

# Medyan, Aralık ve/veya Çeyrekliklerin Raporlanması Hâlinde Metaanalizinde Ortalama ve Standart Sapmanın Tahmin Yöntemlerinin Karşılaştırılması

## Comparison of Estimation Methods of Mean and Standard Deviation in Meta-analysis in Case of Reporting Median, Range, and/or Quartiles

Esra KÖZLEME BEKDEMİR<sup>a</sup>, Esin AVCI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Giresun, TÜRKİYE

Bu makale Esra Közleme Bekdemir'in Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Ana Bilim Dalında Fen Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak yüksek lisans tezinden türetilmiştir (2021).

**ÖZET Amaç:** Örneklem ortalaması ve standart sapma, metaanalizde yaygın olarak kullanılan 2 istatistiktir. Ancak son yıllarda doğrudan örneklem ortalaması ve standart sapmanın yerine medyan, 1 ve 3. çeyreklikler, minimum ve maksimum istatistiklerine çalışmalarda yer verilmektedir. Bu çalışma, araştırmacıların bu şekilde raporlanan tanımlayıcı istatistiklerin bilgilerinden de yararlanabilmesi için ortalama ve standart sapmaya dönüştürme yöntemlerini tanıtmayı ve karşılaştırmayı amaçlamaktadır. **Gereç ve Yöntemler:** İki ana senaryo altında, koronavirüs hastalığı-2019 pandemisinin psikiyatrik ve nöropsikiyatrik sonuçlarını ele alan çalışmalarda yaş değişkeni için dönüşüm yöntemleri incelenmiştir. Metaanaliz için değerlendirilen çalışmalarda raporlanan medyan, 1 ve 3. çeyrekler, minimum ve maksimum istatistikler; Hozo, Wan ve Luo tarafından önerilen yöntemlere göre ortalama ve standart sapmaya dönüştürülmüştür. Uygun dönüştürme yöntemleri ile ortalama ve standart sapma elde edilmiş ve ortalama yaşı belirlemek için metaanaliz uygulanmıştır. Ayrıca dönüşüm yöntemleri de karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Yaş için incelenen 10 çalışmadan 5'i ortalama ve standart sapma değerlerini, 4'ü medyan ve çeyrekler arası fark, 1'i de ortalama ve aralık (minimum-maksimum) şeklinde raporlamıştır. Hozo yöntemi ile 1 çalışma, Wan ve Luo yöntemleri ile 5 çalışma, ortalama ve standart sapmaya dönüştürülmüştür. Böylece metaanalize dâhil edilen çalışma sayısını 5'ten 10'a ve örneklem hacmini 543'ten 1.106'ya çıkardığı görülmektedir. **Sonuç:** Çalışma sayısının artışı, hem bilgi hem de örneklem hacmi artarak daha kesin tahminler elde edilmesini sağlamaktadır.

**ABSTRACT Objective:** Two commonly used statistics in meta-analysis are the sample mean and standard deviation. However, in recent years, instead of directly specifying the sample mean and standard deviation, the studies are reporting median, first and third quartiles, minimum and maximum statistics. This study aims to introduce and compare methods of converting to mean and standard deviation so that researchers can benefit from the descriptive statistics reported in this way. **Material and Methods:** Under two main scenarios, the transformation methods were examined for the age variable in studies addressing the psychiatric and neuropsychiatric consequences of the coronavirus disease-2019 pandemic. The median, first, and third quartiles, minimum and maximum statistics reported in the studies considered for meta-analysis transformed to mean and to standard deviation based on the Hozo, Wan, and Luo proposed methods. With appropriate transformation methods mean and standard deviation were obtained, and the meta-analysis was applied to determine the mean age. In addition, transformation methods were compared. **Results:** Of the 10 studies examined for age, 5 were reported as mean and standard deviation values, 4 as median and the difference between quartiles and 1 as mean and range (minimum-maximum). While the Hozo method transformed only one study, Wan and Luo's methods transformed all 5 studies to mean and standard deviation. Thus, it is seen that it increased the number of studies included in the meta-analysis from 5 to 10 and the sample size from 543 to 1,106. **Conclusion:** The increase in the number of studies provides more precise estimates by increasing both the information and the sample size.

**Anahtar kelimeler:** Medyan; aralık; çeyreklikler; metaanalizi; ortalama

**Keywords:** Median; interval; quartiles; meta-analysis; mean

**Correspondence:** Esin AVCI  
Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Giresun, TÜRKİYE/TURKEY  
**E-mail:** esinavci@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Biostatistics.

**Received:** 10 Feb 2021 **Received in revised form:** 16 Mar 2021 **Accepted:** 16 Mar 2021 **Available online:** 25 Mar 2021

2146-8877 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sözel derleme, 1990'lı yıllardan önce yaygın olarak bir alandaki uzman tarafından belirlenen soruların incelenmesi amacıyla bilimsel araştırmaların literatür taramasından elde edilen bilgilerin derlenmesi ve yorumlanmasına dayanmaktadır. Bu yöntemin en önemli sınırlılıklarından biri öznelliktir (farklı uzmanlar için farklı çalışmaların ele alınması). Bu da güvenilirlik ve geçerliliğin, çalışmaların farklı koşul ve kriterlerine bağlı olarak değişmesine neden olduğundan, etkin bir yöntem olmamasına yol açmaktadır. Bu nedenle bilimsel çalışmaların sonuçlarını etkin bir şekilde birleştiren ve özetleyen yöntemlerin araştırılmasına gerek duyulmuştur. Metaanalizi, karşılaştırılabilir olan bağımsız çalışmaların etkin bir şekilde birleştirilmesini ve özetlenmesini sağlamaktadır.

Metaanalizde kullanılacak yöntemler, çalışmaların özetlendiği veri türlerine göre değişmektedir. Genel olarak sürekli veriler ortalama ve standart sapma, ikili veriler oran ve 2 değişken arasındaki ilişki korelasyon katsayısıyla özetlenmektedir. Metaanalizde ele alınan çalışmaların hepsi, aynı tanımlayıcı istatistiklere sahip olabildiği gibi farklı tanımlayıcı istatistiklere de sahip olabilmektedir. Bu durumda, metaanalizinin uygulanmasını sağlayan dönüşüm formüllerinden yararlanılmaktadır.

