



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**VETERİNER MİKROBİYOLOJİDE
SALMONELLANIN TANISINDA PCR VE BAKTERİYOLOJİK
YÖNTEMLERİN META-ANALİZE UYGUNLUĞUNUN
BELİRLENMESİ**

Muhammet Uğur NURALOĞLU

**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan YARDIMCI**

**ANKARA
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VETERİNER MİKROBİYOLOJİDE
SALMONELLANIN TANISINDA PCR VE BAKTERİYOLOJİK
YÖNTEMLERİN META-ANALİZE UYGUNLUĞUNUN
BELİRLENMESİ**

Muhammet Uğur NURALOĞLU

**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan YARDIMCI**

**ANKARA
2016**

Ankara Üniversitesi

Sa lık Bilimleri Enstitüsü Müdürlü ü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sundu um “Veteriner Mikrobiyolojide Salmonellanın Tanısında PCR ve Bakteriyolojik Yöntemlerin Meta-Analize Uygunlu unun Belirlenmesi” ba lıklı tez; bilimsel ahlak ve de erlere uygun olarak tarafımdan yazılmı tır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danı manım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalı ma/ara tırma tarafımdan yapılmı olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların do rulu unu beyan ederim.

Ö rencinin Adı Soyadı: Muhammet U ur NURALO LU

Tarih: 23.06.2016

mza:

Ankara Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda

Muhammet U ur NURALO LU tarafından hazırlanan “Veteriner Mikrobiyolojide
Salmonellanın Tanısında PCR ve Bakteriyolojik Yöntemlerin Meta-Analize
Uygunlu unun Belirlenmesi” adlı tez çalı ması a a ıdaki jüri tarafından DOKTORA
TEZ olarak OY B RL / OY ÇOKLU U ile kabul edilmi tir

Tez Savunma Tarihi: 23.06.2016

Prof. Dr. K. Serdar D KER
Ankara Üniversitesi
Jüri Ba kanı

Prof. Dr. . Safa GÜRCAN
Ankara Üniversitesi
Raportör-Üye

Prof. Dr. Hakan YARDIMCI
Ankara Üniversitesi
Danı man-Üye

Prof. Dr. Murat YILDIRIM
Kırıkkale Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Fuat AYDIN
Erciyes Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmı tir.

Prof.Dr.Zafer KARAER
Sa lık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Ç İNDEK İLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
çindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Meta-Analizde Farklı Çalışma Bulgularının Birleştirilmesi için Kullanılan	
statistiksel Yöntemler	6
1.1.1. Olasılıkların Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler	6
1.1.2. Etki Büyüklükleri ve Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesi	7
1.1.2.1. Etki Büyüklüğü Kavramı	7
1.1.2.2. Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesinde Kullanılan Yöntemler	8
1.2. Meta-Analizde Homojenlik Testleri	8
1.3. Meta-Analizde Karşılaşılan Problemler	9
1.3.1. Heterojenlik	9
1.3.2. Yanlılık	10
1.3.2.1. Begg Yöntemi	12
1.3.2.2. Egger Yöntemi	12
1.3.2.3. Trim Fill Yöntemi	13
1.4. Duyarlılık Analizi	14
1.5. Meta-Analizde Kullanılan Etki Modelleri	16
1.6. Meta-Analizin Adımları	19
1.6.1. Problemin Tanımlanması	19
1.6.2. Veri Toplanması ve Değerlendirilmesi	20
1.6.3. Analiz	21
1.6.4. Raporlama	22
1.7. Salmonellozis	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	27
2.1. Meta-Analiz Uygulanacak Konu	27
2.2. Konuyla İlgili Literatürlerin Araştırılması	27
2.3. Kabul ve Red Kriterlerini Belirlemek	27
2.4. Verinin Toplanması	28
2.5. Statistiksel Değerlendirme	28
3. BULGULAR	29
3.1. Konuyla İlgili Literatürlerin Araştırılması	29
3.2. Kabul ve Red Kriterleri	29
3.3. Elde Edilen Veriler	32
3.4. Statistiksel Değerlendirme	33

4. TARTI MA	34
5. SONUÇ VE ÖNER LER	38
ÖZET	40
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇM	49



ÖNSÖZ

Meta-analiz, belirli bir konuda farklı yer ve zamanlarda gerçekleştirilmiş birbirinden bağımsız çok sayıda çalışmanın sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye ve o konuda ortak bir yargıya ulaşmaya yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir. Bilimsel çalışmalarda tek bir deneyden elde edilen sonuçlar, bilimsel olarak geçerli bir kanıya varmak için yetersiz görülmektedir. Bu nedenle benzer araştırmalar pek çok kez tekrarlanarak elde edilen sonuçların değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Farklı disiplinlerde aynı konuda olsa dahi, farklı araştırmacılar tarafından farklı deneysel koşullarda gerçekleştirilen araştırmaların sonuçlarının birleştirilmesi için pek çok istatistiksel yöntem geliştirilmiştir. Son dönemlerde meta-analiz yöntemi, küçük örnek boyutlarında gerçekleştirilmiş araştırma sonuçlarını birleştirerek toplam örnek boyutunu artırmak ve araştırılan parametre kestirimlerinin kesinliğini ve gücünü arttırmak için uygulanmaktadır.

Hayvanlarda hızlı bir şekilde bulaşmaya yatkın bağırsak enfeksiyonlarını meydana getirmeleri yanı sıra, insanlara da bulaşmalarıyla hem ekonomik alanda hem de halk sağlığı alanında olumsuz sonuçlar doğuran *Salmonella* etkenleri, önemle üzerinde durulması gereken bir bakteri cinsidir.

Salmonellozisin laboratuvar tanısında konvansiyonel kültür tekniği yanında günümüzde PCR temelli testler de fazlaca kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, veteriner mikrobiyolojide salmonellaların tanısında kullanılan bakteriyoloji ve PCR tekniklerine ait sonuçların tutarlılık yönünden meta-analiz yöntemiyle değerlendirilmesinin ve zoonoz karakterdeki *Salmonella* etkeninin laboratuvar tanısında uygulanan PCR ve kültür yöntemlerinin daha büyük bir örneklem kümesinde bir

araya toplanarak farklı kalitedeki çalı ma bulgularının kıyaslanmasının mümkün olup olamayaca ının saptanması amaçlanmı tır.

Doktora tez çalı mam süresince bilgi ve deneyimleri ile deste ini, yol gösterici önerilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danı man hocam Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi sayın Prof. Dr. Hakan YARDIMCI ba ta olmak üzere, Tez zleme Komitesinde bulunan Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi ve Ba kanı sayın Prof. Dr. K. Serdar D KER ile Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ö retim üyesi ve Ba kanı sayın Prof. Dr. . Safa GÜRCAN'a; doktora e itiminin yeterlilik sınavına kadar olan süreçte destek ve yardımlarını esirgemeyen danı man hocalarım Yakın Do u Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Ömer Memduh ESENDAL ve Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı emekli ö retim üyesi sayın Prof. Dr. Nejat AYDIN'a; Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı de erli ö retim üyeleri sayın Prof. Dr. Müjgan ZGÜR'e, sayın Prof. Dr. Mehmet AKAN'a, sayın Prof. Dr. Barı SAREYYÜPO LU'na; ayrıca Tezin "Gereç ve Yöntem"i gere i elde edilen literatürlerin okunup de erlendirilerek ayıklanmasında uzman olarak emekleriyle katkı sunan Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi ve Ba kanı sayın Prof. Dr. Oktay KESK N'e ve Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Neval Berrin ARSER M'e; tez çalı malarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi sayın Doç. Dr. Süheyla TÜRKYILMAZ'a; ilgi ve desteklerinden dolayı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ara tırma Görevlilerine ve personeline; gösterdikleri özveri, anlayı ve güvenden dolayı da canım aileme sonsuz te ekkürlerimi sunarım.

S İMGELER VE KISALTMALAR

ANOVA	Varyans Analizi (Analysis of variance)
CMA	Comprehensive Meta-Analysis
FA	Floresan Antikor
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
H_0	Yokluk Hipotezi
KE	İçerik Karakteristiği Erişimi
p	Önemlilik Değeri
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction)
Q	Heterojenlik Ölçümü için Kullanılan Test
t	Küçük Örneklem Testi (Student t testi)
Z	Büyük Örneklem Testi

ÇİZELGELER

Çizelge 3.2.1. Makalelerde çalılınan hayvan türü ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı.	29
Çizelge 3.2.2. Makalelerde çalılınan numune türü ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı.	30
Çizelge 3.2.3. Makalelerde çalılınan PCR tekniği ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı.	31
Çizelge 3.2.4. Makalelerde araştırılan <i>Salmonella</i> türü (Serovarı) ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı.	31

1. G R

Bilimsel ara tırmalarda, ilgilenilen bir problem için yapılan tek bir deney ara tırmacılar tarafından yeterli görülmez. Bu nedenle, merak edilen konu üzerinde birden çok deney yaparak bu çalı ma sonuçlarından bilgi birikimi sa lanması bilimin temelini olu turmaktadır (Hunter ve ark., 1982). Ara tırmacılar, aynı konuda yapılan deneylerin tekrarlanması sonucunda, elde edilen sonuçların nasıl birle tirilece i problemi ile kar ıla mı lardır (Hedges ve Olkin, 1985). Son yüzyılda tıp, psikoloji e itim, sosyal ve biyomedikal bilimler gibi birçok alanda, birbirinden ba ımsız fakat birbiriyle ili kili olan çalı ma sonuçlarının istatistiksel yöntemler yardımı ile birle tirilmesi en güncel yöntemlerden biri olmu tur (Olkin, 1996).

Meta-analiz, aynı konuda de i ik yer, zaman ve merkezlerde yapılmı olan ara tırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birle tirmede kullanılan ve son yıllarda çok popüler istatistiksel bir yöntem olup, aslında ilk defa 1904 yılında Pearson tarafından Sosyal Bilimler alanında aynı konuyla ilgili korelasyonları inceleyen ara tırma sonuçlarının ortalamasında bu yöntem kullanılmı tır. 1930'lu yıllardan itibaren ise, önem verilerek üzerinde çalı lmaya ba lanan bir yöntem haline gelmi tir. Farklı denemelerden elde edilen olasılık sonuçlarının birle tirilmesi yöntemi de, 1932'de Fisher tarafından geli tirilmi tir. 1954 yılında Cochran tarafından da, de i ik yer, zaman ve merkezlerde uygulanmı çalı maların uygun ekilde bir araya getirilerek parametre de erlerini kestirmek amacıyla ortak bir kar ıla tırma yöntemi geli tirilmi tir. Glass ise, 1970 ve bundan sonraki yıllarda Davranı ve Sosyal Bilim Alanlarında, deney grupları ile kontrol gruplarındaki çalı malardan tahmin edilen etki geni liklerinin niceliksel olarak birle tirilmesine yardımcı olan bir yöntem geli tirmi tir. Bu ara tırma sonuçlarını birle tirme yöntemine de ilk defa "meta-analiz" adını vermi tir. Meta-analiz yöntemini içeren kitaplar ilk defa 1981 yılında Glass tarafından, ardından 1982 yılında da Hunter, Schmidt ve Jackson tarafından yayınlanmı tır. Meta-analiz yöntemini ilk defa epidemiyoloji ve klinik tıpta Peto 1980 yılında uygulamı olup, MEDLINE'da 1989 yılından beri "Konu Ba lı ı" ve/veya "(Subject Heading)" olarak, 1992'den beri de

“Yayın Türü” ve/veya “(Publication Type)” olarak yer aldı ı görülmektedir. (Wolf, 1986; Boissel ve ark., 1989; Hunter ve Schmidt, 1990; Hasselblad, 1994; Mosteller ve Colditz, 1996; Blettner ve ark., 1999; Normand, 1999; Akçil ve Karaa o lu, 2001).

Birçok bilim alanında otoriteler için, var olan tüm bilgilerin yapılabilecek en iyi de erlendirmeyi yapma zorunlulu u bulunmaktadır. Bu durum, klinik tıp alanında bir hastaya veya hasta grubuna uygulanan ortak tedavi stratejisinde; hasta/sa lıklı bireylerin do ru ayırımını yapmada; epidemiyolojik alanda bir hastalı ın en iyi etiyolojik çalı masını ortaya koymada; sa lık planlaması ve yönetiminde etkin programlar geli tirmede gereklidir (Mosteller ve Colditz, 1996; Lau ve ark., 1997; Blettner ve ark., 1999; Normand, 1999; Akçil ve Karaa o lu, 2001).

Tıbbi ara tırmalarda, maddi kaynak, zaman, personel ve uzman hekim yetersizlikleri gibi nedenlerle, her zaman toplumu temsil yetene i yüksek örneklem grubu üzerinde çalı mak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle klinik ve epidemiyolojik ara tırmalar ço u zaman sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Ayrıca uzman yetersizli i nedeniyle de, ara tırmaların çok merkezli olarak yürütülmesi, bazı durumlarda farklı zaman dilimlerine yayılması gere i olu maktadır. Bu kısıtlardan ba ka, bir karar verici kendi yaptı ı orijinal ara tırma ile o konuda daha öncesinde yapılan çalı maları inceleyerek sonuçları kar ıla tırdı ı zaman, genellikle birçok ara tırmanın sonuçları arasında ortaya çıkan uyumsuzluk ve tutarsızlık en sıklıkla rastlanılan durumdur. Bu sonuç ise, karar vericinin saptadı ı amaç do rultusunda ilerlemeye engel olmaktadır. (L’abbe ve ark., 1987; Egger ve ark., 1997b; Akçil ve Karaa o lu, 2001).

