T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI

# BRUCELLA TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ ÜZERİNE BİR META-ANALİZ ÇALIŞMASI ve YAYIN TARAFLILIĞININ İNCELENMESİ

**Çağla SARITÜRK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU**

**ADANA 2011**

# KABUL VE ONAY

# TEŞEKKÜR

İlk olarak bu çalışma ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana hep destek olan ve yardımlarını hiç esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu desteği ve bana güveni için çok teşekkür ederim. Tez dönemimde bilgilerini benimle paylaşan ve tezime destek veren Yard. Doç. Behice Kurtaran'a desteği ve yardımları için sonsuz teşekkür ederim. Bu bölüme başlamamı sağladığı için Prof. Dr. Refik Burgut hocama teşekkürü bir borç bilirim. Bölümlerindeki kütüphaneyi kullanmama yardımcı olduğu ve bana desteklerinden ötürü Prof. Dr. Yeşim Akkova'ya teşekkür ederim. Ailem ve arkadaşlarıma da hep yanımda oldukları için teşekkür ediyorum.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY……...I
TEŞEKKÜR……...……..II
İÇİNDEKİLER……..…….III
ÇİZELGELER DİZİNİ……..…..V
ŞEKİLLER DİZİNİ……..…VIII
ÖZET…….…….IX
ABSTRACT…….X
1. GİRİŞ……1
2. GENEL BİLGİLER ……..…5
2.1. Literatür Taramaları ve Meta-Analizler …….....5
2.2. Meta-Analizin Ortaya Çıkış Nedenleri …….....6
2.3. Meta-Analizin Tarihçesi……..…...7
2.4. Bir Meta-Analiz Çalışmasında İşlem Basamakları…….....8
2.4.1. Araştırma Sorusunun Açık ve Kesin Bir Şekilde Belirlenmesi ve Tanımlanması ..... .8
2.4.2.Literatür Tarama ve Hipotezlerin Kurulmas ..... .8
2.4.3. Çalışmayı Kodlama ve Sınıflandırılması ..... .8
2.4.3.1 Kodlanacaklar ..... .9
2.4.3.2 Meta-Analizine Temel Oluşturacak Bireysel Çalışmaların Seçimi ve Seçimde Kullanılacak Ölçütlerin Belirlenmesi…….....10
2.5. İstatistiksel Analiz Yöntemlerinin Belirlenmesi…….…10
2.5.1. Çalışmanın Sonuçların Sunulması ve Tartışılması ……..……11
2.5.2. Meta-Analizin Avantajları ve Sınırlılıkları ……..11
2.5.3. Meta-Analiz Yöntemi ile ilgili Eleştiriler ..... 12
2.6. Verilerin Analizi……...14
2.7. Olasılıkların Birleştirilmesi……..14
2.7.1. Fisher Testi ..... 14
2.7.2. Winer Testi ..... 14
2.7.3. Stouffer Testi ..... 15
2.7.4. Deneysel Çalışmalarda Etki Büyüklüğü ..... 15
2.7.5. Etki Büyüklüğünün d'nin Standart Hatası ..... 17
2.7.6. Korelasyon Çalışmalarda Etki Büyüklüğünün Birleştirilmesi ..... 19
2.7.7. d ve r Etki Büyüklüğü Dönüşümleri ..... 20
2.7.8. Log Hazard Oranlarını Tahmin Etme ve Birleştirme ..... 21
2.8. Varyans Analizi Modelleri ……...22
2.8.1. Sabit Etki Modeli ..... 22
2.8.2. Rasgele Etki Modeli ..... 23