Son yıllarda özellikle sağlık alanındaki çalışmalarda verilerin dağılımına bağlı olarak ortalama ve standart sapma istatistikleri yerine medyan ve aralık (ve/veya) çeyreklikler (kartiller) ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada, bu şekilde raporlanan tanımlayıcı istatistiklerin ortalama ve standart sapmaya dönüştürülmesinde Hozo ve ark. tarafından önerilen ve Wan ve ark. ile Luo ve ark. tarafından geliştirilen formüller verilecektir.<sup>1-3</sup>

Ele alınan dönüştürme yöntemleri özellikle son yıllarda tıbbi alandaki çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Simental-Mendía ve ark., kurkuminoidlerin serum lipid düzeyleri üzerindeki etkisinin belirlenmesinde medyan ile aralık (minimum-maksimum) olarak özetlenen trigliserid değerleri Hozo yönteminden yararlanarak ortalama ve standart sapmaya dönüştürerek metaanalizi uygulamışlardır.<sup>4</sup> Ashor ve ark., C ve E vitamin desteklerinin endotel fonksiyonuna etkisinin araştırılmasında, bazı çalışmalarda medyan ve aralık olarak özetlenen yaş değişkeni için Hozo ve ark.nın dönüşüm formülünden yararlanarak metaanalizi uygulamışlardır.<sup>5</sup> Öztürk ve Öztürk, kalp cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi ile ameliyat öncesi D vitamini düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı amaçlamışlar ve medyan ile aralık (minimum-maksimum) olarak raporlanan değerleri, Hozo ve ark.nın dönüşüm formülüne göre ortalama ve standart sapma değerlerini hesaplamışlardır.<sup>6</sup> Luo ve ark., stres tipi üriner inkontinansı (C-NDL) olan kadın hastalar için transobturator slinglere (TOT/TVT-O) karşı temassız iğnesiz tek insizyon askıları için uyguladıkları sistematik inceleme ve metaanalizinde medyan ile aralık (minimum-maksimum) olarak raporlanan çalışmaların ortalama ve standart sapmaya dönüştürmede Luo ve ark. ile Wan ve ark.nın dönüşüm formülünü kullanmışlardır.<sup>7</sup> Yu ve ark., amnestik hafif bilişsel bozuklukta beyaz cevher mikro yapısal anormalliklerini inceledikleri çalışmalarda, yaş ve mini-mental durum incelemesi skorlarının medyan ile aralık (minimum-maksimum) olarak raporlanması durumunda ortalama ve standart sapmaya dönüştürmede Hozo ve ark.nın yöntemini kullanmışlardır.<sup>8</sup> Zhou ve ark., pankreatikogastrotomiye karşı pankreatikojejunostomin (PJ) postoperatif oluşumlarına etkisini değerlendirmek için yaş değişkeninin medyan ve çeyreklikler arası fark olarak raporlanması durumunda ortalama ve standart sapmaya dönüştürmek için Hozo ve ark.nın formülünü kullanmışlardır.<sup>9</sup> He ve ark., şizofreni hastalarında ürik asit seviyelerinin saptanması için sistematik bir inceleme ve metaanaliz çalışması yürütmüşler; medyan ve çeyreklikler arası fark olarak raporlanan çalışmaların ortalama ve standart sapmaya dönüştürmede Luo ve ark. ile Wan ve ark.nın dönüşüm formülünü kullanmışlardır.<sup>10</sup> Adams ve ark., alkol kullanım bozukluğu ve dolaşımdaki sitokinler için uygulanan sistematik inceleme ve metaanalizde alkol kullanım bozukluğu olan deney ve kontrol grubuna ilişkin sitokin düzeylerinin medyan ve çeyreklikler arası fark olarak raporlanan çalışmaların ortalama ve standart sapmaya dönüştürmede Wan ve ark.nın dönüşüm formülünü kullanmışlardır.<sup>11</sup> Rezaei ve ark., oral skuamöz hücreli karsinom hastalarında interlökin-6 (IL-6) ve IL-8'in tükürük ve serum konsantrasyon değerlerini kontrol grubuna göre karşılaştırmada uyguladıkları metaanalizinde IL-6 ve IL-8 değerlerinin medyan ile aralık (minimum-maksimum) olarak raporlanan çalışmaların ortalama ve standart sapmaya dönüştürmede Wan ve ark.nın dönüşüm formülünü kullanmışlardır.<sup>12</sup> Avcı, erken evre meme kanserli hastalara en çok uygulanan 2 tedavi yönteminin tercihinde

yaş faktörünün etkisini incelemiş; medyan ile aralık (minimum-maksimum) olarak raporlanan çalışmaların ortalama ve standart sapmaya dönüştürmede Hozo ve Wan'ın yöntemlerini kullanarak karşılaştırmıştır.<sup>13</sup>

Bu çalışmada, 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde başlayan ve günümüzde hâlâ etkisini hissettiğimiz koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinin psikiyatrik ve nöropsikiyatrik ilişkisini inceleyen bir sistematik incelemenin yaş değişkeni için raporladığı farklı tanımlayıcı istatistikler, yöntem kısmında bahsedilen yaklaşımlardan yararlanılarak ortalama ve standart sapmaya dönüştürülmüş ve metaanalizi uygulanarak ortalama yaş saptanmıştır.

Pandeminin psikiyatrik ve nöropsikiyatrik sonuçlarını bildiren çalışmaları Rogers ve ark. derlemiştir.<sup>14</sup> Ele alınan bu çalışma, farklı dönüşüm yöntemleri kullanılarak yaş değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapmaya dönüştürülerek metaanaliz uygulanmıştır. Analizler R programının "meta" paketinin "metamean" fonksiyonundan yararlanılarak yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Klinik çalışmalarda, verinin dağılım uygunluğuna göre tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma yerine medyan, aralık ve/veya çeyreklikler raporlanabilmektedir. Bu tür çalışmaların metaanalizinin yapılabilmesi için dönüşüm gerekmektedir. İki farklı senaryo için önerilen yaklaşımlar aşağıda ele alınmıştır.

### Senaryo 1: Medyan, En Büyük (Maksimum) ve En Küçük (Minimum) Değer ile Örneklem Hacminin Raporlanması Durumu

Medyan, en büyük (maksimum) ve en küçük (minimum) değer ile örneklem hacminin raporlanması durumunda, bu istatistiklerin ortalama ve standart sapmaya dönüştürmesinde Hozo ve ark. tarafından ortaya konulan ve Wan ve ark. tarafından geliştirilen yöntemler ile Luo ve ark., Hozo ve ark., Wan ve ark.'nın çeşitli senaryolar için tanımlanmış oldukları ortalama tahmin formüllerinde eksiklikler tespit etmiş ve buna yönelik yeni bir tahmin formülü geliştirmişlerdir. Bu yaklaşımlar sırasıyla verilecektir.