Çalı malar arasında ortaya çıkan tutarsızlıkların ele tirel yönden de erlendirilmesi, farklılıkların neler oldu unun ve nereden kaynaklandı ının incelenerek ara tırılması, tıbbi bir bilginin kazanılmasında vazgeçilemeyecek bir unsurdur. Bir soruna çözüm getirebilmek amacıyla yıllarca geleneksel yeniden inceleme (*Traditional Review*) çalı maları yapılmaya devam etmektedir. Yeniden

inceleme çalıması yapan bir ara tırmacı herhangi bir konuda önce konuya ili kin tüm literatürü ara tırarak, elde etti i bilgiler do rultusunda, ara tırma sonuçlarında bulunan benzerlik ve farklılıkları yorumlar. Fakat, bu tür çalı maların sonuçları yalnızca çalı maların niteliksel olarak özetlenmesine dayanmaktadır. Buna ilaveten, bu tür çalı malarda yapılan yorumlar ise hiçbir istatistiksel analizle desteklenmemektedir. Böyle bir soruna tıbbi yakla ımla beraber istatistiksel yöntemlerle de yakla ılması gere i duyulmu ve meta-analiz yöntemi daha sonraki yıllarda geli tirilmi tir (Hunter ve Schmidt, 1990; Mosteller ve Colditz, 1996; Normand, 1999; Akçil ve Karaa ao lu, 2001).

Meta-analiz yönteminin amaçları (L'abbe ve ark., 1987; Mosteller ve Colditz, 1996; Egger ve ark., 1997b; Lau ve ark., 1997; Blettner ve ark., 1999; Normand, 1999; Akçil ve Karaa ao lu, 2001);

1-Bilimsel literatürde kar ıla ılan tutarsızlıkları de erlendirerek, nedenlerini incelemek,

2-Küçük örneklerle yapılmı çalı maları birle tirmek suretiyle, toplam örnekleme geni leterek parametre kestirimlerinin kesinli ini ve gücünü yükseltmek,

3-Gerçekte bireysel çalı maların amaçları olmayan konuları da analize tabi tutmak,

4-Çalı malar arasında tespit edilen heterojenli in do ru kaynaklarını bulmak,

5-Birincil çalı malarda dü ünülmemesine kar ın, etkisi oldu u varsayılan farklı alt gruplarda tedavi etkinli ini ve de i imini ara tırmak,

6-Sonuçları, maliyet/fayda dengesini bozmadan kestirmek,

7- leride yapılacak olan ara tırmalara faydalı olabilmek,

8-Ara tırılan konuyla ilgili sonrasında yetkili otorite tarafından alınacak kararlara yardımcı olabilmek,

9-Elde edilen bulgular ı ında, ileride ara tırılması gereken yeni konuları ortaya çıkarmaktır.

Di er taraftan Abramson (1994), belirli bir konuda yapılmı , birbirinden ba ımsız, birden çok çalı manın bulgularını birle tirmenin avantajlarını öyle belirtmi tir:

1-E er bireysel çalı malar benzer bulgulara sahip ise, elde edilmi sonuçların geçerlili i kuvvetlenecektir.

2- Bireysel çalı malar, istatistiksel anlamlılık ile sonuçlanması için çok küçük örnekleme sahip olabilir. Böyle olsa bile, meta-analiz ile çalı maların bulguları birle tirilerek, bu durum çözüme kavu turulabilir.

3- Bireysel bir çalı manın gözlenen sonucunun bir yanıltıcı bulguya veya ansa dayalı bulgu olup olmadı nı açıklayabilir.

4- E er bireysel çalı malar ile farklı bulgulara ula ılmı ise, bu farklılıklar için nedenleri ara tırmak, yeni hipotezlerin ortaya atılmasına veya yeni bilgilere götürebilir.

5- E er bireysel çalı malar benzer bulgulara sahip ise, onları birle tirmek suretiyle, çalı ılan di er ili kilerin gücünü veya bir müdahalenin etkisini daha iyi tahmin etmeye yardımcı olabilir.

6- Farklı çalı malarda uygulanmı çe itli müdahalelerin etkilerini kıyaslamaya olanak sa layabilir.

nsan hekimli inde uygulanan meta-analiz ile ilgili Türkiye’de ve dünyada çe itli çalı maların yapıldı ı bildirilmi tir (Akçil ve Karaa o lu, 2001). Veteriner Hekimlik alanında ise halen dünyada uygulanmaya devam edilirken henüz Türkiye’de çok sınırlı sayıda uygulanmı istatistiksel bir metot olması dikkat çekicidir.

Herhangi bir soruna yönelik Epidemiyolojik ve/veya klinik tıpta, meta-analiz çalı ması yapmaya karar verilmesinin ardından öncelikle, o konuya ili kin literatür ara tırması yapılır, ardından kabul ve ret kriterleri belirlenir ve uzmanlar tarafından fikir birli ine varılarak veriler toplanır. Bu adımlardan sonra, üzerinde çalı ılan soruna yönelik, öncelikle bulunan çalı maların niteliksel olarak inceleme a ması gerçekte tirilir. Bu ara adım tamamlandıktan sonra, uygun çalı malara niceliksel meta-analiz yöntemlerinden biri ancak uygulanabilir (L’abbe ve ark., 1987; Fisher ve ark., 1994; Jadad ve ark., 1996; Mosteller ve Colditz, 1996; Egger ve ark., 1997b; Lau ve ark., 1997; Blettner ve ark., 1999; Normand, 1999; Akçil ve Karaa o lu, 2001; Uman, 2011).

Niteliksel meta-analiz; di er ara tırma alanlarından farklı olarak tıp biliminde, metodoloji, etiyolojik faktörler, hedeflenen kitle ve sa lık sorunları ve benzeri hususlara ili kin ilgilenilen de i kenler tahmin edilenden daha fazla farklılık ve heterojenlik gösterir. Bu nedenledir ki, literatür ara tırması tamamlanmasının ardından ve niceliksel meta-analize geçmeden önce bireysel çalı maların nitelik de erlendirmesinin yapılması adımı gerçekleştirilir. Niteli i olmayan çalı malar geçerli ve güvenilir olmayan sonuçlar verebilece inden, bu çalı maların meta-analize dahil edilmesi de bizi geçersiz sonuçlara ula tıracaktır. Örne in, henüz tanısı kesinle meyen bir hastalı a ili kin vaka-kontrol çalı masında tanısı tam olarak konmayan üpheli hastaların çalı maya alınması da hastalık ile etken ili kisinin yanlış tahminin yapılmasına sebep olacaktır. Bu ekillerdeki hatalı örneklem seçimi yapılan çalı ma sonuçlarının meta-analizi do rudan etkilemesi kaçınılmaz olacaktır. (Egger ve ark., 1997b; Akçil ve Karaa o lu, 2001).

Bir niteliksel sınıflama sisteminin geli tirilmesi, o çalı manın iyi veya zayıf yönlerini belirleyebilecek kriterlerin olu turulmasıyla meydana gelir. Bu kriterler uzman bir grubun beraber çalı ması sonucu ortaya çıkarılmaktadır. Örne in, Chalmers ve ark. (1981), randomize klinik denemelerin niteli ini de erlendirebilmek amacıyla geli tirdikleri skorlama yönteminde her bir kritere farklı a ırlık atamı lardır. Mükemmel bir denemenin toplam skoruna bu yöntemde 100 vermi lerdir. Bu skorun %60 a ırlı nı deneme planını ölçen kriterlere, %30 a ırlı nı istatistiksel analizi de erlendiren kriterlere, %10 a ırlı nı ise verinin sunumuna ili kin kriterlere vermi lerdir.

Lichtenstein ve ark. (1987) da vaka-kontrol çalı malarının niteli ini de erlendirmek amacıyla 34 kriter belirlemi lerdir. Bunlara örnek verecek olursak; verinin toplanması, vaka-kontrollerin seçimi, görü mecilerin körlenmesi, örneklemin ve analitik yöntemlerin açıklanması, belirlenen kriterlerden sadece birkaçıdır.

Niceliksel meta-analiz; farklı yer, zaman ve birimlerde aynı konuda yapılmı ara tırma sonuçları birle tirilerek parametre kestirimi yapılması amacıyla, ara tırmalardaki bulgu tiplerine, sunulu ekillerine ve istatistiksel model seçimine dayalı olarak farklı istatistiksel birle tirme yöntemleri geli tirilmi tir. Niceliksel Meta-analizi, kullanılan bu farklı istatistiksel yöntemler olu turur. (L'abbe ve ark., 1987; Mosteller ve Colditz, 1996; Egger ve ark., 1997b; Lau ve ark., 1997; Blettner ve ark., 1999; Normand, 1999; Akçil ve Karaa ao lu, 2001).

1.1. Meta-Analizde Farklı Çalı ma Bulgularının Birle tirilmesi için Kullanılan istatistiksel Yöntemler

Aynı konuda yapılmı farklı zamanlarda ve yerlerdeki ara tırma sonuçlarını birle tirmek suretiyle, parametre kestirimi yapabilmek amacıyla ara tırmalarda sunulu biçimleri, bulgu tipleri ve istatistiksel model seçimi mutlaka göz önünde bulundurularak farklı istatistiksel birle tirme yöntemleri geli tirilmi tir (Akçil ve Karaa ao lu, 2001).

Bundan dolayı, meta-analizde farklı yöntem ve tekniklerle yapılan parametre tahminlerinde farklı sonuçlar elde edilmektedir. (Hunter ve ark., 1982).

1.1.1. Olasılıkların Birle tirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Olasılıkların birle tirilmesi için Tippett Yöntemi, Wilkinson Yöntemi ve pi'lerin ortalamasına dayanan uniform (tek düze) da ılım yöntemleri ve Stouffer Yöntemi, Fisher Yöntemi ve Logit Yöntemi gibi olasılık dönü türme yöntemlerine dayanan testler mevcuttur (Çarkungöz, 2010).

1.1.2. Etki Büyüklükleri ve Etki Büyüklüklerinin Birleştirilmesi

1.1.2.1. Etki Büyüklüğü Kavramı

Etki büyüklüğü, istatistikte de iki kenler arasında bulunan ilişkinin şiddetini ölçen ve genellikle meta-analiz yönteminde özet istatistik amacıyla uygulamalarda kullanılır. Meta-analizde çalışmaların her birinde araştırmacının ilgilendiği her bir de iki ken arasındaki ilişki kısımlarında bir etki büyüklüğü hesaplanarak, özet etki büyüklüğü istatistikleri kullanılmak suretiyle etki büyüklükleri birleştirilir.

statistiksel analiz daha sonra özet etki büyüklükleri üzerinden yürütülerek, her bir çalışmaya için bağımsız etki büyüklüklerinin aynı popülasyondan gelip gelmediğine göre etki büyüklüğü dağılımının homojenliği bir gösterge olacaktır. Kikare dağılımı ve Q test istatistiği ortak kullanılarak bu durum belirlenmektedir (Hartung ve ark., 2008; Shelby ve Vaske, 2008).

Etki büyüklüklerinin kendi ortalamaları civarındaki dağılımının beklenen örnekleme hatasına eşit veya küçük olduğunu, etki büyüklüklerinin homojen dağılımı ortaya koymaktadır. Meta-analiz çalışmalarında etki büyüklüğünün kullanılması zorunlu değildir. Glass, etki büyüklüklerine önem vermemiş olmakla birlikte, kullanılan tek özet istatistiğinin bu olmadığını da belirtmiştir.

iki ortalamaların ve iki oranın standartlaştırılmış farkları ile iki korelasyon arasındaki fark, odds ve risk oranları gibi ölçüler, kullanılan bağımsız ortak etki büyüklüğü ölçüleri olarak sayılabilir (Hartung ve ark., 2008).

1.1.2.2. Etki Büyüklüklerinin Birle tirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Aynı konuda yapılan ara tırma sonuçlarını uygun ekilde birle tirmek amacıyla rastgele etki modelini Hunter ve Schmidt kullanımı olup, Bare-Bones meta-analizi geli tirilmi tir. (Çarkungöz, 2010).

1.2. Meta-Analizde Homojenlik Testleri

Günümüzde farklı deney ve çalı malara ait sonuçların meta-analiz uygulamaları sıkça kullanılmaktadır. Veri toplamadan veya meta-analizi uygulamadan önce ortak bir etki üzerinde bulunan sonucun anlamlı olması için bu deneylerden gelen etki büyüklükleri gerçekten homojen olmalıdır (Hartung ve ark., 2008).

Ortalamaların homojenli ini test etmede en eski yöntemlerden biri, ANOVA (*Analysis of variance* - Varyans Analizi) yöntemidir. Klasik ANOVA varsayımları altında, normallik, hata varyanslarının homojenli i, ba ımsızlık bulunmaktadır. Bu varsayımlardan birinin bile sa lanmaması halinde, F testi yapılamaz. Özellikle meta-analizde sıklıkla kar ıla ılan homojen olmayan hata varyansları durumu için bu husus geçerlidir (Hartung ve ark., 2008).

Model ve test istatistikleri unlardır:

1. ANOVA F Testi
2. Cochran Testi
3. Welch Testi
4. Brown Forsythe (BF) Testi
5. Mehrotra (Düzeltilmi Brown-Forsythe) Testi
6. Yakla ık ANOVA F Testi
7. Düzeltilmi Welch istatisti i

1.3. Meta-Analizde Karşılaşılan Problemler

1.3.1. Heterojenlik

Meta-analizde karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi heterojenliktir. Çalışmaların yol ve yöntemlerinin çok yüksek miktardaki çeşitliliği, basit özet istatistiklerdeki yorumu sorunlu hale getirmekte olup, buna ilaveten; birleştirilmiş meta-analitik verinin az bilgilendirici olmasının yanında, kolay şekilde elde edilemediğinden de bu sorun meydana gelmektedir (Olkin, 1999).

En çok kullanılan tabakalama yöntemiyle heterojenlik araştırması yapılmaktadır. Çalışma konularına veya çalışma özelliklerine göre çalışmalar sınıflandırılır ve her bir kategori etkisinin özet tahmini hesaplanmaktadır (Sutton ve ark., 2000).

