and Friends	99
3	Retrospektif Kohort	Çin	28.03.2020	Fei Zhou and Friends	191
4	Tanımlayıcı	Çin	17.03.2020	Dawei Wang	138
5	Sistemik inceleme ve Meta-Analiz	Çin	12.06.2020	Jia Li and Friends	2445 (12 çalışma)
6	Meta-Analiz	Çin	12.04.2020	Jing Yang and Friends	1576 (7 çalışma)
7	Sistemik inceleme ve Meta-Analiz	Çin	2020	Mudatsir Mudatsir and Friends	3578 (39 çalışma)
8	Tanımlayıcı	italya	23.03.2020	Graziano Önder and friends	355
9	Sistemik inceleme ve Meta-Analiz	Çin&Avusturalya	13.03.2020	Alfonso J. Rodriguez-Morales ar	656 (19 çalışma)
10	Retrospektif Kohort	Çin	01.07.2020	Kunyu Yang and Friends	205
11	Tanımlayıcı	Çin	20.02.2020	Epidemiology Working Group fo	44672
12	Sistemik inceleme ve Meta-Analiz	Çin & Japonya & Singapur	15.07.2020	Xiaoyu Fang and firends	13298 (61 çalışma)
13	Sistemik inceleme ve Meta-Analiz	Çin	18.08.2020	Siddharth Şah and Friends	3682 (12 çalışma)
14	Sistemik inceleme ve Meta-Analiz	Çin	11.03.2020	Pengfei Sun and Friends	50466 (10 Çalışma)
15	Tanımlayıcı	Çin	01.04.2020	Suxin Wan and Friends	135

klinik özellikler										
Sıra	Ateş	Dispne	Öksürük	Kas ağrısı (miyalji)	Anoreksiya	ishal	kusma	Baş ağrısı	Tükenmişlik	Ölüm Sayısı
1	78	60	19	50	48	16	4	4	50	85
2	82	31	81	11		2	1	8		11
3	180		151	29		9	7		44	54
4	136	43	82	48	55	14	14	9	96	6
5	1911	224	1367	358	61	91	76	213	596	137
6	1439	479	1067						804	
7	2531	604	1497	388	246	199		253	1004	
8										355
9	582	299	378	193		40		52		91
10	159	39	151			24	14		75	40
11										1023
12										3725
13										
14	44965	7469	36436	21448						2170
15	120	18	102	44	6	18		34		1

Sıra	Komorbidit Hast.								ÇALIŞMA VERİLERİ		
	Diyabet	HT	Kalp	Karaciğer	KOAH	böbrek	Maling	Diğer	ortanca yaş	erkek	kadın
1	19	32	17	5	2	3	6	58	65.8	62	23
2	12		40	13	1		1	12	55.5	67	32
3	36	58	15		6	2	2	22	56	119	72
4	14	43	27	4	4	4	10	2	56	75	63
5	178	375	112	34	54	16	37	111	46.12	1385	1060
6	153	333	132		24				49.6	890	686
7	350	638	170	42	62	29	69				
8	126		117				72		79.5	249	106
9	78	122	94	20	12		16		51.97	367	289
10	22	67	16	13	5	4	205		63	96	109
11	1102	2683	873		511		107			22981	21691
12	7739	7739	6841	3248	6609	4861	5905			8916	4382
13	619	1348			431				62.5	2073	1609
14									49.2	26252	24214
15	12	13	7		3		4		47	72	63