#### *Hozo Yöntemi*

Hozo ve ark. yaptıkları çalışmada; medyan ( $m$ ), en küçük değer ( $a$ ), en büyük değer ( $b$ ) ve örneklem hacmi ( $n$ ) verilmesi durumunda dağılım varsayımı olmaksızın ortalama ve standart sapmanın elde edilmesinde bir dönüşüm formülü ortaya koymuşlardır.<sup>1</sup> Bunun için öncelikle örneklem değerleri küçükten büyüğe sıralanmıştır.

$$a = x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_{M-1} \leq x_M = m \leq x_{M+1} \leq \dots \leq x_{n-1} \leq x_n = b \quad (1)$$

Burada  $M$ . değer medyandır.  $M$ ,  $(n+1)/2$ 'inci elemandır ( $n$  tek olması hâlinde).  $M$ ,  $n/2$ 'inci ve  $(n/2)+1$ 'inci elemanların ortalamasıdır ( $n$  çift olması hâlinde).

$$\begin{aligned} a &\leq X_{(1)} \leq a \\ a &\leq X_{(i)} \leq m \quad (i = 2, \dots, M-1) \\ m &\leq X_{(M)} \leq m \\ m &\leq X_{(i)} \leq b \quad (i = M+1, \dots, n-1) \\ b &\leq X_{(n)} \leq b \end{aligned} \quad (2)$$

Yukarıdaki eşitsizlikler medyana göre toplanıp,  $n$ 'ye bölüldüğünde ortalamanın alt ( $LB_1$ ) ve üst ( $UB_1$ ) sınırları  $LB_1 \leq \bar{X} \leq UB_1$  aşağıdaki gibi elde edilmiştir.

$$LB_1 = \frac{a+m}{2} + \frac{2b-a-m}{2n} \quad (3)$$

$$UB_1 = \frac{m+b}{2} + \frac{2a-m-b}{2n} \quad (4)$$

Hozo ve ark., örneklem ortalamasının tahminini alt ve üst sınır değerlerinin ortalaması olarak aşağıdaki gibi elde etmiştir.

$$\frac{LB_1+UB_1}{2} = \frac{a+2m+b}{4} + \frac{a-2m+b}{4n} \quad (5)$$

Örneklem hacminin 25'ten küçük veya büyük olmasına göre ortalama tahmini aşağıdaki gibi saptanmıştır.

$$\bar{X} \approx \begin{cases} \frac{a+2m+b}{4}, & n \leq 25 \\ m, & n > 25 \end{cases} \quad (6)$$

Standart sapmanın tahmin edilmesi için verilerin negatif olmadığı varsayımı altında aşağıdaki eşitsizlikler elde edilmiştir.

$$\begin{aligned} aX_{(1)} &\leq X_{(1)}^2 \leq aX_{(1)} \\ aX_{(i)} &\leq X_{(i)}^2 \leq mX_{(i)} \quad (i = 2, \dots, M-1) \\ mX_{(M)} &\leq X_{(M)}^2 \leq mX_{(M)} \\ mX_{(i)} &\leq X_{(i)}^2 \leq bX_{(i)} \quad (i = M+1, \dots, n-1) \\ bX_{(n)} &\leq X_{(n)}^2 \leq bX_{(n)} \end{aligned} \quad (7)$$

Basit cebirsel işlemler ve yaklaşımlardan yararlanarak (7) denklemini ile verilen eşitsizliklerden alt ve üst sınır değerleri aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$LSB_1 = a^2 + m^2 + b^2 + (M-2) \frac{a^2+am+m^2+mb}{2} \quad (8)$$

$$USB_1 = a^2 + m^2 + b^2 + (M-2) \frac{am+m^2+mb+b^2}{2} \quad (9)$$

(5) denklemindeki ve  $\sum_{i=1}^n X_i^2 \approx (LSB_1 + USB_1)/2$  yaklaşımdan yararlanılarak alt ve üst sınır değerlerinin ortalamasından standart sapma ( $S = \sqrt{S^2}$ ) aşağıdaki gibi tahmin edilmiştir.

$$\begin{aligned} S^2 &= \frac{1}{n-1} (\sum_{i=1}^n X_i^2 - n\bar{X}^2) \\ &\approx \frac{1}{n-1} \left( a^2 + m^2 + b^2 + \frac{(n-3)(a-m)^2+(m+b)^2}{2} - \frac{n(a+2m+b)^2}{16} \right) \end{aligned} \quad (10)$$

Burada  $n$  çok büyük olduğunda standart sapma (11) numaralı denkleme dönüşmektedir.

$$S \approx \frac{b-a}{4} \quad (11)$$

Denkleme dikkat edildiğinde gözlem sayısından bağımsız olduğu görülmektedir. Uygulamada  $n$  değeri çok küçük veya çok büyük olduğunda bu denklemin kullanılması uygun olmamaktadır. Bu problemin ortadan kaldırılabilmesi için Hozo ve ark., farklı örneklem hacimleri için standart sapma tahminlerini aşağıdaki gibi düzenlemişlerdir.

$$S \approx \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{12}} \left[ (b-a)^2 + \frac{(a-2m+b)^2}{4} \right]^{\frac{1}{2}}, & n \leq 15 \\ \frac{b-a}{4}, & 15 < n \leq 70 \\ \frac{b-a}{6}, & n > 70 \end{cases} \quad (12)$$

Tahmin değerleri,  $n \leq 15$  için eşit uzaklıktaki uzay verisi varsayımı altında,  $15 < n \leq 70$  için normal dağılımı varsayımı altında ve  $n > 70$  için Chebyshev eşitsizliğinden elde edilmiştir. Veriler simetrik olduğunda ise  $a + b \approx 2m$  olduğundan

$$\frac{1}{\sqrt{12}} \left[ (b-a)^2 + \frac{(a-2m+b)^2}{4} \right]^{1/2} \approx \frac{b-a}{\sqrt{12}} \quad (13)$$

dönüşecektir.

### **Wan Yöntemi**

Wan ve ark., Hozo ve ark.nın ortalamayı tahmin etmede kullanılan dönüşüm denkleminin iyi bir yaklaşım olmasına rağmen standart sapma tahmini için önerilen ve denklem (12)'de özetlenen formüllerin 2 nedenden dolayı yetersiz olduğunu düşünmüşlerdir. Bunlardan birincisi; örneklem hacminin 15-70 aralığının rastgele verilmesi (genel olarak normal dağılan veriler için  $\frac{b-a}{4}$  formülünün uygun olduğu, veri sayısıyla çok ilişkili olmaması), ikincisi normal dağılımlı veri için  $n$  sonsuza yaklaştığında  $\sigma \approx (b-a)/6 \rightarrow \infty$  olmasıdır. Bu nedenle standart sapmanın tahmini için yeni bir yaklaşım önermişlerdir.<sup>2</sup>

Temel olarak Wan ve ark., standart normal dağılım  $N(0,1)$  yaklaşımından faydalanarak örneklem değerini standartlaştırmışlardır.  $Z_1, \dots, Z_n$ . Standartlaştırılmış değerlerin sıra istatistikleri,  $Z_{(1)} \leq \dots \leq Z_{(n)}$  olarak elde edilmiştir.