Genellikle tüm yazarlar tarafından Heterojenlik testleri gerekli görüldüğünde, neredeyse ya hiç yapılmamakta ya da yapıldığındaysa, analiz raporlarında sözü edilen testlere ait sonuçlar herkese açık ve net şekilde deşinilmeden belirtilmektedir (Elwood, 2003).

statistiksel heterojenliğin varlığı halinde, marjinal (*outlier*) çalışmaların tespit edilmesine çalışılarak, bu çalışmaların daha fazla istatistiksel anlamlılık sağlaması ve heterojenliğin ortadan kaldırılması amacıyla istatistiksel teste katılmaması sağlanmaktadır. Bazı analizlerde, marjinal çalışmaların analize katılmaması sonucu homojenliğin sağlandığının görülmesi yanı sıra, bazılarında o çalışmalar kullanıldıktan sonra da ortalama farkların deşinmediği gözlenmektedir (Sutton ve ark., 2000; Petitti, 2001).

Meta-analizde istatistiksel heterojenlik durumunu açıklamada, ilk olarak hipotez testi yapılarak, testin anlamlı bulunup bulunmamasına göre test sonuçları

raporlanmalıdır. Homojenliğin H_0 hipotezini reddedecek p değeri bulunmalıdır. İlgilenilen soru dikkate alınarak sabit veya rassal etki modeline göre gereken açıklama yapılır veya iki model de kullanılarak analiz yapılmak suretiyle, duyarlılık analizinde bu bilgi kullanılır. Eğer yapılan analiz sabit etki modeli yanı sıra rassal etki modeli kullanılarak da yapılmış ise, kullanılan model nedeniyle analiz sonuçları birbirinden farklı çıkmakta olup, analiz sonuçları söz konusu modeller dikkate alınarak ayrı ayrı açıklanmak durumundadır. Statistiksel heterojenlik mevcutsa, heterojenlik için olası sonuçlar incelenmeye değerdir. (Petitti, 2001).

Heterojenlik ölçümü için kullanılan test, özet etki ölçülerinin ve her çalışmanın etkilerinin arasında ayrı ayrılandırılmış farkların toplamına eşittir. Kikare dağılımına uymakta ise de, genellikle Q olarak belirtilmektedir. (Sutton ve Higgins, 2008)

1.3.2. Yanlılık

Meta-analiz yaparken karşılaşılan sorunlardan bir diğeri husus ise yanlılık sorunudur. Birbirinden bağımsız çalışmaların bir araya getirilmesinden dolayı, bu sorun ortaya çıkmaktadır (McElvenny ve ark., 2004).

Analize kalitesi düşük çalışmalar katıldığında, meta-analiz sonuçlarının yanlılaşabilmesi mümkün olup, buna ilaveten; bazı özel çalışmaların analize katılması ya da katılmaması hallerinde de hata ve/veya yanlılığa etki etmektedir. Bunun yanında, aynı çalışmadan gelen çoklu bulguları kullanmak da meta-analizde yanlılığın kaynaklarından birini oluşturmaktadır (Lipsey ve Wilson, 2001).

Yanlılık sorununun bireysel çalışmalarda meydana gelmediği yalnızca meta-analizde meydana geldiği yolundaki düşüncelerin doğru olmadığı ve meta-analizdeki yanlılık durumunun, bireysel çalışmalarda meydana gelen yanlılık durumundan daha baskınlıkla ortaya çıkmakla birlikte, tüm etkilerin benzer olduğunun görüldüğünde bildirilmektedir. (Çağatay, 1994).

Shapiro, bazı ara tırmacıların deneysel olmayan çalı malardaki yanlılı ın üstesinden gelebilmek amacıyla her bir çalı maya yanlılı ı ortadan kaldırmayı umarak, kalite a ırlı ı verdiklerini belirtmi tir (Yach, 1990; Olkin, 1996).

Di er yandan, yanlılı ın tamamen yok edilmesinin imkansızlı ı yanı sıra, bu yöntemin çalı malar arası çe itlilik ve tutarsızlı ı tanımlamada mükemmel bir araç olarak önerildi i de belirtilmektedir. (Yach, 1990).

Ara tırma sonuçlarının ula ılabilirli i, çalı maların yayınlanmı olması yanı sıra, aynı zamanda nerede, ne zaman ve ne ekilde olu turuldu una da ba lıdır. Önerilen yöntemler, ili kili çalı malar için kapsamlı ara tırmaları, ara tırmanın olası kayıtlarını ve yayın yanlılı ını önlemek amacıyla grafik ve istatistik yöntemlerini içermektedir (McElvenny ve ark., 2004).

Meta-analizde, yayın yanlılı ını göstermek amacıyla “funnel plot” ve ili kili istatistiksel yöntemlerin yaygın olarak kullanıldı ı anla ılmaktadır (Normand, 1999; McElvenny ve ark., 2004).

Her bir birincil çalı ma için duyarlılık ölçüsüne kar ı etkinin tahmininin gösterildi i grafikte y ekseninde örnekleme ait büyüklük ya da ba ka bir ölçüsü, grafikteki x ekseninde ise, çalı ma grubuna ait tahmin edilen etki büyüklü ü bulunmaktadır. Küçük örneklem geni li ine sahip çalı malarda, sonuçlar arasında daha çok rassal de i kenlik olu abildi inden, büyük örneklem geni li ine sahip çalı malara kıyasla bu tür çalı malarda, sonuçların da ılım grafi inin daha yaygın oldu u gözlenmektedir (Normand, 1999; Song ve ark., 2002; Elwood, 2003).

E er, büyük ve pozitif çalı malar için yayınlanma olasılı ı daha yüksekse, küçük çalı malar bu durumda literatürde yer bulmayacaktır. Bu durum grafikte asimetriklik meydana getirmektedir. Bu nedenle, asimetrik “funnel plot” durumu,

yayın yanlılı ının bulundu unu ortaya koymaktadır. “funnel plot”ın asimetrikli ini de erlendirmede üç istatistiksel yakla ım mevcuttur (Song ve ark., 2002):

1.3.2.1. Begg Yöntemi

Testin geçerli tahminleri ve onların varyansları arasındaki ili kiyi de erlendirmek için ayarlanmı sıra korelasyon yöntemi kullanılmaktadır. Spearman rho’sunun sıfırdan sapması funnel plot asimetrisinin tahminini olu turmaktadır. Pozitif de erler, küçük örneklem büyüklükleriyle olan çalı maların test duyarlılı ının e iliminin yüksek seviyeye do ru oldu unu ortaya koymaktadır (Begg ve Mazumdar, 1994). Bu yöntem, çalı ma grubunun standartla tırılmı etkisi ve varyansı arasındaki ili kiyi de erlendirmek için Kendall’ın tau’sunu kullanmakta olup, test bu iki de er arasındaki korelasyona dayanmaktadır (Macaskill ve ark., 2001).

1.3.2.2. Egger Yöntemi

Regresyon modeli, çalı ma grubunun standartla tırılmı tahminini ba ımlı de i ken gibi kullanmak suretiyle olu turulmaktadır. A ırlıklandırma yapmadan veya her bir çalı manın ters varyansı ile a ırlıklandırma yaparak model olu turulabilmektedir. Bu yöntem, bilinen basit do rusal regresyonun varsayımlarını bozmaktadır (Macaskill ve ark., 2001).

Testte do ruluk tahminleri ile onların duyarlılıkları arasında ili kinin var olup olmadı ını belirlemek amacıyla regresyon analizi kullanılmaktadır (Egger ve ark., 1997a).

1.3.2.3. Trim Fill Yöntemi

Üphelenilen kayıp çalı maları atfederek test do rulu unu bulmak ve sıraya dayalı veri artı tekni i kayıp çalı maları tahmin etmek amacıyla kullanılan bir istatistiksel yöntemdir. Model seçiminin etkisini de erlendirmek amacıyla, yayın yanlı lı ı üzerinde hem sabit hem de rassal etki modelleri kullanılmak suretiyle uygulanmaktadır. Ayarlanmı tahminler, basit meta-analiz üzerinde testin do ruluk tahminlerinin “funnel plot” asimetrikli i nedeniyle yanlı lı ıp yanlı lı ma dı nı ortaya koymaktadır (Duval ve Tweedie, 2000).

Yayın yanlı lı nı belirlemek için uygun yöntemin performansı; etki büyüklü ü, çalı ma büyüklü ü da ılımı ve tek yönlü veya çift yönlü testin kullanılmasına göre de i iklik göstermektedir (Macaskill ve ark., 2001).

Yayınlanan çalı malara yalnızca güvenerek, yayın yanlı lı na neden olunmaktadır. Seçilen yayınlanmı sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle yanlı lık meydana gelmekte olup, ara tırmacının yayınlanmamı ara tırmalarından da bilgi edinilerek yayın yanlı lı nı gidermek amacıyla yapılması gereken en önemli adımdır (Elwood, 2003).

Meta-analiz yapan ara tırmacı sadece yayınlanmı çalı malarla sınırlandırılırsa bu, birçok anlamsız çalı manın yayınlanmamı olmasından ve birle tirilmi etkinin tüm sonucu etkilememesinden dolayı yanlı sonuçlar alınması riskini olu turabilmektedir (Hartung ve ark., 2008).

Yayın yanlı lı ıyla örnekleme yöntemleri ve analitik yöntemler olmak üzere iki yolla ba etmek mümkündür. Örnekleme yöntemleri; meta-analize seçilen çalı malardaki tutumu olabildi ince göstererek aynı konudaki yayınlanmamı ilgili çalı malardan sonuçlar elde etmek yoluyla gerçekte tirilmektedir. Peto tarafından önerilen bu yöntemin ele tirisi, bulunan bu çalı maların bazılarının geçerli inin

sorgulanabilir olması yanı sıra, bu çalı maların bazılarının kalitelerinin kabul görmemesidir (Hartung ve ark., 2008). Analitik yöntemleri; çok bilinen meta-analizde özet p de erleri üzerine basit nicelik olu turan *file-drawer* problemidir. k anlamlı sonuç içeren çalı mamız oldu unu varsayarsak, k tane p de erinin birle imi H_0 hipotezini reddetmek amacıyla kullanılmaktadır. Buna kar ılık k_0 tane yayınlanmamı ve anlamlı sonuç barındırmayan çalı malar kümesi bütün sonuç üzerinde farklılık olu turacaktır. File drawer yöntemi, k_0 hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılan bir istatistiksel yöntemdir (Hartung ve ark., 2008; Macaskill ve ark., 2001).

Yanlılı ın ortaya çıkmasının bir nedeni de çalı maların yazım dilidir. ngilizce olan yayınların kabulünün daha kolay olmasının görülmesi yanında, meta-analiz yapacak olan ara tırmacılar da İngilizce yazılmı makaleleri, Almanca gibi di er ba ka dillere göre daha çok tercih etmektedirler. Bu da elbette ki, yanılı ın sebeplerinden birini meydana getirmektedir (Begg, 1996; Feinstein, 1996; Zlowodzki ve ark., 2007).

1.4. Duyarlılık Analizi

Duyarlılık analizi, meta-analiz istatistik yöntemine göre analiz sonuçlarının nasıl duyarlı oldu unu ara tırmada kullanılan sistematik yakla ım veya verilerdeki de i ikliklerdir (Elwood, 2003).

Birincil verilerin ara tırma analizinde çalı maya özgü tahminler öncelikle verinin önemli özelliklerini anlamak amacıyla incelenmelidir (Normand, 1999).

Duyarlılık analizinde, sabit ve rassal etki modellerine dayalı sonuçların kar ıla tırılması kullanılabilir (Petitti, 2001). Bu amaçla, meta-analizde sabit etki modeli yanı sıra rassal etki modeli de tahmin edilmeli ve sonuçlar her iki model

için de kar ıla tırılmalı ve kullanılan modelin içinde, meta-analiz yönteminde birle tirilen tahminin tek bir çalı ma veya çalı malar grubuna ne kadar duyarlı oldu u tanımlanmalıdır. Bir çalı manın analizden çıkarılıp kalan çalı maların birle tirilmi etkisi ile sonuçların kar ıla tırılması yoluyla, bu i lem uygulanabilmektedir (Normand, 1999).

Duyarlılık analizi, meta-analiz yapılı ı boyunca alınan kararların ve varsayımların sonuçlar üzerine önemli etkisi olup olmadı ı hakkında bilgi vermektedir. Meta-analizden çıkarılan bir çalı manın dahil edilmesi halinde sonuçlara etkisini, marjinal bir çalı manın analizden çıkartılmasının sonuçlara etkisini ve buna ilaveten de, sabit ve rassal etki modelleriyle belirlenmi sonuçlar arasındaki farkın anlamlı olup olmadı ını ölçmede kullanılmaktadır.

Meta-analizde kullanılan farklı istatistiksel yöntemleri sıralayacak olursak (L'abbe ve ark., 1987; Mosteller ve Colditz, 1996; Egger ve ark., 1997b; Lau ve ark., 1997; Blettner ve ark., 1999; Normand, 1999; Akçıl ve Karaa o lu, 2001);

1. Olasılık (p) de erlerinin birle tirilmesi (1932)
 - Fisher Testi
 - Winer Testi
 - Stouffer Testi
 2. Test istatistiklerinin birle tirilmesi (1932)
 - t ve Z istatistiklerinin birle tirilmesi yöntemi
 3. A. kili (Binary) de i kenlerin sonuçlarının birle tirilmesi (ki grupta gözlenen olasılıkların kar ıla tırılmasına dayalı parametreler; Odds oranı, risk oranı, görel risk, oran farkı v.b.)
 - Mantel – Haenszel Yöntemi (1959)
 - Peto Yöntemi (1977)
- B. Sürekli de i kenlerin sonuçlarının birle tirilmesi (deneysel çalı maların etki geni liklerinin *-effect sizes-* birle tirilmesi)

- Glass ve Hedges Yöntemi (1981)
 - Hunter ve Schmidt Yöntemi (1982)
 - DerSimonian ve Laird Yöntemi (1986)
4. Korelasyon katsayılarının birleştirilmesi
- Fisher Yöntemi (1904)
 - Hedges ve Olkin Yöntemi (1981)
 - Hunter ve Schmidt Yöntemi (1982)
5. Tanı testi doğruluklarının birleştirilmesi
- Özet Nokta Kestirimi (Duyarlılık ve Seçicilik kestirimlerinin ayrı ayrı birleştirilmesi) (1993)
 - Özet İlem Karakteristik Erisi (Özet KE) (1993)
 - Düzeltilmiş Özet İlem Karakteristik Erisi (1999)
 - Etki İndekslerinin Birleştirilmesi (Etki İndekslerinin Meta-Analizi) (1995)

1.5. Meta-Analizde Kullanılan Etki Modelleri

Meta-analizde sonuçların birleştirilmesi adımı istatistiksel bazı modeller kullanılır. Veri analizi için bu modellerdeki yöntemler benzer olmakla birlikte, istatistiksel testlerdeki detaylar ve yorumların farklılık gösterdiği bildirilmektedir (Akçil ve Karaoğlu, 2001).