2.8.3. Karma Modeli ..... 24
2.8.4. Doğrusal Regresyon Modeli ..... 25
2.8.5. Meta Analizinde Regresyon Modelleri ..... 26
2.8.6. Meta Regresyon Modeli (Sabit Etki Regresyonu) ..... 26
2.8.7. Karma Etki Modeli (Rasgele Etki Regresyonu) ..... 27
2.8.8. Değişen Varyans ..... 28
2.8.9. Değişen Varyansın Düzeltilmesi ..... 28
2.9. Brucella Hastalığı ..... 30
2.10. Etki Ölçütünün Seçimi ..... 33
2.10.1 Karşılaştırmalı Olmayan İkili Sonuçlar ..... 34
2.10.1.2. Odds ..... 34
2.10.1.3. İnsidans Hızı ..... 35
2.10.2. Karşılaştırmalı İkili Sonuçlar ..... 36
2.10.2.1. Odds Oranı (Oranların Oranı) ..... 36
2.10.2.2. Relatif Risk (Risk Oranı/Risk Hızı) ..... 37
2.10.2.3. Risk Farkı ..... 38
2.10.2.4. Tedavi Etkinliği İçin Gereken Sayı (Number Need Treatment-NNT) ..... 38
2.10.3. Sürekli Veriler ..... 39
2.10.3.1. Orijinal Metrikleri Üzerinde Tanımlanmış Sonuçlar (Ortalama Fark) ..... 39
2.10.3.2. Standartlaştırılmış Ortalama Farklar Kullanımıyla Tanımlanmış Sonuçlar ..... 40
2.11. İstatistiksel Model Seçimi ..... 41
2.11.1. Sabit Etki Modeli ..... 41
2.11.2. Rasgele Etki Modeli ..... 41
2.12. Meta Analizinde Heterojenlik ..... 42
2.12.1. Heterojenliğin Bulunması İçin Hipotez Testleri ..... 43
2.12.1.1 Standart $\chi 2$ Testi ..... 43
2.12.1.2 Alternatif Testler ..... 43
2.12.1.3. Grafiksel Testler ..... 46
2.13. Heterojenlik Kaynaklarını Araştırma ..... 48
2.14. Meta Analitik Yöntemler ..... 50
2.14.1 Mantel-Haenszel Yöntemi ..... 50
2.14.2. Peto Yöntemi ..... 51
2.14.3. Ters Varyans- Ağırlıklı Yöntem ..... 52
2.14.4. DerSimonian – Laird Yöntemi ..... 53
2.15. Yayın Yanlığı (Publication Bias) ..... 56
3. MATERYAL ve METOD ..... 63
4. BULGULAR ..... 66
5. TARTIŞMA ..... 98
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 102
KAYNAKLAR ..... 104
ÖZGEÇMİŞİM ..... 111

# ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Farklı türdeki test istatistiklerini *r* ye dönüştürme tablosu ..... 20
Çizelge 2.2. Farklı türdeki test istatistiklerini *d'*ye dönüştürme tablosu..... 21
Çizelge 2.3. (2x2) Çizelge düzenindeki veri özeti..... 37
Çizelge 2.4. Etki ölçeğine ve model varsayımına göre meta analizi ..... 50
Çizelge 3.1. Arama kriterinde kullanılan anahtar kelimeler..... 64
Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen araştırmaların ilaç kombinasyonları ve karakteristik özellikleri ..... 66
Çizelge 4.2. Tetrasiklin-Rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin çalışmalarının genel başarısızlık oranları ..... 69
Çizelge 4.3. Tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stropmisin için homojenlik ..... 69
Çizelge 4.4. TR ya da TS için DerSimonian-Laird rasgele etki modeline göre tedavideki 16 çalışmanın toplam başarısızlık OR tahmin değerleri..... 70
Çizelge 4.5. TR ya da TS için dersimonian-laird rasgele etki modeline göre tedavideki 13 çalışmanın toplam başarısızlık OR tahmin değerleri..... 71
Çizelge 4.6. TR ya da TS için Mantel-Haenszel sabit etki modeli tedavideki 16 çalışmanın toplam başarısızlık göre OR tahmin değerleri..... 72
Çizelge 4.7. TR ya da TS için Mantel-Haenszel sabit etki modeli tedavideki 13 çalışmanın toplam başarısızlık göre OR tahmin değerleri..... 73
Çizelge 4.8. Peto yöntemine göre tedavideki toplam başarısızlık OR tahmin değerleri ..... 74
Çizelge 4.9. Peto yöntemine göre TR-TS tedavisindeki genel başarısızlık OR tahmin değerleri..... 75
Çizelge 4.10. Güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısı ..... 76
Çizelge 4.11. Tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin çalışmalarında genel başarısızlık-nüks oranları..... 78
Çizelge 4.12. Nüks sonuçlarına göre homejenlik testi..... 78