$i = 1, \dots, n$  için  $X_i = \mu + \sigma Z_i$  ve  $X_{(i)} = \mu + \sigma Z_{(i)}$  dir. Buradan  $a = \mu + \sigma Z_{(1)}$  ve  $b = \mu + \sigma Z_{(n)}$  olarak bulunmuştur.  $E(Z_{(1)}) = -E(Z_{(n)})$  olduğundan  $E(b-a) = 2\sigma E(Z_{(1)})$ . Bu nedenle standart sapma tahmini için aşağıdaki formül elde edilmiştir.

$$S \approx \frac{b-a}{\zeta(n)=2E(Z_{(n)})} \quad (14)$$

Burada  $\zeta(n)$  ifadesi standart sapma tahmininin hesaplanmasında önemli bir yere sahiptir. David ve Nagaraja yönteminden  $Z_{(n)}$ 'nin beklenen değeri:<sup>15</sup>

$$E(Z_{(n)}) = n \int_{-\infty}^{\infty} z [\phi(z)]^{n-1} \phi(z) dz \quad (15)$$

Burada  $\phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-z^2/2}$  ve  $\Phi(z) = \int_{-\infty}^z \phi(t) dt$  sırasıyla standart normal dağılımın olasılık yoğunluk ve kümülatif fonksiyonlarıdır.

Örneklem hacminin 50'den büyük olduğu durumda  $Z_{(n)}$ 'nin beklenen değerinin hesaplanmasında Bloom'un sıra istatistiklerinin beklenen değerlerinin elde edilmesindeki yaklaşım kullanılmıştır.<sup>16</sup>

$$E(Z_{(r)}) \approx \phi^{-1} \left( \frac{r-\alpha}{n-2\alpha+1} \right), r = 1, \dots, n \quad (16)$$

Burada  $\phi^{-1}(z)$ ,  $\phi(z)$ 'nin standart normal kümülatif dağılımın ters fonksiyonudur. Yani standart normal dağılımın  $z$ 'inci yüzdeliğinin üst değeridir. Bloom, örneklem hacmi büyüdükçe  $\alpha$ 'nın arttığını gözlemlemiştir. Uygulamada kolaylık olması için  $\alpha=0,375$  olarak ele alınmıştır. Böylece standart sapma değeri;

$$S \approx \frac{b-a}{2\phi^{-1} \left( \frac{n-0,375}{n+0,25} \right)} \quad (17)$$

olarak elde edilmiştir.

### **Luo Yöntemi**

Hozo ve ark.nın ortalama tahmin formülündeki örneklem hacminin 25'ten küçük veya büyük olmasına bağlı olarak, minimum ve maksimum bilgilerinin göz ardı edilmesi nedeniyle Luo ve ark. da aşağıdaki ortalama tahminini önermişlerdir.<sup>3</sup>

$$\bar{X}_{(w)} = w \left( \frac{a+b}{2} \right) + (1-w) m \quad (18)$$

Bu denklemde,  $a = X_{(1)}$ ,  $b = X_{(n)} = X_{(4Q+1)}$ ,  $n = 4Q + 1$ ,  $Q \geq 1$  pozitif sayı,  $w$  ağırlıkları ortalama aralık değeri için ve  $1-w$  medyan için tanımlanmıştır. Burada  $w=w(n)$  örneklem hacminin bir fonksiyonu olarak tanımlanmıştır.  $n \leq 25$  için  $w=1/2$  ve  $n > 25$  için  $w=0$  alındığında Hozo'nun formülüne indirgenmektedir.

Optimal ağırlık değeri, tahminin beklenen kayıp fonksiyonunu  $(L(\bar{X}_{(w)}, \mu) = (\bar{X}_{(w)} - \mu)^2)$  minimize eden ağırlık olarak seçilmektedir. Genel olarak tahmin için kullanılan kayıp fonksiyonu hata kareler ortalamasıdır (HKO). Optimal ağırlık, HKO'nun  $w$ 'ya göre türevi alınıp sıfıra eşitlenirse aşağıdaki denklem elde edilmektedir.

$$HKO(\bar{X}_{(w)}) = \left( \frac{w^2}{4} \right) Var(a+b) + (1-w)^2 Var(m) + w(1-w) Cov(a+b, m) \quad (19)$$

$$w_{opt}(n) = \frac{4Var(m) - 2Cov(a+b, m)}{Var(a+b) + 4Var(m) - Cov(a+b, m)} \quad (20)$$

Başta tanımlanan  $a = \mu + \sigma Z_{(1)}$ ,  $b = \mu + \sigma Z_{(n)}$  ve  $m = \mu + \sigma Z_{(2Q+1)}$  değerleri yerine yazıldığında (21) formülü elde edilmiştir.

$$w_{opt}(n) = \frac{K_{(n)}}{K_{(n)} + 1} \quad (21)$$

Burada,  $K_{(n)} = 2[E(Z_{(2Q+1)}^2) - E(Z_{(1)}Z_{(2Q+1)})] / [E(Z_{(1)}^2) + E(Z_{(1)}Z_{(n)}) - 2E(Z_{(1)}Z_{(2Q+1)})]$  dir. Karmaşık istatistiksel hesaplamalardan arındırılmış kolay kullanım sağlayan  $w_{opt}$  değeri için yaklaşık olarak basit kuvvet fonksiyonu  $(K_{(n)})$  ele alınır.  $K_{(n)} = c_1 n^{c_2}$  ve yapılan hesaplamalarla en iyi katsayı değerleri  $c_1 = 4$  ve  $c_2 = -0.75$  olduğu ortaya konulmuştur. Sonuç olarak, optimal ağırlık değeri (22) denklemi ile elde edilmiştir.

$$\tilde{w}_{opt}(n) \approx \frac{4}{4+n^{0.75}} \quad (22)$$

Optimal ağırlık değeri (18) formülünde yerine konulduğunda; birinci senaryo için Luo ve ark. da ortalama dönüşürme formülü (23) denklemi gibi hesaplanmıştır.

$$\tilde{X}_{(w)} \approx \left( \frac{4}{4+n^{0.75}} \right) \frac{a+b}{2} + \left( \frac{n^{0.75}}{4+n^{0.75}} \right) m \quad (23)$$

### Senaryo 2: Medyan, 1 ve 3. Çeyrek ile Örneklem Hacminin Raporlanması Durumu

En büyük ve en küçük değerlerden yararlanan aralık değeri, çeyreklere göre aykırı değerlerden oldukça etkilendiğinden, bazı çalışmalarda çeyreklikler arası fark raporlanmaktadır. Wan ve ark. ile Luo ve ark., bu senaryo için ortalama tahminlerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır.