İstatistiksel Model Seçimi; niteliksel analizi yapılarak meta-analize dahil edilecek araştırmaların belirlenmesinin ardından, sonuçların istatistiksel olarak birleştirilme amaçlarına geçilmektedir. Fakat araştırmaların sonuçlarına bağlı olarak yöntemin seçilmesi farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalara ilişkin sonuçların birleştirilmesinde istatistiksel model seçimi de etkilidir. İki istatistiksel model kullanılarak çıkarımlar yapılır. Bunlar, Sabit etki modeli (*Fixed effect model*) ile Rassal etki modeli (*Random effects model*) olarak bildirilmektedir (Mosteller ve Colditz, 1996; Egger ve ark., 1997b; Gouws ve ark., 1998; Akçil ve Karaoğlu, 2001).

Sabit Etki Modeli (*Fixed Effect Model*); Bu modelde, her bir çalı manın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi temel varsayımdır. Bu modelin uygulandı ı çalı malarda, farklı kitleler ve tedaviler göz önünde bulunduruldu unda, ölçümlerin kesin do ru olması halinde bile her bir çalı manın birebir aynı sonucu verdi ine inanmak gerçekten zordur.

Sabit etki modeliyle, örnekleme hatası dı ındaki de i kenli i meta-analizdeki di er de i kenler yardımıyla açıklayabilece imiz ve bu de i kenlerin büyük veya küçük etki büyüklükleriyle çalı maları sistematik olarak farklıla tırabildikleri belirtilmekte olup, çalı malar arası de i kenli i modellemede iki yöntemin mevcut oldu u bildirilmektedir (Sheppard ve ark., 1998; Shelby ve Vaske, 2008).

1. ANOVA'ya meta analitik yakla ım
2. Regresyona meta analitik yakla ım

Heterojenlik mevcut ise, daha homojen alt gruplar yaratmak amacıyla veri bölünebilmektedir. ANOVA'ya benzer bir analiz bu alt grupları kar ıla tırmak için kullanılabilir. Gruplar arasında ve gruplar içinde etki büyüklü ünün homojenli i, gruplamanın etkisini test etmektedir.

Sabit etki modelleri, yapılan çalı maların sonuçları arasındaki varyansın birbirleri ile ili kili verilerden kaynaklanmı olabilece ini varsayar (Sutton ve ark., 2000; Lipsey ve Wilson, 2001).

Bununla birlikte, e er varsayım do ru ise, bireysel (*individual*) çalı ma sonucuna ait varyansın tersiyle bulunan a ırlıklar kullanılmak suretiyle çalı manın en küçük varyanslı a ırlıklı ortalaması bulunur. Varsayım sa lanamadı ı durumda da, iki alternatif çözüm vardır. Birinci alternatif olarak, veriyi alt gruplara ayırmak (örne in, hastaları ya larına göre, cinsiyetlerine veya çalı maları vaka/kontrol, kohort v.b.) ve tekrar meta-analiz uygulaması yapmak, ikinci alternatifte ise,

çalı malar arası ve çalı ma içi varyansı bir arada içeren “Rassal Etki Modeli”ni tercih etmektir (Akçıl ve Karaa o lu, 2001).

Rassal Etki Modeli (*Random Effects Model*); Sabit etki varsayımı uygun olmadı ında daha yaygın kullanılan model olup, sabit etki modeli varsayımları sa lanmadı ında yaygın olarak kullanılması yanı sıra, çalı maların kendi içlerindeki varyans ile çalı malar arası varyans göz önünde bulundurularak bir de erlendirme yapılmasının daha isabetli oldu unu öngören bir model oldu u belirtilmektedir (Sutton ve ark., 2000).

Çalı malar arası varyans ve çalı maların kendi içerisindeki varyansının, bu modele ili kin meta-analiz yöntemlerinde analize dahil edildi i bildirilmekte olup, çalı malar arası varyansın beklenen varyanstan büyük olabilece i gibi küçük de olabilece i belirtilmektedir. Varyansın beklenilenden az olması halinde, sabit ya da rassal etki modeline dayalı yöntemlerin neredeyse aynı sonucu verece i bildirilmektedir. Ters durum söz konusu oldu unda ise, çalı malar arası varyansın çalı maların a ırlıklandırılmasında kullanılması gerekli oldu u da bildirilmektedir (Akçıl ve Karaa o lu, 2001).

Farklı etkide ve nitelikteki çalı maların bulundu u ana kütleyle sonuçlar genellenmek istenirse, rassal etki modelinin kullanılmasının daha uygun olaca ı belirtilmektedir (Normand, 1999).

Rassal etki modelinde tüm çalı malar arasında etki büyüklü ü bakımından farklar oldu u varsayılmı tır (Sutton ve ark., 2000).

Rassal de i kenlik tahminini elde etmek amacıyla,

1. Momentler yöntemi
2. Maksimum benzerlik yöntemi

Olmak üzere iki ortak yöntem belirtilmektedir (Sheppard ve ark., 1998; Shelby ve Vaske, 2008).

ki tip modelde ortaya çıkan sonuçlar arasındaki en önemli farkın, faktör etkisinin birleştirilmesi tahmini ve ilikilendirdikleri standart hatada bulunduğunu belirtilmektedir. Rassal etki modelinin, kullanılan sabit etki modelinden daha geniş güven aralıklarına sahip olduğunu ve bu modelde sonuçların daha tutarlı olarak bildirilmektedir (McElvenny ve ark., 2004). Sabit ve rassal etki modeli seçiminin sadece heterojenlik varsa farklılık göstereceği ve heterojenlik yoksa da, iki model için de sonuçların özdeş olarak ayrıca bildirilmektedir (Normand, 1999).

1.6. Meta-Analizin Adımları

Meta-analiz; tanımlamak, tahmin etmek, sentezlemek ve ilikili bulguları birleştirerek araştırma hakkında bir sonuca varmak için sistematik bir yaklaşımdır (Stroup ve ark., 2000). Meta-analizin yürütülmesine ilikili tek bir yol mevcut değildir. Ancak bir meta-analizde mutlak olan, iyi organize edilmiş bir çalışmayı gerektirmesidir (Shelby ve Vaske, 2008). Genel olarak yapılması gereken adımlar şunlardır: Problemin Tanımlanması, Veri Toplanması ve İncelenmesi, Analiz, Raporlama.

1.6.1. Problemin Tanımlanması

Herhangi bir meta-analiz çalışması üzerinde etraflica dünülmüş bir sorun ve iyi bir planlamayla başlamaktadır. Problemin ve değişkenlerin tanımlanması ve hipotezlerin belirlenmesi ilk adımı oluşturur. Problemin ifadesi, ilgili araştırma literatüründe belirtilen bağılı ve bağımsız değişkenleri, kullanılan çalışma tasarımını, tüm çalışma popülasyonunun tanımını kapsamaktadır. Bu adımda teorik ve istatistiksel konular da açıklanmaktadır (Shelby ve Vaske, 2008).

Bağılı ve bağımsız değişkenler arasında var olan ilikin güven sınırına, popülasyonların ve ortalamaların küçük alt kümesine ilikili bulguların

genelle tirilebilirli ine, analizin literatürün teorik ifadesini arttırıp arttırmadı ına ara tırmacıların dikkat etmesi gerekmektedir.

Ara tırmacının amaçlarına ve mevcut kullanılabilir kaynaklarına dayalı olarak genellikle karar verilen, yapılacak örneklemedeki ve ara tırmadaki yöntemler, zaman aralı ı, yayının tipi, çalı malarda kullanılan dil veya kültür farkları hususları problemin tanımlanmasında dikkate alınmalıdır.

Ara tırmacıların detaylı olarak çalı maya ait özellikleri meta-analiz kapsamında yazmaları gerekti ini, Lipsey ve Wilson (2001) savunmaktadır. Ayrıca, ara tırma probleminin düzenlenmesi a amasında yapılan genelle tirmeleri ayrıntılı olarak açıklamak gereklidir (Hartung ve ark., 2008).

1.6.2. Veri Toplanması ve lenmesi

Bir ara tırmacının uygulamayı planladı ı bir meta-analiz çalı masının amacını belirlemesinin akabinde, ilgilendi i konuya yönelik literatür ara tırması yapması adımı gelmektedir. Ara tırma sentezinde veri toplanması süreci oldukça zahmetlidir. (Shelby ve Vaske, 2008). nternetin son derece yaygınla mı olması bilimsel makalelere eri meyi kolayla tırır. Literatür ara tırmasını, ulusal ve uluslararası düzeydeki kaynaklarda yayınlanmı ve yayınlanmamı makaleler, tamamlanmamı ara tırmalara ait raporlar, yüksek lisans ve/veya doktora tezlerinin incelenmesi olu turur. (Akçil ve Karaa o lu, 2001).

Meta-analiz raporunda literatür ara tırması adımı ne kadarına ula ıldı ına yer verilmesi gerekmektedir.

Meta-analiz çalı malarında, öncelikle literatüre eri im sa lanır. Sonrasında, çalı ma sonuçları bir veri tabanına kodlanır. Tasarlanan meta-analize o çalı manın

kabul veya reddedilece ine karar vermek için kabul ve red kriteri ya da kriterleri belirlenir (Normand, 1999).

Bilgisayar veri tabanları, bibliyografiler, devlet yayınları, konferans bildirileri, yayınlanmamı ara tırma verileri veri kaynaklarıdır.

Pek çok makalede verildi i gibi bu a ama veri toplanmasında takip edilen prosedürlerin olu turulması ve alıntı bilgilerin düzenlenmesi olarak belirtilmektedir. Meta-analizde literatür taramasını yürütmek için çe itli önerilerde bulunulmaktadır (Hartung ve ark., 2008).

1.6.3. Analiz

Analiz a amasında, birincil çalı malarda elde edilen verilerdeki çe itlili in istatistiksel olarak birle tirilmesi ile tanımlanması üzerinde durulur. Bu a amada, incelenen konu hakkında yeterli görülen ara tırma sonuçlarının analize dahil edilebilmesi önem arz etmektedir.

Analiz için öncelikle gerekli bilgi kodlandıktan ve etki büyüklü ü istatisti ine gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra etki büyüklükleri analize tabi tutulur.

Meta-analiz çalı malarında genellikle örneklem büyüklü ü farklarını hesaba katmak için her bir çalı manın etki büyüklükleri a ırlıklandırılır. Buna ra men a ırlıkların örneklem büyüklü üne dayanmasının iste e ba lı oldu u belirtilmi olmakla birlikte, en uygun a ırlıkların etki büyüklü ünün standart hatasına dayandı ı da i aret edilmi tir (Hartung ve ark., 2008).

Eğer çalışmaların örneklem büyüklükleri farklılık gösteriyorsa veya ara tırmacılar küçük örneklem büyüklükleriyle ilgileniyorlarsa çeşitli a ırlıklandırma yöntemleri kullanılabilir (Çarkungöz, 2010).

1.6.4. Raporlama

Yapılan ara tırma neticesinde düzenlenecek olan meta-analiz raporu, çalışma mada yapılan tüm i lemlerin okuyucular tarafından tüm bilimsel çalış malarda hedeflendi i gibi tam, do ru ve tarafsız anla ılabilmesini meydana getirecek özellikte olması gereklidir. Raporda, ara tırmada kullanılan yöntem açık bir ekilde gösterilmeli, bulgular uygun düzende sunulmalı ve sonuçlar tarafsız olarak tartı ılmalıdır.

Sonuç çıkarma ve sonuçların raporlanması meta-analiz yapan ara tırmacının kişisel kararına ve çalışma nın özelliğine dayalıdır. Bu adım için özel tavsiyeler literatürde belirtilmiştir (Shelby ve Vaske, 2008).

Bu bölüm, çalışma tahminlerinin grafiksel özetlerini ve birleştirilen sonuçları, her bir çalışma için tanımlayıcı bilginin listelendi i bir tabloyu, duyarlılık testinin sonuçlarını, alt grup analizlerini ve bulguların istatistiksel anlamlılı ının gösterimini kapsamaktadır. Ara tırmacılar raporlarında, istatistiksel testlerin de belirtilmesi gerekti i fikrine katılmalarına karş ın, bazı ara tırmacılar tarafından istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bulgulara ilişkin sonuçların raporda yer verilmesine gerek olmadığını savunmuş olup, Robinson ve Levin (1997) etki büyüklüklerini yalnızca istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermesi halinde raporda belirtilmesini önermektedirler.

Meta-analiz, dört adımda yapılandırılmış bir süreç olmakla birlikte, her bir adım ara tırmacının kendine özgü karar vermesine izin verir (Çarkungöz, 2010).