Çizelge 4.13. Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 15 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri ..... 80
Çizelge 4.14. Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 12 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri ..... 81
Çizelge 4.15. Mantel-Haenszel sabit etki modeli göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 15 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri ..... 82
Çizelge 4.16. Mantel-Haenszel sabit etki modeli göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 12 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri ..... 83
Çizelge 4.17. Peto yöntemine göre 15 çalışmanın nükslerin tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin OR tahmin değerleri ..... 84
Çizelge 4.18. Peto yöntemine göre 15 çalışmanın nükslerin tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin OR tahmin değerleri ..... 85
Çizelge 4.19. Tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin çalışmalarının nüks için güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısı ..... 86
Çizelge 4.20. Kinolon ve kinolon içermeyen çalışmalarda genel başarısızlık oranları . 88
Çizelge 4.21. Kinolone için homojenlik testi ..... 88
Çizelge 4.22. Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 7 çalışmanın OR tahmin değerleri..... 90
Çizelge 4.23. Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 6 çalışmanın OR tahmin değerleri..... 91
Çizelge 4.24. Mantel-Haenszel sabit etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 6 çalışmanın OR tahmin değerleri..... 92
Çizelge 4.25. Mantel-Haenszel sabit etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 7 çalışmanın OR tahmin değerleri..... 93
Çizelge 4.26. Peto yöntemine göre kinolone ve kinolone olmayan 7 çalışmanın OR tahmin değerleri..... 94
Çizelge 4.27. Peto yöntemine göre kinolone ve kinolone olmayan 6 çalışmanın OR tahmin değerleri..... 95

Çizelge 4.28. Kinolone ve kinolone olmayan çalışmaların için güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısı..... 96

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Simetrik Funnel Grafiğine Örnek……....58

Şekil 2.3. Simetrik Olmayan Funnel Grafiğine Örnek……....59

Şekil 2.3. Simetrik Olmayan Funnel Grafiğine Örnek……....60

Şekil 2.4. Hollow Grafiğine Örnek……..61

Şekil 3.1. Meta analize dâhil edilen çalışmaların akış diyagramı..... 63

Şekil 4.1. Meta analize dahil edilen çalışmalarda tedavideki toplam başarısızlık durumuna göre yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri ..... 76

Şekil 4.2. Meta analizine dahil edilen çalışmalarda toplamda tedavi başarısızlıklarına göre yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri ..... 77

Şekil 4.3. Meta analizine dahil edilen çalışmaların nüks sonuçlarına yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri ..... 86

Şekil 4.4. Meta analizine dahil edilen çalışmaların nüks sonuçlarına göre yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri ..... 87

Şekil 4.5. Meta analize dahil edilen kinolon çalışmalarında yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri..... 96

Şekil 4.6. Meta analize dâhil edilen kinolon çalışmalarında yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri..... 97

# ÖZET


## BRUCELLA TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ ÜZERİNE BİR META-ANALİZ ÇALIŞMASI ve YAYIN TARAFLILIĞININ İNCELENMESİ

**Meta-analiz, belirli bir konuda yapılmış birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir. Farklı yaklaşımlara göre yapılan meta analizler farklı sonuçlar vermektedir. Bu gibi problemlerin ortadan kalkması için uygun araştırma seçim yöntemleri dikkate alınmalı ve uygun parametre tahmin yöntemlerinin seçilmesi gerekmektedir. Ayrıca meta analizde kaç araştırmanın bulunması gerektiğini tahmin etmek meta analiz sonuçlarının güvenilirliğini göstermek açısından önemlidir. RKÇ'lar genellikle gelişmiş ülkelerde tasarlanan çalışma türleridir ve bu ülkelerde sık görülen hastalıklar üzerinden meta analiz çalışmalar üretilmektedir. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde sık görülen hastalıklar ile ilgili meta analiz çalışmaları oldukça azdır. Örneğin 3. dünya ülkelerinde, Türkiye ve Akdeniz ülkelerinde sık görülen brucella-bruselloz hastalığı bunlardan birisidir.**

**Bu çalışmanın amacı, iyi bir meta -analiz çalışmasının altında yatan temel prensipleri anlamak, hem bir meta -analizi çalışması yürütürken hem de yayınlanmış meta-analiz raporlarını sonuçlarını değerlendirirken nelere dikkat edilmesi ve hangi parametrelerin kullanılması konusunda tartışmak, meta analizinde önerilen modellerin (sabit etkili veya rastgele etkili) üstünlük ve eksiklikleri ortaya koymak, kayıp verilerin meta-analizin sonuçlarını bozucu etkisinine bakarak yayın yanlılığı özelliğini değerlendirilme uygulamaları yapmak ve ülkemizde az yapılan meta analiz çalışmalarına gelişmiş ülkelerde sık görülmeyen bir hastalık üzerinden katkı sunmaktır.**

**Bu araştırmada 1980-2010 yılları arasında dünya genelinde değişik araştırıcılar tarafından değişik zaman dilimlerinde yapılmış brucella tedavisinde etkin olan antibiyotik kombinasyonlarının kullanıldığı bir meta analiz yapılmıştır. Bu konuyla ilgili 104 randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmıştır. Bunların 32 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.**