#### Wan Yöntemi

Wan ve ark., aşağıdaki yöntemi önermişlerdir.

$$\begin{aligned} -\infty &\leq X_{(I)} \leq q_1 & (I = 1, \dots, Q) \\ q_1 &\leq X_{(Q+1)} \leq q_1 \\ q_1 &\leq X_{(i)} \leq m & (i = Q + 2, \dots, 2Q) \\ m &\leq X_{(2Q+1)} \leq m \\ m &\leq X_{(i)} \leq q_3 & (i = 2Q + 2, \dots, 3Q) \\ q_3 &\leq X_{(3Q+1)} \leq q_3 \\ q_3 &\leq X_{(i)} \leq \infty & (i = 3Q + 2, \dots, n) \end{aligned} \quad (24)$$

Burada 1. çeyreğin alt sınırıyla 3. çeyreğin üst sınırı sonsuzdur. Yukarıdaki yöntemlere benzer olarak eşitsizlikler toplanıp  $n$ 'ye bölüldüğünde  $-\infty \leq \bar{X} \leq \infty$  olduğundan alt ve üst sınırların ortalama değeri ile ortalama ve standart sapma tahmini için bir yaklaşım elde edilemez. Bu durumda ortalama tahmini aşağıdaki gibi olur.

$$\bar{X} \approx \frac{q_1+m+q_3}{C} \quad (25)$$

Burada  $C$  herhangi bir sabittir.  $E(q_1 + m + q_3) = 3\mu + \sigma E(Z_{(Q+1)} + Z_{(2Q+1)} + Z_{(3Q+1)}) = 3\mu$  olduğundan  $C = 3$  olarak ele alınırsa ortalama tahmini yaklaşık olarak;

$$\bar{X} \approx \frac{q_1+m+q_3}{3} \quad (26)$$

olur. Standart sapma tahmini için

$$S \approx \frac{q_3 - q_1}{\eta(n)} \quad (27)$$

denklemleri önerilmiştir. Burada  $\eta(n)$  fonksiyonu  $2E(Z_{(3Q+1)})$  ve  $E(q_3 - q_1) = 2\sigma E(Z_{(3Q+1)})$  olduğundan çeyrekler arası farkın beklenen değeri  $\sigma\eta(n)$  ile elde edilir.  $n$  değeri yeterince büyük olduğunda  $E(Z_{(3Q+1)}) \approx \phi^{-1}\left(\frac{0.75n-0.125}{n+0.25}\right)$  elde edildiğinden standart sapma tahmini aşağıdaki denklem ile de elde edilebilir.

$$S \approx \frac{q_3 - q_1}{2\phi^{-1}\left(\frac{0.75n-0.125}{n+0.25}\right)} \quad (28)$$

Bu tahmin değeri yaklaşık olarak;

$$S \approx \frac{q_3 - q_1}{1.35} \quad (29)$$

olarak hesaplanır. Ancak bu tahmin örneklem hacminden bağımsız olduğundan genel kullanım için uygun olmamaktadır. Bu nedenle küçük örneklem hacmi için bile iyi bir yaklaşım sağlayan (28) denkleminin kullanımı daha uygundur.

### Luo Yöntemi

Luo ve ark., 2. senaryo için ortalama tahminini aşağıdaki gibi önermiştir;

$$\bar{X}_w = w \left( \frac{q_1+q_3}{2} \right) + (1-w)m \quad (30)$$

Benzer şekilde denklemde  $w$  ağırlıkları ortalama çeyrekler arası farkı için ve  $1-w$  medyan için tanımlanmıştır.  $w=2/3$  olarak ele alındığında Wan ve ark., formülüne indirgenmektedir. HKO minimize eden çeyrekler arası farkın ortalaması için optimal ağırlık (31) eşitliği ile elde edilir.

$$w_{opt}(n) = \frac{4Var(m) - 2Cov(q_1+q_3, m)}{Var(q_1+q_3) + Var(m) - 4Cov(q_1+q_3, m)} \quad (31)$$

Burada,  $q_1 = \mu + \sigma Z_{(Q+1)}$ ,  $q_3 = \mu + \sigma Z_{(3Q+1)}$  dir. Eşitliğin kolay kullanımı için  $0.7 + c_1 n^{c_2}$  şeklindeki bir kuvvet fonksiyonu yaklaşık olarak hesaplandığında en iyi  $c_1$  ve  $c_2$  katsayı değerlerinin sırasıyla 0,39 ve -1 olarak elde edilmiştir. Dolayısıyla optimal ağırlık değeri yaklaşık olarak (32) denklemi ile elde edilir.

$$\tilde{w}_{opt}(n) \approx 0.7 + \frac{0.39}{n} \quad (32)$$

Optimal ağırlık değeri (30) formülünde yerine konulduğunda ortalamaya dönüştürme formülü (33) ile verilir.

$$\bar{X}_w \approx \left( 0.7 + \frac{0.39}{n} \right) \frac{q_1+q_3}{2} + \left( 0.3 - \frac{0.39}{n} \right) m \quad (33)$$

[Tablo 1](#)'de ortalama ve standart sapma şeklinde raporlanmayan çalışmaların dönüştürülmesinde kullanılan ve temel olarak 2 senaryoya dayandırılan yöntemler özetlenmiştir.

**TABLO 1:** Farklı senaryolar için yöntemler.

Senaryo	Tahmin	Yöntem		
		Hozo ve ark. <sup>1</sup>	Wan ve ark. <sup>2</sup>	Luo ve ark. <sup>3</sup>
	Ortalama	$\bar{X} \approx \frac{a + 2m + b}{4}$	Hozo Yöntemi	$\bar{X}_{(w)} \approx \left( \frac{4}{4 + n^{0.75}} \right) \frac{a + b}{2} + \left( \frac{n^{0.75}}{4 + n^{0.75}} \right) m$
<b>S1</b>	S			
	SS	$\approx \left\{ \begin{array}{ll} \frac{1}{\sqrt{12}} \left[ (b - a)^2 + \frac{(a - 2m + b)^2}{4} \right]^{\frac{1}{2}}, & n \leq 15 \\ \frac{b - a}{4}, & 15 < n \leq 70 \\ \frac{b - a}{6}, & n > 70 \end{array} \right.$	$S \approx \frac{b - a}{2\phi^{-1} \left( \frac{n - 0.375}{n + 0.25} \right)}$	Wan Yöntemi
	Ortalama	-	$\bar{X} \approx \frac{q_1 + m + q_3}{3}$	$\bar{X}_w \approx \left( 0.7 + \frac{0.39}{n} \right) \frac{q_1 + q_3}{2} + \left( 0.3 - \frac{0.39}{n} \right) m$
<b>S2</b>				
	SS	-	$S \approx \frac{q_3 - q_1}{2\phi^{-1} \left( \frac{0.75n - 0.125}{n + 0.25} \right)}$	Wan Yöntemi

SS: Standart sapma.

## BULGULAR

Rogers ve ark., (şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 enfeksiyonlarının) psikiyatrik ve nöropsikiyatrik sonuçlarını bildiren çalışmalar yaş değişkeni için [Tablo 2](#)'de özetlenmiştir.