1.7. Salmonellozis

Enterobacteriaceae familyasında bulunan *Salmonella* genusuna ait bakteriler tarafından oluşturulan per akut septisemi, akut ve kronik enteritis ile karakterize zoonotik bir enfeksiyondur (Zgür, 2006). *Salmonella* etkenleri en fazla dı kıyla kontamine olan gıdalarla bula maktadır (Nguyen ve ark., 1994). Çe itli hayvanların dı kısı ile direk temas sonucu da Salmonellozis geli ebildi i ve çevre kontaminasyonunun salgın kayna ı olarak önemli oldu u belirtilmektedir (E el, 2009). Kısırak ve koyunlarda yavru atıkları, kanatlılarda beyaz ishal ve kanatlı tifosu, domuz paratifosu, insan ve hayvanlarda gastroenteritis, insanlarda tifo ve paratifoya neden olan *Salmonella* serovarları mevcuttur. Kanatlılarda *Salmonella Pullorum* ve *Salmonella Enteritidis*'in yumurtanın dı kıyla kontaminasyonu sonucu bula ma ile insanlarda oral yolla etkenlerin alınması ya da kontamine gıdaların tüketilmesi önemli bula ma kaynaklarıdır. Genellikle *Salmonella Arizona* dı ındaki hareketli *Salmonella* serotipleri sadece hayvan sa lı ını tehdit etmemekte, özellikle gıda kaynaklı *Salmonella* enfeksiyonlarının insanlardaki en önemli sorumlusu olarak da bilinmekte ve son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. Bunlar arasında *S.Enteritidis* ve *Salmonella Typhimurium*'un zoonotik önemi oldukça fazladır (Zgür, 2009). *Salmonella* etkenlerinden *S.Enteritidis* kontamine yumurta ve etlerin tüketilmesi ile insanlara gıda kaynaklı olarak bula an en önemli etkenlerden birisi olarak örnek verilebilir (Petrov ve ark., 2009). Genellikle dı kıyla kontamine gıdaların tüketilmesi sonucu enfeksiyona neden olan *Salmonella* etkenleri bunun dı ında günümüzde alternatif turizm olarak görülen ekoturizm *Salmonella* enfeksiyonu yönünden de risk te kil etmektedir. Ayrıca yeni egzotik pet olarak adlandırılan hayvanları (yılan, iguana gibi) evlerinde besleyen insanlarda risk olu turmaktadır (Blancou ve ark., 2005). *Salmonella* serovarları genellikle tavukların sindirim kanalına yerle irler ve ancak yo un stres artları altında akut sistemik hastalık olgularına neden olurlar (Gast, 2004). Bu serovarlar genellikle tavuklarda sindirim kanalı enfeksiyonlarını olu tururlar ve yumurtayı bula tırarak yumurta kökenli (Carraminana ve ark., 1997; Berrang ve ark., 1999; Gast, 2004), kesim sırasında çapraz bula ık (karkastan karkasa) veya kesim sonrası (ürünün hazırlanması) sürecinde kontamine, uygun pi irilmemi tavuk eti kökenli gıda zehirlenmelerinde birincil etkendir (Bailey, 1998;

Kotula ve Davis, 1999; Uyyttendaele ve ark., 1999). Paratifo grubu Salmonellaların hem vertikal hem de horizontal bula ma göstermeleri ve sindirim sistemine kolonize olup genellikle hastalık belirtisi göstermeksizin dı kı ile saçılmaları sonucu kesimhanelerde kesim sırasında ve kanatlı etlerinin i lenme sürecinde karkasların kontamine olma riski, kanatlı etlerinin uygun olmayan ko ullarda pi irilmesi sonucu gıda zincirine katılan Salmonellaların insanlarda gıda zehirlenmelerine neden olmaları halk sa lı ı açısından büyük bir risk faktörüdür (Altekruse ve ark., 1997; Tauxe, 1997). Kanatlılarda konakçalarına göre *Salmonella* serovarlarını üç büyük kategoriye ayırmak mümkündür. Birinci grupta *S.Pullorum* ve *Salmonella Gallinarum* gibi sadece kanatlılarda hastalık yapan serovarlar bulunmaktadır. ikinci grupta insanlarda ve kanatlılarda hastalık olu turan en önemli iki serovar *S.Enteritidis* ve *S.Typhimurium*'dur. Üçüncü grupta ise, insanlarda besin zehirlenmelerine neden olan fakat genellikle kanatlılarda hastalık meydana getirmeyen serovarlar bulunmaktadır. Bu gruba *Salmonella Virchow*, *Salmonella Hadar*, *Salmonella Kedougou* örnek olarak verilebilir (Horrox, 1995).

Salmonellalar, genellikle doku ya da vücut sıvıları ile dı kıdan hazırlanan kültürlerden mikrobiyolojik muayenelerle tespit edilebilirler (Rodriguez, 1997). *Salmonella* etkenlerinin konvansiyonel tekniklerle te hisi etkenin besi yerlerinde üretilmesi, biyokimyasal ve serolojik testlere dayanmakta olup; tüm bu i lemlerin tamamlanması en azından iki hafta gibi uzun bir süre almaktadır. Etkenin saptanabilmesi amacıyla FA (Floresan Antikor), aglütinasyon, ELISA(*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) testlerinden de yararlanılmaktadır. Ancak bu testlerin spesifiteleri aynı antijenik determinanta sahip olan di er bakterilerin de saptanabilmeleri gibi nedenlerle sınırlıdır ve bu yüzden hatalı pozitif reaksiyonlar da görülebilir. Bununla birlikte, özgül genlerin amplifikasyonu temeline dayanan PCR (*Polimerase Chain Reaction* - Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yoluyla te his serolojik testlere göre daha kesin, daha güvenilir ve daha hızlı olmaktadır (Ridge, 1995; Rodriguez, 1997). Nguyen ve ark. (1994) yaptıkları bir çalı mada, yalnızca *Salmonella* etkenlerinde bulunan özgül bir DNA sekansının amplifikasyonu ile PCR tekni ini denemi ler ve bunu standardize etmeyi ba ardıklarını bildirmi lerdir. Bu

özgül DNA sekanslarının kullanılmasıyla da *S.Enteritidis*'in konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle karılaştırıldı. PCR ile çok daha duyarlı bir şekilde his edebildiğini göstermiştir. Way ve ark. (1993) yaptıkları bir çalışmada, PCR kullanarak *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A*, *S.Typhimurium* ve *S.Enteritidis*'i saptadıklarını bildirmişlerdir. Woodward ve ark. (1996) yaptıkları bir çalışmada PCR yoluyla yumurtalardan *S.Enteritidis* saptamışlardır. Cohen ve arkadaşları (1994) yaptıkları bir çalışmada, deneysel olarak atların dışkılarından *Salmonella Atanum*, *Salmonella Derby*, *S.Enteritidis*, *Salmonella Heidelberg*, *Salmonella Newport* ve *S.Typhimurium* etkenlerini 10-12 saat içerisinde izole etmişlerdir. Ancak, dışkıdan *Salmonella* etkenlerinin izolasyonları söz konusu olduğunda PCR yerine diğer konvansiyonel tekniklerin kullanılmasının daha faydalı olduğunu da bildirmişlerdir. Çünkü, bağıta bilirubin ve safra tuzları olmak üzere dışkıda bulunan inhibitör maddeler DNA polimeraz enzimlerinin etkinliklerini olumsuz yönde etkileyerek testin duyarlılığını azaltmaktadırlar. Eğer dışkıda bulunan inhibitör madde konsantrasyonları azaltılabilirse tekniğin daha duyarlı olacağını bildirilmektedir. *Salmonella* tanısında PCR'ın bakteriyolojiye göre daha etkin olduğunu saptayan araştırmalar mevcuttur. Hindi etlerinde kültür ile %16,8 oranında *Salmonella* saptanırken, PCR ile %24 oranında pozitiflik saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada kültür ve PCR ile tavuk etlerinde %18 ve %28,5 oranlarında pozitiflik belirlenmiştir (Fratamico, 2003). Başka bir çalışmada 103 adet kanatlı örneğinde *Salmonella* varlığını PCR ile 41 örnekte, bakteriyoloji ile 18 örnekte saptanmış olduğu bildirilmektedir (Oliveira ve ark., 2002). Öte yandan, *Salmonella* tanısında PCR'ın bakteriyolojiye göre daha etkin olduğunu belirten çalışmalar yanında bakteriyolojinin daha duyarlı olduğunu saptayan araştırmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 207 tavuk eti örneği analiz edilmiş ve bu örneklerden kültür ile 7 adedinde daha fazla *Salmonella* izole edilmiş olduğu bildirilmiştir (Soumet ve ark., 1997). Başka bir çalışmada, 50 ileosekal örneğinin 35'ini PCR ile pozitif bulunurken, bakteriyoloji ile 42'inde pozitiflik bulunmuştur (Çarlı ve ark., 2001). PCR ve bakteriyolojinin birbirine üstünlüklerinin yanı sıra, sonuçlarının aynı şekilde rapor edildiği çalışmalar da mevcuttur (Gouws ve ark., 1998; Eyigor ve Çarlı, 2003).

Bu alı mada, veteriner mikrobiyolojide salmonellaların tanısında kullanılan bakteriyoloji ve PCR tekniklerine ait sonuçların, tutarlılık yönünden de erlendirilmesi için meta-analiz metodunun kullanılabilirli inin belirlenmesi amaçlanmı tır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Meta-Analiz Uygulanacak Konu

Bu çalı mada, “Veteriner mikrobiyolojide salmonellaların tanısında kullanılan bakteriyoloji ve PCR teknikleri ile elde edilen sonuçların tutarlılık yönünden incelenmesi için meta-analiz metodunun kullanılabilirli inin saptanması” konu olarak belirlenmi tir.

2.2. Konuyla İgili Literatürlerin Ara tırılması

Çalı ma amacıyla belirlenen konu hakkında yapılmı çalı maların saptanması için Ankara Üniversitesi Kütüphanesi'nin üyesi oldu u veri tabanları; PubMed, Science Direct, ISI Web of Knowledge, Proquest, Summon ve Taylor and Francis kullanıldı. Bu problem için “*Salmonella, veterinary, PCR, cattle, sheep, goat, pig, chicken, horse, poultry*” anahtar kelimeleri de i ik kombinasyonlar halinde veri tabanlarında ara tırıldı (Egger ve ark., 2001; Leandro, 2005).

2.3. Kabul ve Red Kriterlerini Belirlemek

Belirlenen literatürler, kitap ve/veya bölümleri, ngilizce olmayan literatürler, derleme ve tekrarlar mikrobiyoloji alanında (bu tezin “Önsöz” bölümünün son paragrafında tekkür edilmi tir) ayrıca iki uzman tarafından da ba ımsız ekilde de erlendirilerek ayıklandıktan sonra kalan literatürler sistematik derleme ve meta-analiz için de erlendirilmeye tabi tutuldu. Bu literatürler ayıklandıktan sonra, makaleler ayrıca yine bahse konu iki uzman tarafından da ba ımsız ekilde okunarak, hem kültür hem de PCR tekni inin kullanıldı ı ara tırmalar, hayvanın

türü, numune türü ve sayısı, PCR tekni i, ara tırılan etken türü ve kullanılan istatistiki yöntem açısından de erlendirmeye alındı (Fisher ve ark., 1994; Jadad ve ark., 1996; Akçil ve Karaa o lu, 2001; Egger ve ark., 2001; Leandro, 2005; Uman, 2011).

2.4. Verinin Toplanması

Ayıklandıktan sonra okumaya alınan makaleler ara tırmanın yapıldı ı hayvan türü, kullanılan numune türü ve sayısı, ara tırılan etkeninin türü, istatistiki yöntem kullanılıp kullanılmaması, kullanıldı ise hangi yöntemin kullanıldı ı ve çalı manın yapıldı ı yıl açısından de erlendirildi ve elde edilen veriler *excel* programında hazırlanan çizelgeye i lendi (Çarkungöz, 2010).

2.5. Statistikselsel De erlendirme

Elde edilen verilerin de erlendirilmesi amacıyla *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA) paket bilgisayar programı kullanılması planlandı (Çarkungöz, 2010).

3. BULGULAR

3.1. Konuyla İlgili Literatürlerin Ara tırılması

Çalı mada belirlenen “*Salmonella*, PCR” anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan taramada 1472 kayna a ula ıldı. Elektronik kütüphanenin duplikasyonları elemesinden sonra 698 literatür kaldı. Bu makalelerin de özetleri okunarak hala duplikasyon olan yayınlar (64 makale) ayıklandı ve bu ayıklamadan sonra ngilizce olmayan yayınlar (12 makale) ile kitap, kitapta bölüm ve derleme olarak (9 makale) yer alanların yanı sıra, *Salmonella* dı nda çalı ılmı olan makaleler (7 makale) ve deneysel çalı malar (5 makale) elendikten sonra kalan 601 makale elde edildi.

3.2. Kabul ve Red Kriterleri

Makaleler, çalı maların yapıldı ı hayvan türü, kullanılan numune türü, çalı mada uygulanan PCR tekni i ve makalede ara tırılan *Salmonella* türü açısından de erlendirilerek veriler çıkarıldı. Elde edilen veriler çizelge 1, 2, 3 ve 4 te özetlendi.

Çizelge 3.2.1. Makalelerde çalı ılan hayvan türü ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı

Çalı manın yapıldı ı hayvan türü	Veri elde edilebilecek makale sayısı
Tavuk	3
Buza ı	1
At	1
Sı ır	1
Koyun	1
Deve	1
Köpek	1
Serçe	1

Midye	1
Psittasin	1
Bufalo eti	-
Keçi	-
Koyun-keçi	-
Ruminant	-
Hindi	-

Çizelge 3.2.2. Makalelerde çalı ılan numune türü ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı

Çalı manın yapıldı ı numune türü	Veri elde edilebilecek makale sayısı
Dı kı	4
Piliç eti	2
Sosis	1
Krema	1
Süt	1
Gastrointestinal kanal+karaci er+kalp	1
Dı kı ve çevresel örnekler	1
Et ve süt ürünleri	1
Doku	1
Çiftlik hayvanı ürünleri (yumurta, et, süt, tavuk eti, balık	1
Dı kı + vaginal svab	1
Kloakal svab	1
Karaci er	-
Dalak	-
Kalp	-

Piliç ba ırsak örne i+kloakal svab+çöp örne i+ sürme svab+civciv toz örne i	-
Yiyecek	-

Çizelge 3.2.3. Makalelerde çalı ılan PCR tekni i ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı

Çalı mada uygulanan PCR tekni i	Veri elde edilebilecek makale sayısı
Klasik PCR	9
Real time PCR	1
Multipleks PCR	1
Reverse transcriptase PCR	1
RAPD PCR	1
Rapid PCR	1
SGBRT PCR	1

Çizelge 3.2.4. Makalelerde ara tırılan *Salmonella* türü (Serovarı) ve veri elde etmeye uygun bulunan yayın sayısı

Çalı mada ara tırılan etken	Veri elde edilebilecek makale sayısı
<i>Salmonella spp.</i>	11
<i>S.Typhimurium</i>	1
<i>Salmonella Reading</i>	1
<i>S.Typhimurium+S.Enteridis+ Salmonella Montevideo</i>	1
<i>S.Dublin</i>	1
<i>Salmonella Abortusovis</i>	1
<i>S.Montevideo</i>	-
<i>S.Typhi</i>	-
<i>S.Enteritidis</i>	-

3.3. Elde Edilen Veriler

Veriler ayrıntılı olarak incelendi inde; Çizelge 3.2.1’de görülen, tavuklarda yapılan ve çalı mada kullanılabilecek veriler içeren 3 makalenin 2’si piliç etinde yapılırken 1’i de Piliç ba ırsak örne i+kloakal svab+çöp örne i+ sürme svab+civciv toz örne i kullanılarak yapılmı tır.