**Bu çalışmada, Mantel-Haenszel Sabit etki modeli (MH), DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli (DL) ve Peto yöntemi meta analizi modelleri kullanılarak homojenlik test edilmiştir ve buna bağlı olarak brucelle tedavisinde kullanılan antibiyotik yöntemlerinin etki büyüklüğü tahmin değerleri elde edilmiştir.**

**Tetrasiklin-stereptomisin (TS) ve Tetrasiklin-rifampisin (TR) tedavi uygulaması nüks oranına göre arşılaşılaştırılmıştır. Karşılaştırma 943 hasta ve 12 denemeyle yapılmıştır. T-R tedavisinde nüks anlamlı olarak yüksektir. MH yönteminde hesaplanan OR:2,67 (%95 GA:1,63-4,37), DL modelinde OR:2.53 (%95 GA:1,54-4,20) ve Peto yönteminde OR:2,71 (%95 GA:1,70-4,32)'dir. Her 3 modelde de genel başarısızlık için yapılan karşılaştırmada heterojenlik saptanmamıştır (sırası ile; p=0,914 - $I^2$=% 0, p=0,916 - $I^2$=%0 ve p=0,791- $I^2$=% 0).**

**Yapılan yorumların daha güvenilir olmasını sağlamak amacıyla kullanılan tüm yöntemlerde T-S ve T-R tedavi yöntemlerinin genel başarısızlık karşılaştırılmasında analize alınacak çalışma sayısının 30'un üstüne çıkarılması önerilmektedir.**

**Sadece tek bir yönteme bağlı kalınarak hesaplamalar yapmak parametrelerin açıklanması hakkında her zaman doğru bir fikir vermeyebilir. Meta analizi çalışmaları yapılırken tüm yöntemlere göre parametre tahminlerinin yapılması ve bu tahminlerin birlikte göz önüne alınarak değerlendirilmeler yapılması gerekmektedir.**



**Anahtar Kelime: Brucella Tedavisi- Meta Analiz – Yayın Yanlılığı**

# ABSTRACT


## META-ANALYSIS OF A STUDY ON THE EFFICACY OF BRUCELLA TREATMENTS AND PUBLICATION BIAS

**Meta-Analysis a method of combining the results of multiple studies which are made independently of each other on a specific isue and making statistical analysis of obtained research findings. The meta-analysis gives different results according to different approoches for disappearance of such problems appropriate research methods should be considered and appropriate parameters estimation method should be selected. Also to estimate how many research should be in the meta-analysis results. RCT's are studies which are designed in developed countries and meta-analysis studies are produced through the diseases which are frequent in these countries. For this reason the meta-analysis studies about the frequent diseases in devoloping countries, Turkey and mediterrinean countries is one of this.**

**The purpose of this study, understanding the basic principles underlying the meta-analysis studies, discussing which parameters to use and consider what while executing a meta-analysis study and evaluating the published meta-analysis reports, revealing the advantages and deficiencies of the proposed models (Fixed Effect or Raondom Effect) in meta-analysis, making the publication bias assesment practices by looking the distorting effect of missing data in meta-analysis and contributing meta-analysis studies which are done lw in our country.**

**In this research, a meta-analysis is done by different researchers about effective antibiotic combinations in brucella treatment in different times between 1980- 2010 across the globe. In determination of Brucella treatment in adults, randomized controlled studies are considered; 104 randomized controlled studies are found about this subject and 32 out of 104 are included to the research.**

**In this research, Mantel-Haenszel fixed effect model, Dersimonian and Laird random effect model and Peto method, meta analysis' models were used for testing homogeneity and influence quantity of antibiotic methods used in brucella treatment is acquired by imputed value meta analysis methods.**

**Tetrasiklin–Stereptomisin and Tetrasiklin-Rifampisin treatments were also compared in relapses. Comparison was made with 943 patients and 12 trials. In Tetrasiklin- Rifampisin treatment relapse is significantly high. Mantel-Haenszel fixed effect model's Odds Ratio is 2,67 (%95 GA:1,63-4,37) and in general comparison significant heterogeneity couldn't be found in comparison made for general failure (p=0,914, $I^2$=% 0). DerSimonian-Laird random effect model's Odds Ratio is 2,53 (%95 GA:1,54-4,20) and in general comparison significant heterogeneity couldn't be found (p=0,916, $I^2$=% 0). Peto method's Odds Ratio is 2,71 (%95 GA:1,70-4,32) and significant heterogeneity couldn't be found also for general failure (p=0,791, $I^2$= % 0).**