**TABLO 2:** Yaş değişkeni için psikiyatrik ve nöropsikiyatrik sonuçlarını bildiren çalışmalar.

Çalışmanın adı	Çalışmanın yapıldığı yer	Çalışma deseni	Örneklem hacmi	Yaş
Chen ve ark. <sup>17</sup>	Wuhan, Çin	Kohort	99	Ortalama 55,5 SD (13,1)
Chen ve ark. <sup>18</sup>	Wuhan, Çin	Kohort	21	Medyan 72,5 (IQR 50,0-65,0)
Zhang ve ark. <sup>19</sup>	Wuhan, Çin	Kohort	82	Medyan 56,0 (IQR 65,0-80,0)
Qi ve ark. <sup>20</sup>	Chongqing, Çin	Kohort	267	Medyan 48,0 (IQR 35,0-65,0)
Huang ve ark. <sup>21</sup>	Wuhan, Çin	Kohort	36	Ortalama 69,2 SD (9,6)
Mao ve ark. <sup>22</sup>	Wuhan, Çin	Kohort	214	Ortalama 52,7 SD (15,5)
Leung ve ark. <sup>23</sup>	Hong Kong	Kohort	50	Ortalama 55,2 SD (19,5)
Fu ve ark. <sup>24</sup>	Wuhan, Çin	Kohort	50	Medyan 64,0 (IQR 37,0-87,0)
Yang ve ark. <sup>25</sup>	Zhejiang, Çin	Kohort	143	Ortalama 56,0 (Aralık 27,0-86,0)
Kong ve ark. <sup>26</sup>	Wuhan, Çin	Kesitsel	144	Ortalama 50,0 SD (13,7)

SD: Standart deviasyon; IQR: Çeyrekler arası fark.

[Tablo 2](#)'de görüldüğü gibi 10 çalışmadan 5 tanesi ortalama ve standart sapma değerleri rapor edilmiştir. 4 tanesi medyan ve çeyrekler arası fark ve 1 tanesi de ortalama ve aralık şeklinde raporlanmıştır.



Dönüştürülme yöntemleri kullanılmadan analiz yapılmak istendiğinde sadece 5 çalışma metaanalize dâhil edilebilecektir. Ancak dönüştürme yöntemleri kullanılarak 10 çalışmanın 10'unda analize dâhil edilmesi sağlanmış olacaktır.

Ortalama ve standart sapma dışında özet istatistikleri verilen 5 çalışma için raporlanan bilgilere bağlı olarak dönüştürme yöntemleri uygulandığında, bu çalışmalar için tahmin edilen ortalama ve standart sapma değerleri [Tablo 3](#)'te özetlenmiştir.

**TABLO 3:** Dönüşüm yöntemlerinden elde edilen ortalama ve standart sapma tahminleri.

Çalışma	Yöntem					
	Hozo ve ark. <sup>1</sup>		Wan ve ark. <sup>2</sup>		Luo ve ark. <sup>3</sup>	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS
Chen ve ark. <sup>18</sup>	-	-	57	11,30	57,08	11,30
Zhang ve ark. <sup>19</sup>	-	-	72,50	11,32	72,50	11,32
Qi ve ark. <sup>20</sup>	-	-	49,33	22,36	49,40	22,36
Fu ve ark. <sup>24</sup>	-	-	62,67	37,31	62,58	37,31
Yang ve ark. <sup>25</sup>	56	14,75	56	14,88	56	14,88

SS: Standart sapma.

[Tablo 3](#)'ten Hozo ve ark.nın dönüştürme yönteminin sadece ortalama ve aralık (minimum-maksimum) değerleri raporlanan çalışmalar için uygulanabildiğinden tek bir çalışma için dönüşüm uygulanabilmiştir. Wan ve ark. ile Luo ve ark. dönüştürme yöntemlerinin farklı tanımlayıcı istatistik raporlayan tüm çalışmalar için dönüşüme olanak verdiği saptanmıştır.

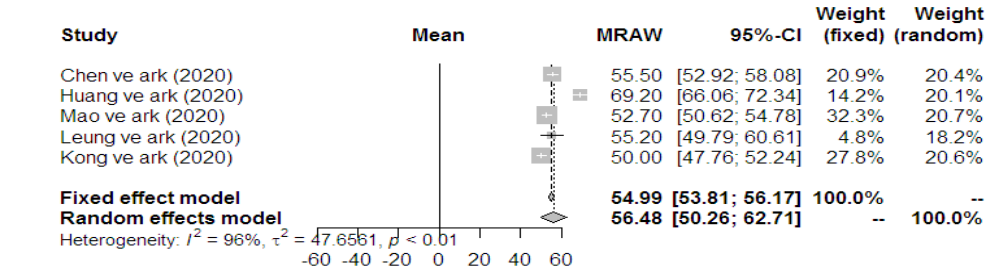
[Şekil 1a](#)'da, yaşın ortalama ve standart sapma olarak raporlandığı 5 çalışmanın birleştirilmesiyle toplam örneklem hacminin 543 kişiye ulaştığı görülmektedir. Sabit ve rastgele etkiler modeline göre ortalama genel etki büyüklüğünün sırasıyla 54,99 [%95 güven aralığı (GA) 53,81-56,17] ve 56,48 (%95 GA 50,26-62,71) olarak saptanmıştır.

Hozo yöntemi ile dönüştürülen bir çalışmanın da eklenmesiyle uygulanan metaanalizi Forest grafiği [Şekil 1b](#)'de verilmektedir. Şekilden 6 çalışmanın birleştirilmesiyle toplam örneklem hacminin 569 kişiye ulaştığı görülmektedir. Sabit ve rastgele etkiler modeline göre ortalama genel etki büyüklüğünün sırasıyla 55,03 (%95 GA 53,88-56,19) ve 56,41 (%95 GA 50,88-61,94) olarak saptanmıştır.

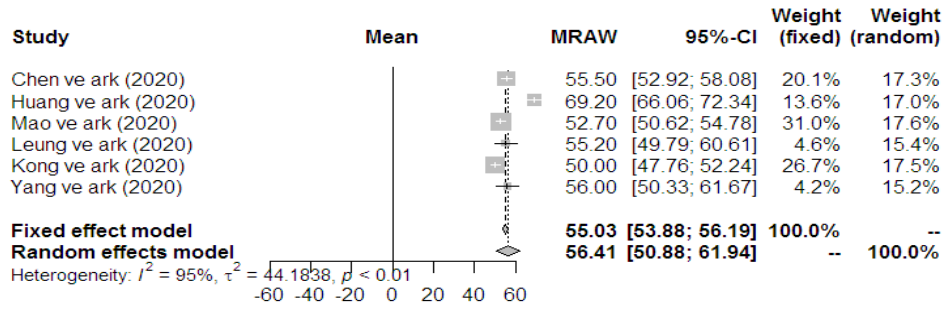
[Şekil 1c](#)'den Wan yöntemi ile dönüştürülen 5 çalışmanın da eklenmesiyle metaanalize dâhil edilen 10 çalışmanın birleştirilmesiyle toplam örneklem hacminin 1.106 kişiye ulaştığı görülmektedir. Sabit ve rastgele etkiler modeline göre ortalama genel etki büyüklüğünün sırasıyla 57,09 (%95 GA 56,14-58,04) ve 57,92 (%95 GA 52,18-63,65) olarak saptanmıştır.