Çizelge 3.2.2’de Numune örne ine göre verilerin detayları incelendi inde; 2 çalı manın buza ılarda, 1 çalı manın sı ır, 1 çalı manın da köpeklerde yapıldı ı görüldü.

Çizelge 3.2.3’de elde edilen veriler incelendi inde; 9 çalı mada klasik PCR tekni i kullanılırken di er PCR yöntemlerinin kullanıldı ı 1’er çalı ma oldu u, Klasik PCR tekni inin kullanıldı ı çalı maların 2’sinin tavuklarda ve piliç etinden, di erlerinin ise psittasin ku larda, koyunda, et-süt ürünlerinde buza ıda, deve, midyede ve kremada çalı ılmı 1’er ara tırma oldu u saptandı.

Çizelge 3.2.4’te verilen verilere bakıldı ında; *Salmonella spp.* olarak çalı ılan 11 makalenin 3 adedi tavuklarda, di erleri deve, midye, at, psittasin ku lar, krema, süt, yiyecek, et-süt ürünlerinde yapılan 1’er adet çalı ma idi. Tavuklarda yapılan 3 çalı manın 2’si piliç etinde, 1’i de Piliç ba ırsak örne i+kloakal svab+çöp örne i+ sürme svab+civciv toz örne i numunelerinde yapılmı bir çalı maydı.

Bütün literatürlerin incelenmesi sonucunda; sadece tavuklarda yapılan 2 çalı mada piliç etinde kültür ve klasik PCR tekni i kullanılarak *Salmonella spp.* arandı ı saptandı.

ncelenen ve veri çıkarılan hiçbir makalede herhangi bir istatistiki yöntem kullanılmadı ı belirlendi.

3.4. statistiksel De erlendirme

Elde edilen verilerin herhangi bir tanımlayıcı istatistik yöntemiyle de erlendirilmesi mümkün olmadı.



4. TARTI MA

Bilimsel bir probleme çözüm bulunurken en yüksek kanıtsal gücü taşıyan ara tırmalara yer verilmelidir. Bilimsel kanıt açısından bakıldığında meta-analiz ve sistematik derleme en güçlü verileri oluşturmaktadır. Meta-analiz, randomize çalışmaların bir araya gelmesiyle bir çok çalışmanın sentezini kullanarak özelleştirilmiş kanıta dayalı tıp alanında önemi yüksek bir bilgi kaynağı olup, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* sınıflamasında en yüksek kanıt düzeyi olarak gösterilmiştir (Arserim ve Keskin, 2012).

Türkiye’de ve dünyada insan hekimliğinde sistematik derleme ve meta-analiz ile yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Arserim ve Keskin, 2012). Veteriner hekimlik alanında ise dünyada yapılan ara tırmalar bulunmakla beraber bu alanda Türkiye’de veteriner bilimlerde meta-analizin kullanıldığı bir yüksek lisans tezi olmak üzere 3 (Doğan ve Şahin, 2003; Çarkungöz, 2010; Arserim ve Keskin, 2012) çalışmaya ulaşılmıştır. Dünyada ve Türkiye’de veteriner bilimlerde yapılan meta-analiz çalışmalarının çok az kısmının mikrobiyoloji disiplini kapsamında yapıldığı görülmektedir. Wilkins ve ark. (2010) domuzlarda *Salmonella* türlerinin tanısı için kültür ve PCR tekniklerinin tanısal doğruluklarındaki materyal ve metodolojideki farklılıkların etkisini belirlemek için sistematik inceleme, meta-analiz ve meta-regresyon yaklaşım çalışması yapmışlardır. Bu amaçla 10 elektronik veri tabanı taranarak elde edilen makaleler derlenmiştir. Ara tırmacılarca bu alanda yapılan ilk çalışma olduğu bildirilen çalışmada hem kültür, hem de PCR tekniklerinde önemli bir heterojenlik olduğu bildirilmiştir. Özellikle kültür tekniğinde zenginleştirme ısısı, çalışma popülasyonu, agar ve zenginleştirme yöntemlerinin çalışmalarda büyük oranda farklılık gösterdiği, PCR tekniğinde ise örnek tipi ve çalışma büyüklüğü farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada negatif ve pozitif kontrollerin de kullanılmaması, çalışmaların raporlanmasındaki yetersizlikler, örnek seçme kriterlerinin standart olmayışı gibi nedenlerle yeterli veri elde edemediklerini bildirmişler ve gıda güvenliği ve halk sağlığı ara tırmacılarınca ara tırmaların yazımı ve yöntemlerde standartlaşmasını önermişlerdir. Arserim ve Keskin

(2012), Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsünün çiftlik hayvanlarında varlığı ve atlarda *Taylorella equigenitalis*'in kültür ve PCR metotlarıyla tespitinde sonuçların tutarlılığının incelenmesi olarak belirledikleri iki problem için meta-analiz yöntemi uygulamak istedikleri çalışmada, her iki konuda da meta-analiz uygulanabilecek veriler elde edemediklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu durumun, hayvan türlerinin farklılığı, makalelerde sonuçların bu türlere göre net olarak verilmemesi, etkenlerin türe göre değişmesi, alınan numunelerin, çalışma metotlarının çeşitliliği ve kullanılan istatistik yöntemlerinin çeşitliliği gibi nedenlerden kaynaklandığını, veteriner hekimliği ve hayvan sağlığını ilgilendiren çalışmalarda daha yaygın olarak sistematik derleme ve meta-analiz uygulayabilmek için yayınlanan makalelerde veri elde etmeye yarayacak bir standart oluşturularak yazım yapılmasını önerdiklerini rapor etmişlerdir. Totton ve ark. (2012) broyler piliçlerde halk sağlığı açısından önemli olan *Salmonella* türlerinin azaltılmasında bazı yem ve su katkı maddelerinin etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada metodolojik eksiklik ve/veya makalelerin yazımlarının çok yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bu tez çalışmasında, veteriner mikrobiyolojide salmonellaların laboratuvar testlerinde klasik bakteriyolojik yöntem ve PCR tekniği ile elde edilen sonuçların tutarlılık yönünden değerlendirilmesinde meta-analiz metodunun kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı. Ancak bu hipotezde de araştırmacıların bildirimlerine paralel olarak meta-analiz yapılabilecek veriler elde edilemedi. Bunun nedenleri arasında, incelenen çalışmalardaki hayvan türlerinin farklılığı, makalelerde sonuçların hayvan türüne göre net olarak verilmemesi, çalışmalarda incelenen *Salmonella* türlerindeki çeşitlilik, alınan numunelerin çeşitliliği, gerek kültür gerekse PCR protokollerinde farklılıklar ve istatistikî yöntem kullanılıp kullanılmaması ve kullanımı sağda kullanılan istatistik yöntemlerinin farklı olması sıralanabilir. Bu faktörler de sağlıklı meta-analiz yapmayı sağlayacak verilerin elde edilmesini oldukça zorlaştıran nedenlerdir.

Öte yandan, veteriner bilimlerde meta-analiz yapılabilen araştırmalar incelendiğinde mikrobiyoloji alanında daha az makale varken, diğer disiplinlerde daha çok araştırma yapıldığı görülmektedir. Veteriner mikrobiyoloji alanında yapılan araştırmalar ise genellikle bir ağının etkinliğini belirlenmesi amacıyla yapılan meta-

analiz çalı malarıdır. Burns ve O'connor (2008) *Moraxella bovis*, Linchevski ve ark. (2009), *Mycoplasma pneumoniae* a ıların etkinli ini, Jensen ve ark. (2002), *Mycoplasma hyopneumoniae* a ısının günlük canlı a ırlık artı ı üzerine etkisini ara tırmı lardır. Sanchez ve ark. (2007) bir domuz çiftli inde *Salmonella* türlerinin prevalansını etkileyen faktörler için yapımı oldukları çalı mada meta-analiz yönteminin ba arıyla kullanılabilce ini bildirmi lerdir. Di er disiplinlerde yapılan ara tırmalara bakılacak olursa, Çarkungöz (2010) 1997-2008 yılları arasında sürekli aydınlatmaya kar ı kesintili aydınlatmanın kullanılmasının broylerlerde canlı a ırlı a etkisini ara tırmak için yapılmı nicel çalı maların sonuçlarının meta-analiz ile birle tirilmesi amacı ile yaptı ı çalı mada canlı a ırlıklara ait etki büyüklükleri incelenen günlerde bu aydınlatma türleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulmu ve broylerlerde canlı a ırlık bakımından kesintili aydınlatmanın sürekli aydınlatmaya göre daha olumlu ve anlamlı bir etkisi oldu unun tespit edildi ini bildirmi tir. Do an ve ahin (2003), Kuzularda do um a ırlı ını etkileyen faktörlerden do um tipi ve cinsiyetin Bare-Bones meta-analiz ile de erlendirilmesi için Türkiye'de kuzuların do um a ırlı ı üzerine etkili olan cinsiyet ve do um tipi (tek, ikiz) faktörlerinin ara tırıldı ı çalı maları toplu olarak de erlendirmi ler ve Türkiye'de kuzularda büyüme ile ilgili olarak 1969-2001 yılları arasında yayımlanan ve meta-analize uygun çalı malardan elde edilen verileri kullanarak, erkek cinsiyetin di i cinsiyete, tek do um tipinin ikiz do um tipine nazaran do um a ırlı ını daha fazla etkiledi ini tespit etmi lerdir. Ayrıca, do um a ırlı ının ekillenmesinde do um tipinin cinsiyete nazaran daha etkin rol oynadı ını belirlemi lerdir.

Fourichon ve ark.(2000), süt ineklerinde hastalıkların döl verimine etkisini meta-analiz yöntemiyle de erlendirmi lerdir. Bourne ve ark. (2007) Vitamin E takviyesinin fötal membranlarda retensiyon sıklı na etkisini meta-analizle de erlendirirken, Silverlas ve ark. (2009) buza ılarda kriptosporodiyozise kar ı halofuginonun etkisini, Sanchez ve ark. (2004) do al infekte yeti kin süt sı ırlarında antelmentik tedavisinin süt verimine etkisini aynı yöntemle incelemi lerdir.

Meta-analizin ba arıyla kullanıldı ı ve kullanılmadı ı çalı malar kar ıla tırıldı ında, vücut a ırlı ı, süt verimi, aydınlatma süresi gibi standart

ölçülerle belirtilen veriler ile bir ilacın tedavi edip/etmedi i, retensiyo görölüp/görölmemesi, a ının koruyucu olup/olmaması gibi net verilerin bulundu u çalı maların ba arılı sonuç verdi i görölümü tür. Öte yandan kültür ve PCR gibi kendi içinde standart olmayan yöntemlerle elde edilen verilerin birbiriyle kar ıla tırılması da mümkün olamamaktadır (Arserim ve Keskin, 2012).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı yer ve zamanlarda yapılmış olan çalışmalardan elde edilen dağınık bilginin bir araya getirilmesi ve yüksek kanıt düzeyinde bilgi elde etmeye olanak veren meta-analiz teknikleri, büyük bir imkan olmakla birlikte her sorunun cevabını verebilen yöntemler değildir. Diğer araştırmacı yöntemlerinde karşılaşılabilecek çeşitli kısıtlılıklar meta-analiz çalışmaları için de büyük sorundur. Bu nedenle hem meta-analiz çalışması planlarken, hem de yapılmış bir çalışmayı değerlendirirken bu kısıtlamalar unutulmamalıdır. Yapılan bilimsel çalışmaların birbiriyle benzer olması durumunda indeksli dergilerde orijinal olmadığı gerekçesi ile yayınlanamadığı, bu nedenle de incelenen konudaki yayınlarda bir homojenlik olmadığı saptandı. Materyal ve metod yönünden birbirinden tamamen farklı olan bu çalışmalardan standart verilere ulaşılamadı ve okunan makalelerdeki bu heterojenlik nedeniyle meta-analizde kullanılacak veriler elde edilemedi.

Sonuç olarak, çalışmalardaki heterojenlikten kaynaklanan nedenlerle standart veriler elde etmeye uygun olmayan kültür ve PCR teknikleri gibi yöntemlerle elde edilen sonuçların tutarlılık yönünden karşılaştırılması amacıyla meta-analiz yönteminin kullanılamayacağı kanısına varıldı.