**According to the results, all methods that used to ensure more reliable interpreation (Mantel-Haenszel fixed effect model and Peto method) sign that number of studies should be more then thirty in the comparison of general failure of the Tetrasiklin-Stereptomisin and Tetrasiklin-Rifampisin treatment methods.**

**Analyses which is performed with only one method might not have always an accurate opinion about the prediction of the parameters. When the meta analysis' studies are done, prediction of parameters sould be obtained with all methods and the final decision must be given by considering all these results.**



**Key Words: Treatment of Brucella - Meta Analysis - Publication Bias**

# 1. GİRİŞ

1950'li yıllardan itibaren, önceleri farklı yöntemlerle yapılan araştırmaların birleştirilmesi, benzer yöntemlerle yapılmış araştırmaların bir araya getirilmesi ile giderek sağlamlaşan bir teorik temel üzerinde hızlı bir gelişme gösteren meta analiz, son on yılda "kanıta dayalı tıp uygulamalarında" en güvenilir kanıt haline gelmiştir. Araştırmalar arasında meta analiz-sistematik derlemeler, kanıt piramidinin en tepesinde yer almaktadır. İstatistik yöntemlerinin olgunlaşması, ilgili klinik araştırmaların büyük bölümünün analize dahil edilebilmesi ve internet olanaklarının artması da meta analizin güvenilirliğini büyük ölçüde arttırmıştır. Bu nedenle hızla sayısı artan bilimsel çalışmaların bilgi yığınını yorumlamak ve yeni, kapsayıcı yorumlara ulaşabilmek amacıyla ülkemizde de meta-analiz uygulamalarını arttırmak kanıta dayalı tıp uygulamaları açısından son derece önemlidir

Literatür tarama yöntemlerinden biri olan meta analiz yöntemi bireysel çalışmaların sonuçlarının yeniden istatistiksel işlemlerden geçirilmesi süreci olarak açıklanmaktadır. Bu yöntem daha sonraları bilimsel çalışmalarda özellikle de tıp ve eğitim bilimleri alanında oldukça sık kullanılmıştır.

Meta Analiz konusunda çeşitli tanımlar mevcuttur:

- Meta-Analiz, bilimsel araştırmada bir literatür tarama yöntemidir. Diğer literatür tarama yöntemlerinden farkı, araştırma bulgularının bir araya getirilip bütünleştirilmesinde ve analizinde istatistiksel yöntemleri temel almasıdır.[1]

- Meta-analiz, bireysel çalışmalardan elde edilen deneysel bulguların birleştirilmesi, sentezlenmesi ve yorumlanması amacıyla kullanılan istatistiksel prosedürler uygulamasıdır[2].

- Meta-analiz, kısaca diğer analizlerin analizidir. Diğer çalışmaların sonuçlarını tutarlı ve uyumlu bir şekilde bir araya getirir[3].

- Meta-analiz bir alanda benzer çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesi için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir[4].

- Meta-Analiz, birçok araştırma sonucunun ortak bir ölçü birimine çevrilerek karşılaştırılmasını ve istatistiksel işlemlerle etki büyüklüklerinin hesaplanmasını sağlar[5].

- Meta-Analiz, diğer analizlerin analizidir. Bireysel çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda analiz sonuçlarını bütünleştirmek amacıyla kullanılan istatistiksel analizlerdir[6] .

Meta-analiz ile karıştırılmaması gereken bir diğer kavram da "ikincil analiz"dir. Glass[6] analiz, ikincil analiz ve meta-analiz kavramlarını söyle tanımlamaktadır: "Analiz, bir araştırma çalışmasının verilerinin ilk olarak çözümlenmesi yani ilk istatistiksel süreçlerin uygulanmasıdır. İkincil analiz, aynı araştırma sorusuna yanıt aramak amacıyla araştırma verilerinin daha üst düzey istatistik süreçlerle yeniden çözümlenmesi ya da eski verilerle yeni sorulara yanıt arama işlemidir. Meta-analiz ise analizlerin analizidir. Bulguların birleştirilmesi amacıyla bireysel çalışmalardan derlenmiş geniş bir analiz kümesinin istatistiksel analizidir."

Bu tanımlara göre Lıpsey M. e Wilson D. [7] da belirttiği gibi, meta analiz, belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma ve bunları yeniden yorumlama yöntemidir. Bu yöntem, araştırmacılara çeşitli çalışmaların sonuçlarını özetleyen nicel veriler sunar ve sonuçların birleştirilmesi ile ortak bir yargıya ulaşmalarını sağlar.