Luo yöntemi ile dönüştürülen 5 çalışmanın metaanalize dâhil edilmesiyle çalışma sayısı 10 ve toplam örneklem hacmi 1.106 kişiye ulaşmıştır ([Şekil 1d](#)). Sabit ve rastgele etkiler modeline göre ortalama genel etki büyüklüğünün sırasıyla 57,10 (%95 GA 56,15-58,05) ve 57,93 (%95 GA 52,20-63,66) olarak saptanmıştır.

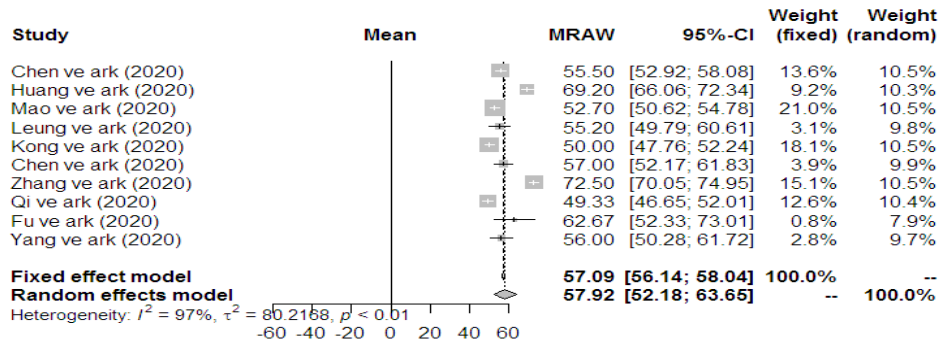
Metaanalize dâhil edilen çalışmaların genel etki büyüklüğüne katkılarını (ağırlıklarını) ve her bir çalışmanın hassasiyetini gösteren güven aralıkları yine [Şekil 1](#)'deki Forest grafiğinden incelenebilir. Şekildeki her bir karenin büyüklüğü, her bir çalışmanın genel etkiye olan katkısını (ağırlığını) göstermektedir.



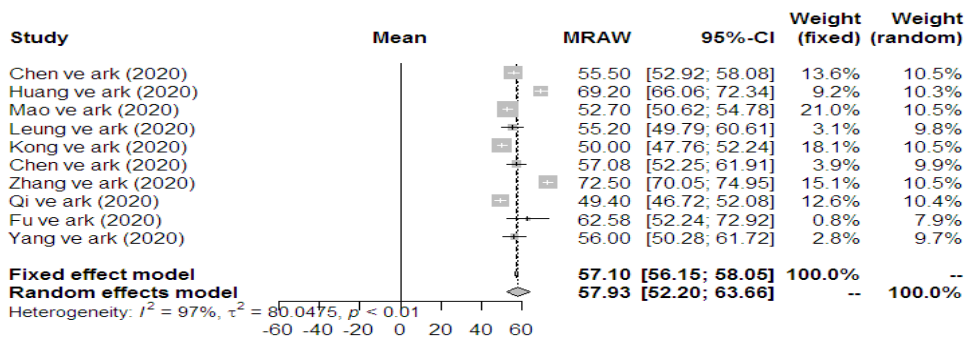
(a)



(b)



(c)



(d)

ŞEKİL 1: Metaanalizine ilişkin Forest grafikleri; (a) Dönüşüm yöntemi uygulanmamış, (b) Hozo yöntemi, (c) Wan Yöntemi, (d) Luo yöntemi. CI: Güven aralığı.

Tüm metaanalizler için sabit ve rastgele modellere göre elde edilen genel etki büyüklüğüne ilişkin hangisine göre yorumlamanın yapılacağı ise heterojenlik belirleyicisi olan  $\tau^2$  veya onun tahmini olan  $T^2$  değerinin 0'a eşit olup olmadığına göre karar verilmektedir. Zira  $\tau^2 = 0$  veya onun tahmin değeri olan  $T^2 = 0$  olması rastgele etkili modelin sabit etkili modele dönüşmesi anlamına gelmektedir. Uygulanan 4 metaanalizden hesaplanan  $T^2 > 0$  olduğundan (Sırasıyla 47,6561, 44,1838, 80,2168 ve 80,0475) rastgele etkili modele göre yorumlamanın doğru olduğunu göstermektedir. Çalışmalar arasında heterojenliği gösteren diğer bir istatistik; 0 ile 100 arasında değer alan  $I^2$  dir. Burada  $I^2$ 'nin %95 ile %97 arasında olması, çalışmalar arasında oldukça yüksek düzeyde heterojenliğin olduğunu göstermektedir. Bulgular [Tablo 4](#)'te özetlendiğinde:

**TABLO 4:** Tüm yöntemlere göre metaanaliz sonuçları.

Yöntem	Metaanalize dâhil edilen çalışma sayısı	Metaanalize dâhil edilen çalışmaların toplam örnek hacmi	Ortalama yaş tahmini	Ortalama yaş tahminin %95 güven aralığı
Dönüşüm uygulanmayan	5	543	56,48	50,26-62,71
Hozo ve ark. <sup>1</sup>	6	569	56,41	50,88-61,94
Wan ve ark. <sup>2</sup>	10	1.106	57,92	52,18-63,65
Luo ve ark. <sup>3</sup>	10	1.106	57,93	52,20-63,66

[Tablo 4](#)'ten dönüşüm yöntemiyle ortalama ve standart sapma şeklinde raporlanmayan çalışmaların metaanalize dâhil edildiği, böylece çalışma sayısının 5'ten 10'a ve toplam örneklem hacminin 543'ten 1.106'ya yükseldiği saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Araştırmacı, ilgilendiği bir konuda yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarını birleştirmede sözel sentezlemeden çok yöntemsel bir sentezlemeye gerek duymaktadır. Böylece örneklem hacmi artırılarak ilgilenilen parametre hakkında daha kesin çıkarımlar yapılabilmektedir. Bu nedenle metaanalizi son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Metaanalizin uygulanabilmesi için çalışmaların karşılaştırılabilir ölçümlere sahip olması gerekmektedir. Dolayısıyla çalışmalarda ortalama/standart sapma, oran veya korelasyon katsayısı gibi istatistiklerin raporlanmış olması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan istatistiksel analizlerde ortalama/standart sapma yerine medyan, 1 ve 3. çeyreklikler, minimum ve maksimum istatistikleri verilmektedir. Bu tür çalışmaların bilgisinden de faydalanmak ve metaanalize dâhil edebilmek için dönüşüm gerekmektedir.