Bu sonuca göre, araştırmalarda meta-analiz yönteminin kullanılabilmesi için bazı öneriler yapılabilir:

Meta-analiz çalışmasında ilk amaç olan hipotezin oluşturulmasıdır. Bu amaçta meta-analiz yapmaya elverişli standart verilerin elde edilebileceği doğrudan bir hipotez oluşturulması çok önemlidir. Hipotez oluşturulurken, araştırmacılar kabul ve red kriterleri için uygun eşiği belirleyerek heterojenlikten kaynaklanabilecek sorunları giderebilirler. Sonraki amaç ise, oldukça zaman alıcı bir süreç olan literatür tarama, değerlendirme ve veri elde etme amaçlarıdır. Bu amaçta mümkün olduğunca fazla anlamlı anahtar kelime kullanmak birçok araştırmacının elde

edilmesini sağlayacaktır. Makalelerde verilen bilgilerin net yazılmaması durumunda yazara ulaşılarak veya eldeki veriler ile hesaplamalar yaparak veri elde etmek mümkün olsa da, bu her zaman mümkün olamamaktadır. Bu dönem, çok büyük miktarlarda verilerle uğraşmayı gerektiren bir süreç olduğu için genellikle bir kişinin tek başına üstesinden gelebileceğinden daha fazla iş yükü olması nedeniyle sağlıklı bir meta-analiz çalışmasının bir ekip tarafından gerçekleştirilmesinde büyük yarar vardır.

Ayrıca, yayınlanacak makalelerde meta-analizde kullanılacak verilerin elde edilmesi için makalelerin yazımında belirli standartlar konulmalıdır. Yayınlanan makalelerin bu standartlara uygun olup olmadığını inceleyen, uygun olan makalelere de sistematik derleme ve meta-analiz uygulayarak, yetkili otoritelere sahada kullanılabilir kanıta dayalı sonuçlar sunabilen, veteriner mikrobiyoloji yanında diğer veteriner bilimlerini de kapsayan kurumsal bir yapı oluşturulması faydalı olacaktır.

ÖZET

Veteriner Mikrobiyolojide Salmonellanın Tanısında PCR ve Bakteriyolojik Yöntemlerin Meta-Analize Uygunluğunun Belirlenmesi

Bu tez çalışmasında, veteriner mikrobiyolojide salmonellaların tanısında kullanılan bakteriyoloji ve PCR tekniklerine ait sonuçların, tutarlılık yönünden de değerlendirilmesi için meta-analiz metodunun kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, belirlenen “*Salmonella*, PCR” anahtar kelimeleri ile yapılan taramada 1472 kaynağa ulaşıldı. Elektronik kütüphanenin duplikasyonları elemesinden sonra 698 literatür de ayıklandı ve kalan makaleler, verilerin elde edilmesi için kabul ve red kriterleri dikkate alınarak ayrıca mikrobiyoloji alanında iki uzman tarafından da bağımsız şekilde okundu.

Makaleler, çalışmaları yapıldığı hayvan türü, kullanılan numune türü, çalışma uygulanan PCR tekniği ve makalede araştırılan *Salmonella* türü açısından değerlendirilerek veriler çıkarıldı. Bütün literatürlerin incelenmesi sonucunda sadece tavuklarda yapılan 2 çalışma piliç etinde kültür ve klasik PCR tekniği kullanılarak *Salmonella spp.* araştırıldı. İncelenen ve veri çıkarılan hiçbir makalede herhangi bir istatistiksel yöntem kullanılmadığı belirlendi. Elde edilen verilerin herhangi bir tanımlayıcı istatistiksel yöntemle de değerlendirilmesi mümkün olmadı.

Sonuç olarak, çalışma de değerlendirilen makalelerin materyal ve metod yönünden birbirinden tamamen farklı bulunması nedeniyle verilerin standart yapıda olmadığı ve okunan makalelerdeki bu heterojenlik nedeniyle meta-analiz yönteminin, PCR ve bakteriyolojik teknikler gibi yöntemlerle elde edilen sonuçların tutarlılık yönünden karşılaştırılması amacıyla kullanılamayacağı kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Kültür, Meta-Analiz, PCR, *Salmonella*.

SUMMARY

Evaluation of Usage Meta-analysis for Diagnosis of *Salmonella* spp. Using PCR and Bacteriological Methods in Veterinary Microbiology

In this thesis, the determination of usage meta-analysis was aimed in regard to consistency of results of bacteriological and PCR technics for *Salmonella* spp. diagnosis in veterinary microbiology.

In this study, a total of 1472 sources were reached through internet by using the key words “*Salmonella*, PCR”. Then, after the electronic library eliminated duplications, a total number of 698 articles were removed and the rest of the articles were reviewed. Finally, two expert reviewers in the field of microbiology independent of each other verified the remaining articles within the articles by the approval and refusal norms to obtain utilizable data.

Articles were evaluated according to the animal species, sample type, PCR technique and species of *Salmonella* and related data were generated.

After all the available literature were investigated, only two articles were found in which culture technique and PCR were used for determination of *Salmonella* spp. in chicken meat. None of the articles that was examined and used for data included any relevant statistical method. Therefore, it was not possible to evaluate the obtained data by descriptive statistical methods.

In conclusion, evaluated articles in this study was found totally different in materials and methods used in these articles. For this reason, it was thought that because of the non standart and heteregenous data in these articles, meta-analysis could not be used for comparison PCR and bacteriological methods because of lack of consistency of the obtained results.

Key Words: Culture, Meta-Analysis, PCR, *Salmonella* spp.

KAYNAKLAR

- ABRAMSON JH (1994). Making Sense of Data. 2nd ed. New York: Oxford University Pres.
- AKÇ L M, KARAA AO LU E. (2001). Tıpta Meta Analizi. Hacettepe Tıp Dergisi. **32 (2)**: 184-190.
- ALTEKRUSE SF, COHEN ML, SWERDLOW DL (1997). Emerging Foodborne Diseases. *Emerging Infectious Diseases*, **3**: 285-293.
- ARSER M NB, KESK N O (2012). Veteriner Epidemiyoloji’de Sistemik Derleme ve Meta-analizi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, **2(1)**:37-39.
- BAILEY JS (1998). Detection of Salmonella cells within 24 to 26 hours in poultry samples with the polymerase chain reaction BAX system. *Journal of Food Protection*, **61**: 792-795.
- BEGG CB (1996). The Role of Meta-Analysis in Monitoring Clinical Trials. *Statistics in Medicine*, **15**: 1299-1306.
- BEGG CB, MAZUMDAR M (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, **50**: 1088-1101.
- BERRANG ME, FRANK JF, BUHR RJ, BAILEY JS, COX NA (1999). Eggshell membrane structure and penetration by Salmonella typhimurium. *Journal of Food Protection*, **62**: 73-76.
- BLANCOU J, CHOMEL BB, BELOTTO A, MESLIN FX (2005). Emerging or re-emerging bacterial zoonoses: factors of emergence, surveillance and control. *Vet. Res.*, **36(3)**: 507-522.
- BLETTNER, M, SAUERBREI, W, SCHLEHOFER, B, SCHEUCHENPFLUG, T, FRIEDENREICH, C (1999). Traditional Reviews, Meta-Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology, *International Journal of Epidemiology*, **28**: 1- 9.
- BOISSEL JP, BLANCHARD J, PANAK E, PEYRIEUX JC, SACKS H (1989). Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. Summary of a panel discussion. *Controlled Clinical Trials*. Sep;**10(3)**:254–281.
- BOURNE N, LAVEN R, WATHES DC, MARTINEZ T, MCGOWAN M (2007). A meta-analysis of the effects of Vitamin E supplementation on the incidence of retained foetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*. 2007 Feb;**67(3)**:494-501.

- BURNS MJ, O'CONNOR AM (2008). Assessment of methodological quality and sources of variation in the magnitude of vaccine efficacy: a systematic review of studies from 1960 to 2005 reporting immunization with *Moraxella bovis* vaccines in young cattle. *Vaccine*. 2008 Jan 10; **26**(2):144-52
- CARRAMINANA JJ, HUMBERT F, ERMEL G, COLIN P (1997). Molecular epidemiological investigation of *Salmonella typhimurium* strains related to an egg-borne outbreak. *Research in Microbiology*, **148**: 633-636.
- CHALMERS TC, SMITH H JR, BLACKBURN B, SILVERMAN B, SCHROEDER B, REITMAN D, AMBROZ AA (1981). Method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials*; **2**: 31-49.
- COHEN DN, NEIBERGS LH, WALLIS ED, SIMPSON BR, McGRUNDER DE, HARGIS MB (1994). Genus -Specific detection of salmonella in equine feces by use of the Polymerase Chain Reaction. *Am. J. Vet. Res.* **55**: 1049-1053.
- ÇA ATAY P (1994). Meta Analiz ve Sa lık Bilimlerine Uygulaması. Yüksek Lisans Tezi, stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, stanbul.
- ÇARKUNGÖZ E (2010). Meta Analizinin Veteriner Hekimlikte Uygulanması. Yüksek Lisans Tezi, Uluda Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.
- CARLI KT, UNAL CB, CANER V, EYIGOR A (2001). Detection of *Salmonellae* in chicken feces by a combination of tetrathionate broth enrichment, capillary PCR, and capillary gel electrophoresis. *Journal of Clinical Microbiology*. **39**: 1871- 1876.
- DO AN , AH N F (2003). Kuzularda do um a ırlı ını etkileyen faktörlerden do um tipi ve cinsiyeti Bare-Bones meta analizi ile de erlendirilmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* **50**: 135-140.
- DUVAL S, TWEEDIE R (2000). Trim and fill: a simple "funnel plot" based method of testing and adjusting for publication bias in meta Analysis. *Biometrics*, **50**: 455-463.
- EGGER M, DAVEY SG, SCHNEIDER M, MINDER C (1997a) Bias in meta Analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, **315**: 629-634.
- EGGER M, SMITH GD, PHILLIPS AN (1997b) Meta- Analysis: Principles and Procedures. *British Medical Journal*, **315**: 1533-1537.
- EGGER M, SMITH GD, ALTMAN DG (2001). Systematic Reviews In Health Care: Meta-Analysis In Context. Second edition BMJ Publishing Group.
- ELWOOD M (2003). Clinical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials, 3rd edition, Oxford Medical Publication, NewYork, page 198-217.

- E EL D (2009). nsanlarda Salmonelloz 313-319 In:DO ANAY M, ALTINTA N. Zoonozlar Hayvanlardan nsanlara Bula an Enfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
- EYIGOR A, CARLI KT (2003). Rapid detection of Salmonella from poultry by real-time polymerase chain reaction with fluorescent hybridization probes. *Avian Diseases*, **47**: 380-386.
- FISHER M, FRIEDMAN SB, STRAUSS B (1994). The Effects of Blinding on Acceptance of Research Papers by Peer Review. *JAMA*, **272**(2): 143-146.
- FEINSTEIN AR (1996). Meta- Analysis and Meta- Analytic Monitoring of Clinical Trials. *Statistics in Medicine*, **15**: 1237-1280.
- FOURICHON C, SEEGER H, MALHER X (2000). Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*. 2000 Jun;**53**(9):1729-59.
- FRATAMICO PM (2003). Comparison of culture, PCR, TaqMan Salmonella, and Transia Card Salmonella assays for detectionof Salmonella spp. in naturally-contaminated ground chicken, ground turkey, and ground beef. *Moleculer and Celluler Probes*, **17**: 215-221.
- GAST RK (2004). Parattyphoid infections, In: “Diseases of Poultry”, 11th, IowaState University Press, Iow, USA, page 583-613.
- GOUWS PA, VISSER M, BRÖZEL VS (1998). A polymerase chain reaction procedure fort he detectionof Salmonella spp. within 24 hours. *Journal of Food Protection*, **61**: 1039-1042.
- HARTUNG J, KNAPP G, SINHA BK (2008). Statistical Meta Analysis with Applications. John Wiley& Sons, Inc. Publication, New Jersey, page 63-68.
- HASSELBLAD V (1994). Meta-Analysis in Environmental Statistics, G.P.Patil and C.R. Rao Editors, Handbook of Statistics, 12: 691-716, North-Holland, Amsterdam, London, Newyork, Tokyo.
- HEDGES L, OLKIN I (1985). Statistical methods for meta-analysis, Academic Press, New York, page 224-236.
- HORROX N (1995). Salmonella: All you want to know, but were afraid to ask. *Int. Hatch. Prac.*, 10: 1-16.
- HUNTER J, SCHMIDT FL, JACKSON GB (1982). Meta-Analysis: Cumulating research findings across studies, Sage Publication, California, page 56-62.

- HUNTER JE ve SCHMIDT FL (1990). *Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings*, The Publisher of Professional Social Science, Newbury Park, London, New Delhi.
- ZGÜR M (2006). Enterobakteri enfeksiyonları (Enterobacteriaceae) 109-127 In: AYDIN N, PARACIKO LU J. *Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar)*. İke-Emek Yayınları, Ankara.
- ZGÜR M (2009). Hayvanlarda Salmonelloz 321-329 In: DO ANAY M, ALTINTA N. *Zoonozlar Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
- JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJ, GAVAGHAN DJ, MCQUAY HJ (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, **17**: 1-12
- JENSEN CS, ERSBØLL AK, NIELSEN JP (2002). A meta-analysis comparing the effect of vaccines against *Mycoplasma hyopneumoniae* on daily weight gain in pigs. *Prev Vet Med*. 2002 Jul 25; **54**(3):265-78.
- KOTULA KL, DAVIS ME (1999). Broiler skin sampling for optimum recovery of *Salmonella* spp. *Journal of Food Protection*, **62**: 284-286.
- L'ABBE KA, DETSKY AS, O'ROURKE K (1987). Meta Analysis in Clinical Research. *Annals of Internal Medicine*, **107**: 224-233.
- LAU J, IOANNIDIS J, SCHMID C (1997). Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. *Annals of Internal Medicine*, **127**: 820-826.
- LEANDRO G (2005). *Meta-analysis in medical research : the handbook for the understanding and practice of meta-analysis* Blackwell Publishing, Inc., 350 Main Street, Malden, Massachusetts 02148-5020, USA.
- LICHTENSTEIN MJ, MULROW CD, ELWOOD P (1987). Guidelines for reading case-control studies, *Journal Of Chronic Diseases*, **40**(9):893-903 · FEBRUARY 1987
- LINCHEVSKI I, KLEMENT E, NIR-PAZ R (2009). *Mycoplasma pneumoniae* vaccine protective efficacy and adverse reactions--Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2009 Apr 21; **27**(18):2437-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.135.
- LIPSEY MW, WILSON DB (2001). *Practical Meta- Analysis*, Thousand Oaks Sage Publication, California, *Applied Social Research Series*, **vol: 49**, page 91- 97.
- MACASKILL P, WALTER SD, IRWIG L (2001). A Comparison of Methods to Detect Publication Bias in Meta Analysis. *Statistics in Medicine*, **20**: 641-654.