Abramson,[8] birden çok çalışmanın bulgularını birleştirmekle elde edilecek sonuçların, benzer bulgulara sahip bireysel çalışmaların geçerliliğini arttırabileceğini ve farklı bulgulara sahip bireysel çalışmaların nedenlerinin araştırılmasıyla yeni hipotezlerin kurulabileceğini ve sonucunda yeni bilgilerin elde edilebileceğini savunmaktadır. Aynı zamanda meta-analiz çalışması, bireysel çalışmalarda gözlenen sonuçların bir şans bulgusu olup olmadığı hakkında da önemli bilgiler sağlar. Böylece örneklem büyüklüğü de arttırılarak çalışmanın istatistiksel anlamlılık düzeyi de arttırılmış olmaktadır.

Araştırmalarda çok geniş hacimli ve popülasyonu temsil edebilen çalışmalar yapmak para, zaman, elaman yetersizliği gibi birçok nedenden pek mümkün olmamaktadır. Özellikle tıbbi çalışmalarda zaman çok önemli bir faktör olduğundan araştırmaların en kısa sürede bitirilmesi ve sonuca ulaşılmak istenmektedir. Bunun yanında tıbbi çalışmalarda sonuç değişkeni üzerinde etkili olan prognostik değişkenlerin yer, zaman ve birey özellikleri yönünden farklılıklar göstermesi, konu ile ilgili çok sayıda değişkenin ele alınarak analitik araştırmalar yapılması gereği, araştırmalarda

homojen grupların oluşturulmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle klinik denemeler ve uygulamalar sınırlı sayıda birimler üzerinde yapılmaktadır. Günümüzde araştırmalar çok merkezli yürütülmeye başlansa da birçok sorunla karşılaşılmaktadır. Uzman yetersizliği ya da çalışmalarda kullanılacak materyallerin standart olmaması gibi nedenlerden dolayı araştırmaları çok merkezli yürütmekte zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle bir konuda farklı merkezlerde, farklı zaman dilimlerinde yapılmış çalışmaları uygun yöntemler kullanarak birleştirmek ve topluma ilişkin parametre tahminleri yapma gereği duyulmaktadır. Bu tahminleri yapabilmek içinde meta analiz yöntemlerine başvurulmaktadır[9].

Meta analiz, derlenen araştırmaların meta analiz tahminlerine katılmasında dikkate alınacak prensipler bakımından birçok yaklaşım önermektedir. Bazı yöntemlere göre değerlendirme dışında kalan araştırmalar, bir başka yönteme göre çalışma içinde yer alabilmektedir. Farklı yaklaşımlara göre yapılan meta analizler farklı sonuçlar vermektedir. Bu gibi problemlerin ortadan kalkması için uygun araştırma seçim yöntemleri dikkate alınmalı ve uygun parametre tahmin yöntemlerinin seçilmesi gerekmektedir[9].

Negatif sonuçların yayınlanmaması meta analiz güvenirliğini azaltmakta ve yayın yanlılığına sebep olmaktadır. Raflarda kalmış ya da yayından dönmüş çalışmalar meta analizinin sonuçlarını etkileyebilir.

Meta analizin sonucunun değişmesine yol açabilecek, değerlendirmeye alınan çalışmaların genel eğilimlerini değiştirebilecek kaç araştırmanın bulunması gerektiğini tahmin etmek meta analiz sonuçlarının güvenilirliğini göstermek açısından önem arz etmektedir. RKÇ'lar genellikle gelişmiş ülkelerde tasarlanan çalışma türleridir. Bu nedenle de bu ülkelerde sıklıkla görülen hastalıklar üzerinden meta analiz çalışmalar üretilebilmektedir. Bunu sonucu olarak gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen hastalıklar ile ilgili meta analiz çalışmaları oldukça azdır. Örneğin 3. dünya ülkelerinde ve Akdeniz ülkelerinde sık görülen brucella-bruselloz hastalığı bunlardan birisidir.

Bruselloz, *Brucella* hastalığı dünyanın her bölgesinde görülebilmekle beraber Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika ve Akdeniz ülkelerinde endemik olarak görülmektedir. Dünyada yıllık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de sıklık sırasına göre en çok Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde görülmektedir[10]. Türkiye'de hastalık her yaş ve

cinsiyette görülmekte olup, hastalık görülme oranı 15–35 yaş arasında en yüksektir. Görülme sıklığı cinsiyetler arasında belirgin bir fark göstermemektedir[11].