Ek 8. Kontrol Listesi




PRISMA 2020 Checklist

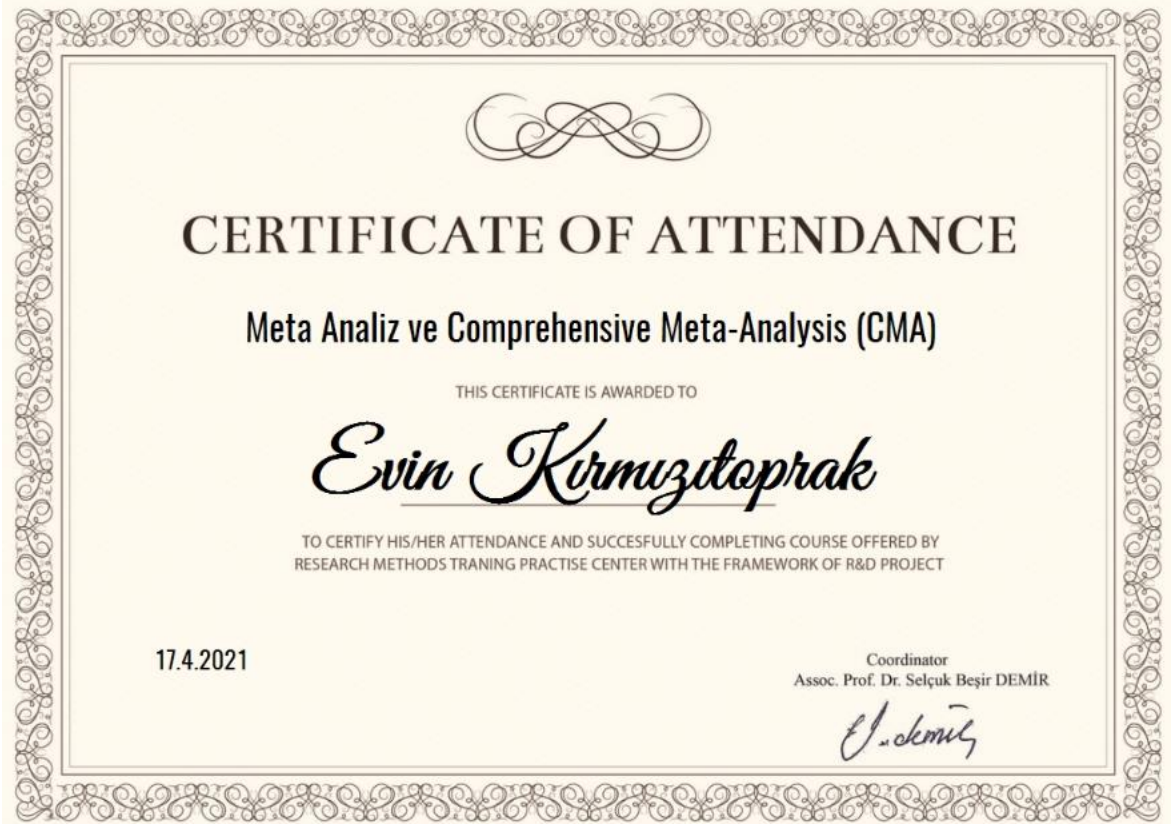
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	I
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	X
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	1-21
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	1-21
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	22-23
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	22-26
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	22-26
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	22-26
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	22-26
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	22-26
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	22-26
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	22-26
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	22-26
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	22-26
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	22-26
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	22-26
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	22-26
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	22-26
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	22-26
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	22-26
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	22-26
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	27-34
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	27-29
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	27-34
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	27-34
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	29-30
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	27-32
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	29-34
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	29-34
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	29-34
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	29-34
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	29-34
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	35-37
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	35-37
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	35-37
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	35-37
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	46-63
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Yok taz
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	none
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Non financial
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	none
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	46-63

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossard PM, Bougousse L, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Ek 9. İntihal Raporu

		LİSANSÜSTÜ TEZ İNTİHAL RAPOR FORMU	
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE			
Tez Başlığı: 'Covid-19 Enfektivitesi ve Fatalitesi Üzerine Bir Değerlendirme: Meta-Analiz Çalışması'			
Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın giriş, ana bölümler ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 39 sayfalık kısmına ilişkin, 22/06/2022 tarihinde enstitü sekreterliği/tez danışmanı tarafından intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporu ekte (Orijinal TURNİTİN raporu eklenecektir*) olup, tezimin benzerlik oranı alıntılar dahil % 7 'dir. (Benzerlik oranı; alıntılar dahil %20'nin üzerindeyse açıklama gerekmektedir).			
Uygulanan filtrelemeler:			
<input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç			
<input checked="" type="checkbox"/> Alıntılar dahil			
<input checked="" type="checkbox"/> 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç			
Açıklamalar			
Hasan Kalyoncu Üniversitesi TURNİTİN adlı intihal tespit programı sonucunda; azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; alıcının tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.			
Gereğini saygılarımla arz ederim.			
			İmza
			Tarih: 06/06/2022
Adı Soyadı:	Evin KIRMIZIÖPRAK		
Öğrenci No:	216112552		
Anabilim Dalı:	Hemşirelik		
Programı:	Doktora		
Statüsü:	<input type="checkbox"/> Y.Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora		
*TURNİTİN Programı Orijinal Raporu ektedir.			
DANISMAN ONAYI			
UYGUNDUR.			
Prof. Dr. Tülay ORTABAG			

Ek 10. Çalışmaya Ait Araştırmacının Aldığı Eğitim Belgeleri



KATILIM BELGESİ

İleri Düzey Meta Analizi ve CMA Yazılımı Eğitimi

Evin Kırmızıtoprak

ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ EĞİTİM VE UYGULAMA MERKEZİ TARAFINDAN
YÜRÜTÜLEN AR-GE PROJESİ KAPSAMINDA VERİLEN EĞİTİME KATILIP; SÜRECİ
BAŞARI İLE TAMAMLADIĞINDAN DOLAYI, BU KATILIM BELGESİNİ ALMAYA
HAK KAZANMIŞTIR.