- MCELVENNY D, ARMSTRONG BG, JÄRUP L, HIGGINS JPT (2004). Meta Analysis in Occupational Epidemiology: A Review of Practice. *Occupational Medicine*, **54**: 336-344.
- MOSTELLER F ve COLDITZ GA (1996). Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis), *Annu-Rev-Public-Health*, **17**:1-23.
- NGUYEN V A, KHAN I M, LU Z (1994). Amplification of Salmonella chromosomal DNA using the Polymerase Chain Reaction. *Avian Dis.* **38**: 119-126.
- NORMAND SLT (1999). Tutorial in Biostatistics Meta- Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. *Statistics in Medicine*, **18**: 321-359.
- OLIVEIRA SD, SANTOS LR, SCHUCH DMT, SILVA AB, SALLE CTP, CANAL CW (2002). Detection and identification of salmonellas from poultry-related samples by PCR. *Veterinary Microbiology*, **87**: 25-35.
- OLKIN I (1999). Diagnostic Statistical Procedures In Medical Meta Analyses. *Statistics in Medicine*, **18**: 2331-2341.
- OLKIN I (1996). Meta- Analysis: Current Issues In Research Synthesis. *Statistics in Medicine*, **15**: 1253-1257.
- PETITTI DB (2001). Approaches to heterogeneity in meta analysis. *Statistics in Medicine*, **20**: 3635-3633.
- PETROV P, PARMAKOVA K, SIITONEN A, ASSEVA A, KAUKO T, KOJOUHAROVA M, KANTARDJIEV T (2009). Salmonellosis cases caused by a rare Salmonella Enteritidis PT6c associated with travel to Bulgaria, June-July 2008. *Eurosurveillance*. **Vol.14**. Issue 8. (www.eurosurveillance.org)
- RIDGE SE, HARKIN JT, BADMAN RT, MELLOR AM, LARSEN JWA (1995). Johne's disease in alpacas (*Lama pacos*) in Australia. *Aust. Vet. J.* **72**: 150-153.
- ROBINSON DH, LEVIN JR (1997). Reflections on Statistical and Substantive Significance with a Slice of Replication. *Educational Researcher*, **26**: 21-26.
- RODRIGUEZ JM (1997). Detection of pathogens by using the Polymerase Chain Reaction(PCR). *Vet. Journal*, **153**, 287-305.
- SANCHEZ J, DOHOO I, CARRIER J, DESCÔTEAUX L. A (2004). A meta-analysis of the milk-production response after anthelmintic treatment in naturally infected adult dairy cows. *Prev Vet Med.* 2004 May 14;**63(3-4)**:237-56.

- SANCHEZ J, DOHOO IR, CHRISTENSEN J, RAJIC A (2007) Factors influencing the prevalence of Salmonella spp. in swine farms: a meta-analysis approach. *Prev Vet Med.* 2007 Sep 14;**81(1-3)**:148-77.
- SHELBY LB, VASKE JJ (2008). Understanding Meta-Analysis: A Review of the Methodological Literature. *Leisure Sciences*, **30(2)**: 96-110.
- SHEPPARD BH, HARTWICK J, WARSHAW PR (1998). The Theory of Reasoned Action: A Meta Analysis of Past Research with Recommendations for Modifications and Future Research. *Journal of Consumer Research*, **15**: 639-643.
- SILVERLÅS C, BJÖRKMAN C, EGENVALL A (2009). Systematic review and meta-analyses of the effects of halofuginone against calf cryptosporidiosis. *Prev Vet Med.* 2009 Oct 1;**91(2-4)**:73-84. doi: 10.1016/j.prevetmed.2009.05.003.
- SONG F, KHAN KS, DINNES J, SUTTON AJ (2002). Assymmetric funnel plots and publication bias in meta analyses of diagnostic accuracy. *International Journal of Epidemiology*, **31**: 88-95.
- SOUMET C, ERMEL G, SALVAT G, COLIN P (1997). Detection of Salmonella spp. in food products by polymerase chain reaction and hybridization assay in microplate format. *Letters in Applied Microbiology*.**24**: 113-116.
- STROUP DF, BERLIN JA, MORTON SC (2000). Meta Analysis of Observational Studies in Epidemiology. *JAMA*, **283(15)**: 2008-2012.
- SUTTON AJ, ABRAMS KR, JONES DR, SHELDON TA, SONG F (2000). Methods for Meta Analysis in Medical Research. John Wiley and Sons LTD, New York, page 37-54.
- SUTTON AJ, HIGGINS JPT (2008). Recent Developments in Meta Analysis. *Statistics in Medicine*, **27**: 625-650.
- TAUXE RV (1997). Emerging foodborne diseases: an evolving public health challenge. *Emerging Infectious Diseases*, **3**: 425-427.
- TOTTON SC, FARRAR AM, WILKINS W, BUCHER O, WADDELL LA, WILHELM BJ, MCEWEN SA, RAJI A (2012). The effectiveness of selected feed and water additives for reducing Salmonella spp. of public health importance in broiler chickens: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression approach. *Prev Vet Med.* 2012 Oct 1;**106(3-4)**:197-213. doi: 10.1016/j.prevetmed.2012.07.007.
- UMAN LS, DE TROY P, DEBEVERE J (2011). Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, **20(1)**: 57-59.
- UYTTENDAELE M, DE TROY P, DEBEVERE J (1999). Incidence of Salmonella, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, and Listeria monocytogenes in

Poultry carcasses and different types of poultry products for sale on the Belgian retail market. *Journal of Food Protection*, **62**: 735-740.

WAY SJ, JOSEPHON LK, PILLAR DS, ABBASZADEGAN M, GERBA PC, PEPPER LI (1993). Specific detection of *Salmonella* spp. By multiplex Polymerase Chain Reaction. *Appl. Environ. Microbiol.* **59**: 1473-1479.

WILKINS W; RAJI A; PARKER S; WADDELL L; SANCHEZ J; SARGEANT J; WALDNER C (2010) Examining heterogeneity in the diagnostic accuracy of culture and PCR for *Salmonella* spp. in swine: a systematic review/meta-regression approach. *Zoonoses And Public Health* [Zoonoses Public Health], ISSN: 1863-2378, 2010 Nov; **Vol. 57** Suppl 1, pp. 121-34; Publisher: Blackwell Verlag; PMID: 21083826;

WOLF FM (1986). *Meta-Analysis : Quantitative Methods for Research Synthesis*, Vol 3: 7-59, Sage Publication, Beverly Hills, New Delhi, London.

WOODWARD MJ, KIRWAN SES (1996). Detection of *Salmonella enteritidis* in eggs by the Polymerase Chain Reaction. *Vet. Rec.*, **138**, 411-413.

YACH D (1990). Meta Analysis in Epidemiology. *South African Medical Journal*, 78: 94-97.

ZLOWODZKI M, POOLMAN RW, KERKHOFFS GM, TORNETTA P, BHANDARI M (2007). How to interpret a meta- analysis and judge its value as a guide for clinical practice. *Acta Orthopaedica*, **78(5)**: 598-609.

ÖZGEÇM

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Muhammet U ur
 Soyadı : NURALO LU
 Do um yeri ve tarihi : Pazar/R ZE - 08.01.1976
 Uyru u : T.C.
 Medeni durumu : Bekar
 Askerlik durumu : Yapıldı
 İletim adresi ve telefonu : Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Rehberlik ve
 Tefti Ba kanlı ı Fatih Cad. No:6 Keçiören/ANKARA
 +90 (533) 412 91 60

II- E itimi

2007-2012 Anadolu Üniversitesi İktisat Fakültesi Kamu Yönetimi Bölümü
 1993-1998 Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
 1990-1993 Çayeli Lisesi
 1987-1990 Çayeli Ortaokulu
 1982-1987 Çayeli Dokuz Mart İkokulu
 Yabancı dili : İngilizce

III- Ünvanları

1998 Veteriner Hekim
 1998-2002 Tarım ve Köyi leri Bakanlığı ı Müfetti Yardımcısı
 2002 - Devam Ediyor Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ı Müfetti i

IV- Mesleki Deneyimi

1998 – Devam Ediyor Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ı

V- Üye Oldu u Bilimsel Kurulu lar

Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Derne i

VI- Bilimsel İgi Alanları

-

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldı ı burslar

-

Ödüller

Tarımsal Destekleme Politikaları kapsamında “Çiftçi Kayıt Sistemi Olu turulması ve Do rudan Gelir Deste i Projesi” çalı maları nedeniyle Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlık Makamınca verilen Te ekkür Belgesi, Ekim 2002.

Ankara Üniversitesi Avrupa Toplulukları Ara tırma ve Uygulama Merkezi (ATAUM) tarafından 46.Dönem Avrupa Birli i Temel E itim’inde "Brusellozis ile Mücadele Çalı malarının Avrupa Birli i (AB) Uyum Sürecinde Türkiye’deki Durumu" konulu çalı ma ile üçüncülük ödülü, 07.03.2011.

Projeleri

-

Verdi i konferans ya da seminerler

“Yeni ve Yeniden Ortaya Çıkan Zoonozlar” konulu seminer, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara, 28.04.2009.

“Türkiye’de Brucellosis Mücadele Çalı malarının Genel De erlendirilmesi” konulu seminer, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara, 21.05.2009.

Katıldı ı paneller (panelist olarak)

-

VIII- Diğer Bilgiler

E itim programı haricinde aldığı kurslar ve

Katıldığı eğitim seminerleri

Tarım ve Köylere Bakanlığı Teftiş Kurulu Başkanlığı tarafından düzenlenen Yürürlükteki Mevzuatlar hakkında Eğitim Programı, Kemer/ANTALYA, 19-23.10.2009.

46.Dönem Avrupa Birliği Temel Eğitim Kursu Sertifikası, Ankara Üniversitesi Avrupa Toplulukları Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATAUM), 10.03.2010-02.06.2010.

IX. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, Lefkoşa/Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, 05-07.10.2010.

Tarım ve Köylere Bakanlığı Teftiş Kurulu Başkanlığı tarafından düzenlenen Yürürlükteki Mevzuatlar hakkında Eğitim Programı, Side/Manavgat/ANTALYA, 31.10-06.11.2010.

18.Dönem Avrupa Birliği Uzmanlık Kursu Sertifikası, Ankara Üniversitesi Avrupa Toplulukları Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATAUM), 04.10.2010-25.01.2011.

X. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Kongresi, Kuşadası/AYDIN, 24-27.09.2012.

Koç Üniversitesi Yönetici Geliştirme Programları kapsamında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (GTHB) Rehberlik ve Teftiş Başkanlığı adına düzenlenen "Değerli Yöneticiler Akademisi" konulu eğitim programı, Belek/ANTALYA, 18-24.11.2012.

GTHB Rehberlik ve Tefti Bakanlı ınca düzenlenen “Geli im Akademisi” konulu e itim programı, Belek/ANTALYA, 24-30.03.2013.

“Avrupa Birli i Konseyi Toplantısı Simulasyonu”na katılım, Ankara Üniversitesi Avrupa Toplulukları Ara tırma ve Uygulama Merkezi (ATAUM), ANKARA, 05.04.2013.

1.Dönem Uluslararası li kiler Uzmanlık Kursu Sertifikası, Ankara Üniversitesi Avrupa Toplulukları Ara tırma ve Uygulama Merkezi (ATAUM), ANKARA, 05.03.2013-22.05.2013.

AB Kırsal Kalkınma Fonlarını Denetim ve Soru turma Kapasitelerinin OLAF (AB Yolsuzlukla Mücadele Ofisi) Yasal Düzenlemelerine Göre Artırılması amacıyla TAIEX çerçevesinde European Commission’un düzenledi i Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlı ı Rehberlik ve Tefti Bakanlı ının Usulsüzlük ve Yolsuzlukları Tespit Etmesine li kin Çalı tay, ANKARA, 22-23.10.2013.

GTHB Rehberlik ve Tefti Bakanlı ınca düzenlenen “Aksiyon Akademisi” konulu e itim programı, Belek/ANTALYA, 24-30.11.2013.

GTHB Rehberlik ve Tefti Bakanlı ınca düzenlenen “ leti im ve Sinerji Akademisi E itimi” konulu e itim programı, Lara/ANTALYA. 20-26.04.2014.

XI. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Kongresi, Kemer/ANTALYA, 21-24.10.2014.

GTHB Rehberlik ve Tefti Bakanlı ınca düzenlenen “Rehberlik Akademisi” konulu e itim programı, Belek/ANTALYA, 07-13.12.2014.

GTHB Rehberlik ve Tefti Bakanlı ı ve E itim, Yayım ve Yayınlar Dairesi Bakanlı ı i birli i ile “ leti imde Konu ma ve Dinleme, Sosyal leti im ve Kamu Lisanı” temalı e itim, E itim, Yayım ve Yayınlar Dairesi Bakanlı ı, Yenimahalle/ANKARA, 12.05.2015.

GTHB Rehberlik ve Tefti Bakanlı ınca düzenlenen “Mali Yöneti im Akademisi” konulu e itim programı, Beldibi/Kemer/ANTALYA. 30.11-06.12.2015.

GTHB E itim, Yayım ve Yayınlar Dairesi Bakanlı ınca düzenlenen “Sa lı ı ve Güvenli i (Çalı anların Sa lı ı ve Güvenli i Temel E itimi)” E itimi, GTHB Mehmet Akif Konferans Salonu/ANKARA, 16.12.2015.

Organizasyonunda katkıda bulundu u bilimsel toplantılar

-

Di er üyelikleri

-