Brusella tedavisi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün de önerdiği ikili ve bazı durumlarda üçlü antibiyotik terapi uygulaması şeklindedir. Monoterapi, hızlı direnç gelişimi, bakterinin intraselüler çoğalabilmesi ve relapslar görülmesi nedeniyle önerilmemektedir.

Bruselloz tedavisi için çok çeşitli tedavi rejimleri vardır. Tüm çalışmalara rağmen, özellikle relaps, kronik bruselloz, komplike bruselloz olgularında optimal tedavi süresi ve rejimin ne olacağı konusu net değildir[10] .

Bu çalışmada gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı fazla ve RKÇ sayısı az olan bir hastalık örneği olan brusella üzerinden;

- Farklı yer ve zamanda yapılan araştırma sonuçlarını uygun bir biçimde birleştirmek, doğru parametre tahminleri yapmak ve tutarlı kararlara ulaşmak amacıyla geliştirilmiş meta analiz prosedürlerini değerlendirmek,

- 1980 ile 2010 yılları arasında yapılmış olan brucella tedavisi ile ilgili araştırılan, bilinen ve toplanabilinen randomize kontrollü çalışmalar bulguları aracılığıyla karşılaştırmak,

- Kayıp verilerin meta-analizinin sonuçlarını bozucu bir etkisini değerlendirmek için uygulamaya ülkemizde burusella tedavisi konusunda yapılan çalışmalar (yayınlanmış ya da yayınlanmamış) dahil edilmesi ile sonuçlar yeniden analiz edilerek ve meta analiz uygulamalarının yayın yanlılığı özelliğini değerlendirmek,

- Kayıp Çalışmaların Meta-analizine Etkileri'ni incelenmek,

- Bunun yanında tezde kullanılan çalışmaların meta analizde önerilen yaklaşımların sabit etkili (Mantel-Haenszel Yöntemi ve Peto Yöntemi) veya rastgele etkili (DerSimonian-Laird) modellerin üstünlük ve eksikliklerini ortaya koymak,

- Bu modellerden yola çıkarak brucella tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinden hangisinin daha iyi olduğunu belirlemek,

- Ülkemizde az yapılan meta analiz çalışmaları için bir uygulama örneği oluşturması

amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Literatür Taramaları ve Meta-Analizler

Çalışmalar kendi başlarına genellemeler yapılacak şekilde tasarlanır ve çok kapsamlı açıklamalar vermez. Onun yerine, bu tek çalışmalar daha büyük çalışmaların parçası olurlar. Bu büyük çalışmalar daha genel açıklamalar yapabilmek için birçok çalışmadan bilgi toplarlar[12]. Bu düşünce literatür taramalarının ve meta-analizlerin temel amacıdır.

Geleneksel literatür taramaları ise, çok sayıda çeşitli çalışmayı toplamaya ve bunların arasında ortak ilişkiler bulmaya çalışır.

Kuramsal olarak, kullanışlı bir taramanın altı standarda uyması gerekmektedir[5]:

- Literatür taramaları araştırma konusunu okuyucu için anlaşılır hale getirmeli.

- Literatür taramaları yalnızca konuyla ilgili bağımsız çalışmaları kapsar. Bu çalışmalar aşağıdaki özellikleri taşımalıdır.

- Çok çeşitli katılımcı / örneklem popülasyonlar, farklı zaman dilimleri ve farklı koşulları temsil etmelidir.

- Birçok (treatment) uygulama ve etki için çeşitli çalışmaları temsil etmelidir.

- Olası açıklayıcı değişkenler aralığını kapsar.

- Her bir çalışmadaki olası önyargıları dikkate alır.

Literatür taramalarının çoğu, yine de bu standartların tamamına uymaz. Ayrıca, çalışmaların sonuçlarını toplamada sıklıkla “oy sayma” yöntemi kullanılır. Araştırmacı olumlu yönde, olumsuz yönde ve aralarındaki fark anlamlı olmayan kaç tane çalışma olduğunu sayar ve gruplandırır. En çok oy alan yön temsil edici sonuç olarak kabul edilir. Bu yöntem oldukça kolay olmasına rağmen, birçok problemi de beraberinde getirir. Öncelikle, (treatment) konuyu ele alış biçiminde, olası farklı durumlardaki farklı etkenler göz ardı edilerek olayın sadece bir etkisi olduğu varsayılır. Çalışmaların her biri, sadece birer sonuç üretir ve hepsi aynı şekilde değerlendirilir. Sonuç olarak, konuyla daha çok ilgili ve metodolojik olarak daha kesin olan çalışmalar daha zayıf çalışmalara eşit değerdedir.