Bu amaçla bu çalışmada, ortalama ve standart sapma şeklinde raporlanmayan çalışmaların bilgisinden yararlanabilmek için dönüşüm yöntemlerinden bahsedilmiştir. Dönüşüm yöntemleri, verilen istatistikler bazında 2 ana senaryo şeklinde incelenmiş ve her bir senaryo için farklı yaklaşımlar ele alınmıştır. Birinci senaryoda; medyan, en büyük (maksimum) ve en küçük (minimum) değer ile örneklem hacmi raporlanmaktadır. Bu senaryo için Hozo ve ark., Wan ve ark. ile Luo ve ark. dönüştürme yaklaşımları incelenmiştir. İkinci senaryoda; medyan, 1 ve 3. çeyrek ile örneklem hacmi raporlanmaktadır. En büyük (maksimum) ve en küçük (minimum) değerlerden yararlanan aralık değeri, çeyreklere göre aykırı değerlerden oldukça etkilendiğinden bazı çalışmalarda çeyreklikler arası fark raporlanmaktadır. Wan ve ark. ile Luo ve ark. bu senaryo için ortalama ve standart sapma tahminleri önermişlerdir.

Uygulama olarak COVID-19 pandemisinin psikiyatrik ve nöropsikiyatrik sonuçlarını bildiren çalışmalarını derleyen Rogers ve ark.'nın sistematik çalışması, yaş değişkeni için raporlanan farklı tanımlayıcı istatistiklerin ortalama ve standart sapmaya dönüştürülerek ortalama yaş değerinin belirlenmesi için metaanaliz uygulanmıştır.<sup>14</sup>

Dönüşüm uygulanmayan ve uygulanan tüm metaanaliz sonuçları karşılaştırıldığında; Wan ve ark. ile Luo ve ark. yöntemlerinin, metaanalize dâhil edilecek çalışma sayısını 5'ten 10'a ve örneklem hacmini 543'ten 1.106'ya (neredeyse 2 katına) çıkardığı görülmektedir. Çalışma sayısının artışı hem bilgiyi hem de örneklem hacmi artırarak daha kesin tahminler elde edilmesinin yanı sıra en az 10 çalışma sayısı gerektiren yanlılık analizi vb. birçok analizin yapılmasını sağlamaktadır. Böylece yaş için elde edilen ortalama tahmin değeri daha kesin olmaktadır.

Bu çalışma, metaanalize dâhil edilecek çalışmaların karşılaştırılabilir olması için dönüşüm yöntemlerini tanıtmıştır. Dönüşüm yöntemleri yardımıyla metaanalize dâhil edilecek çalışma sayısı artacak, böylece hem bilgi miktarı hem de örneklem hacmi artırarak daha kesin tahminler elde edilecektir. Ayrıca yanlılık vb. analizlerin uygulanabilmesi için gereken en az 10 çalışma sayısı elde edilmesi sağlanmıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, tanıtılan dönüşüm yöntemlerinden Wan ve ark. ile Luo ve ark. yöntemleri, sadece medyan ile aralık (minimum-maksimum) için değil birçok farklı tanımlayıcı istatistiklerin ortalama ve standart sapmaya dönüştürülmesini sağladığından kullanılması daha avantajlıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Esin Avcı; **Tasarım:** Esra Közleme Bekdemir; **Denetleme/Danışmanlık:** Esin Avcı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Esin Avcı; **Analiz ve/veya Yorum:** Esin Avcı, Esra Közleme Bekdemir; **Kaynak Taraması:** Esin Avcı, Esra Közleme Bekdemir; **Yazım:** Esin Avcı, Esra Közleme Bekdemir; **Eleştirel İnceleme:** Esin Avcı

## KAYNAKLAR

- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol. 2005;5:13. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol. 2014;14:135. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. Stat Methods Med Res. 2018;27(6):1785-805. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Simental-Mendia LE, Pirro M, Gotto AM Jr, Banach M, Atkin SL, Majeed M, et al. Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(7):1178-87. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ashor AW, Siervo M, Lara J, Oggioni C, Afshar S, Mathers JC. Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2015;113(8):1182-94. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Öztürk S, Öztürk İ. Atrial fibrillation after cardiac surgery and preoperative vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2020;28(1):101-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Luo Z, Jiao B, Zhao H, Liu H, Lai S, Zhang G. Contasure-needleless single incision slings versus transobturator slings (TOT/TVT-O) for female patients with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol. 2020;20(1):51. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Yu J, Lam CLM, Lee TMC. White matter microstructural abnormalities in amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis of whole-brain and ROI-based studies. Neurosci Biobehav Rev. 2017;83:405-16. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Zhou Y, Yu J, Wu L, Li B. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Asian J Surg. 2015;38(3):155-60. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- He Q, You Y, Yu L, Yao L, Lu H, Zhou X, et al. Uric acid levels in subjects with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2020;292:113305. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Adams C, Conigrave JH, Lewohl J, Haber P, Morley KC. Alcohol use disorder and circulating cytokines: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2020;89:501-12. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

12. Rezaei F, Mozaffari HR, Tavasoli J, Zavattaro E, Imani MM, Sadeghi M. Evaluation of Serum and salivary interleukin-6 and interleukin-8 levels in oral squamous cell carcinoma patients: Systematic review and meta-analysis. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(12):727-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Avcı E. Medyan ve aralık olarak raporlanan çalışmaların meta-analizi: erken evre meme kanserinde cerrahi yöntem tercihinde yaş faktörünün incelenmesi [Meta-analysis of median and range reported studies: examination of age factor in the preference of surgical method in early stage breast cancer]. *GÜFBED/GUSTIJ.* 2018;8(2):175-84. [[Link](#)]
14. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. David HA, Nagaraja HN. *Order Statistics.* 3<sup>rd</sup> ed. Wiley Series in Probability and Statistics. New Jersey: John Wiley & Sons; 2003. [[Link](#)]
16. Blom G: *Statistical Estimates and Transformed Beta-Variables.* 1st ed. NewYork: John Wiley and Sons, Inc.; 1958. [[Link](#)]
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
20. Qi D, Yan X, Tang X, Peng J, Yu Q, Feng L, et al. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
21. Huang Y, Yang R, Xu Y, Gong P. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Leung KSS, Ng TTL, Wu AKL, Yee Yau MC, Lao HY, Choi MP, et al. A territory-wide study of early COVID-19 outbreak in Hong Kong community: a clinical, epidemiological and phylogenomic investigation. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
24. Fu S, Fu X, Song Y, Li M, Pan P, Tang T, et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
25. Yang L, Wu D, Hou Y, Wang X, Dai N, Wang G, et al. Analysis of psychological state and clinical psychological intervention model of patients with COVID-19. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]
26. Kong X, Zheng K, Tang M, Kong F, Zhou J, Diao L, et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. *MedRxiv.* 2020. [[Crossref](#)]