18.4.2021

Doç. Dr. Selçuk Beşir DEMİR
Genel Müdür

S. Demir

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

Meta Analysis and Comprehensive Meta-Analysis (CMA) Software
Training

THIS CERTIFICATE IS AWARDED TO

Evin Kırmızıtoprak

TO CERTIFY HIS/HER ATTENDANCE AND SUCCESSFULLY COMPLETING COURSE OFFERED BY
RESEARCH METHODS TRAINING PRACTISE CENTER WITH THE FRAMEWORK OF R&D PROJECT

18.4.2021

Coordinator
Assoc. Prof. Dr. Selçuk Beşir DEMİR

S. Demir

Ek 11. Kısa Öz Geçmiş

Evin Kırmızıtoprak
curriculum vitae

Tel. ... • Mobile: ...

Temel Bilgiler:

Uyruk : T.C Doğum Tarihi : 25.11.1981
Doğum Yeri : Şanlıurfa / Siverek Medeni Durumu : Bekar

Öğrenim Durumu:

Derecesi	Okulun adı	Bölüm	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Hasan Kanyoncu Üniversitesi	Halk Sağlığı	2021
Yüksek Lisans	Harran Üniversitesi	Halk Sağlığı	2017
Lisans	Harran Üniversitesi	Hemşirelik	2005
Lise	Şanlıurfa Atatürk Sağlık Meslek Lisesi	Ebelik	1999

Görevler:

Görev Yeri	Yıl
Eleşkirt Sağlık Ocağı, Ağrı	2001-2001
Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Şanlıurfa	2001-2005
Kadın hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Şanlıurfa	2005-2016
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa	2016-2018
İl Sağlık Müdürlüğü / Kamu Hastaneleri Hizmetleri Bşk, Şanlıurfa	2018-

Akademik ve İdari Görevler:

- 1 Sağlıkta kalite ve Akreditasyon Kalite Yönetim Direktörü
- 2 Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı Değerlendiricisi (Devam ediyor)
- 3 Kamu Hastaneler Genel Müdürlüğü Verimlilik Değerlendiricisi (Devam ediyor)
- 4 Sağlık Turizm İl Koordinatörü
- 5 Covid-19 Koordinatörü

Sertifikalar:

➤ UNPFPA Akran Eğitici Eğitimi	➤ Üreme sağlığı Eğitimi
➤ Rahim İçi Araç Uygula (RİA)	➤ Sağlıkta Kalite standartları Değerlendirici Eğitimi

Genel Bilgiler:

Bildiği Diller

- İngilizce (intermediate- B2) (75 puan)

Bilgisayar Bilgi düzeyi

- MS Office Applications
- SPSS

Bulunduğu Üyelikler

- Halk Sağlığı Hemşireleri Derneği
- Türk Hemşireler Derneği
- Hopefulltouch Derneği

Eserler:

- Kirmizitoprak E., Simsek Z. *Mevsimlik tarım işçisi gençlerin sağlıklı yaşam bilgi ve davranışlarına akran eğitiminin etkisi*. Türkiye Halk sağlığı dergisi, 2013;11 (1):1-10
- Kirmizitoprak E. Şimşek Z. *Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve güvenli cinsel yaşam konusunda gençlerin bilgi ve davranışlarına akran eğitiminin etkisi*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011;10 (4): 463-472
- Kirmizitoprak E., Simsek Z., Ersin F. *Development of the Seasonal Migrant Agricultural Worker Stress Scale in Sanliurfa, Southeast Turkey*. 2013 North American Agricultural Safety Summit-23-27 September 2013, Minneapolis.US
- Kirmizitoprak E., Simsek Z. *The effects of peer-education on sexually transmitted diseases and safer sexual life knowledge and behaviour of young people*. 12 th World Congress on Public Health, April 27 May 1, 2009. İstanbul
- Kirmizitoprak E., Simsek Z. *Mevsimlik göçebe tarım işçisi gençlerin sağlıklı yaşam bilgi ve davranışlarına akran eğitiminin etkisi*. I. Ulusal Nüfus Bilim Kongresi (Ankara); Genişletilmiş Bildiri özet Kitabı; 7-10 Ekim 2010; 80-85
- Kirmizitoprak E., Simsek Z. *Mevsimlik göçebe tarım işçisistres ölçeği* 15.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi; Sağlık Reformları, 2-6 Ekim 2012- Bursa (ss:193-194)
- Kirmizitoprak E., Simsek Z., Akbaba M. Kakillioğlu T. *Mevsimlik tarım İşçisi gençlerin Güvenli Pestisit Kullanımı Bilgilerine akran Eğitiminin Etkisi*. 1.Ulusal Biyosidal Kongresi, 4-7 Kasım 2010 Antalya. Ss:30
- Kirmizitoprak E. Simsek Z. *Şanlıurfa Doğumevi'ne istemsiz düşük sonucu başvuran kadınlarda risk faktörleri*. 10.Ulusal Halk sağlığı kongresi. 6-8 Eylül 2006. Van.
- Kirmizitoprak E. Simsek Z. Ersin F. *Gençlerin üreme sağlığı davranışlarına Akran eğitiminin etkisinin izlenmesi araştırması*. 10.Ulusal Halk sağlığı kongresi. 6-8 Eylül 2006. Van.