Çalışmanın kalitesine veya örneklem büyüklüğüne bağlı olarak bir ağırlıklandırma (weighting) yapılmaz[12]. Bu nedenle, başka bir teknik gerekir.

Meta-Analizler, geleneksel literatür taramalarına alternatif olan en esnek ve yaygın çalışmalardır. Ancak aralarında önemli bir fark daha vardır, literatür taramaları nitel çalışmalar iken, Meta-Analizler ise görüş anketleri, ilişkisel çalışmalar, deneysel, yarı deneysel çalışmalar ve regresyon analizleri gibi bir çok tipte araştırma sonuçlarını birleştirmek için bir takım nicel teknikler sunarlar[12]. İşte bu noktada, geniş çaplı ve ayrıntılı sonuçlara varabilmek için (individual studies) bireysel çalışmalar analiz edilir ve sistematik olarak birleştirilir. Bundan başka, Meta-Analiz tekniği oy saymaya göre daha bilimsel tabanlı olduğu için, her bir çalışmaya uygun ağırlık verilerek, daha tam ve kesin sonuçlara ulaşmamızı sağlar.

### 2.2. Meta-Analizin Ortaya Çıkış Nedenleri

Tüm bilim alanlarında olduğu gibi, özellikle Tıbbı araştırmalarda çok geniş hacimli ve toplumu temsil yeteneği oldukça yüksek olan araştırmaları yapmak; para, zaman, uzman hekim ve yardımcı eleman yetersizlikleri nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Bilimsel sonuçlara kısa sürede ulaşmak ve yaşam üzerine önemli katkılarda bulunabilecek bulguları rutin çalışmalara kısa sürede aktarmak amacıyla araştırma sonuçlarının kısa sürede alınması gerekmektedir[13]. Farklı merkezlerde uzmanlık düzeyinde yapılmış araştırmaları birleştirmek ve hesaplanan parametre tahminini analitik çalışmalarda kullanmak tercih edilen yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

Sınırlı sayıdaki deneklerde yapılmış araştırmaların sonuçlarını birleştirerek istatistiksel olarak geçerli, tutarlı, yeterli ve minimum varyanslı bir parametre tahmini yapmak için birleştirmenin belirli kurallara uyması gerekmektedir. Bu gerekçelerden dolayı aynı konuda yapılmış birçok araştırmanın uygun biçimde birleştirilerek parametre tahminleri yapılmasında uyulması gereken kuralları içine alan istatistiksel yönteme gereksinim duyulmuş ve Meta analiz geliştirilmiştir[9,14].

Tıpta Meta analizi, çok sayıda bağımsız çalışmanın bulgularını birleştirerek doğru istatistiksel tahminler yapmak, araştırmacılara tedavilerin ya da tanısal yöntemlerin değerlendirilmesini sağlama olanağı vermek, bir tedavinin etkisini etki büyüklüğü

kavramına dönüştürerek farklı istatistiklerle sunulmuş araştırma sonuçlarını birleştirme olanağı sağlamak amacıyla yapılmaktadır[9].

### 2.3. Meta-Analizin Tarihçesi

Herhangi bir alanın herhangi bir konusunda oldukça çok sayıda birbirinden bağımsız yapılmış ve birbirinden farklı sonuçlara ulaşmış çalışmalara rastlamak olanaklıdır. Ancak, araştırmaların sayısının gün geçtikçe artmasıyla birlikte, bu araştırmaların amaçlarının da hedef kitlelere ulaşmasında güçlük yaşanmaktadır. Tüm bu kaynakların incelenmesi, bulgularının gözden geçirilmesi, sonuçlarının ve önerilerinin dikkate alınabilmesi bir okuyucunun, çok zamanını almakta ve bu bilgi çokluğunun arasında istenilen bilgiye ulaşmasını da oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu bilgilerin bir çatı altında düzenlenmesi, tekrar bir analiz sürecinden geçirilmesi ve yeni yorum ve kararlara varılması gereksinimi doğmuştur.

İlk defa 1970 li yıllarda bir literatür taramasının bilimsel olarak organize edilebileceği fikri ortaya çıktı. Cook ve Cooper[12] 1992 de, önceden yapılan çalışmaların bir başka araştırmacı için ham veri olarak kullanılabileceğini önerdi ve bu çalışmaları birleştirmek için dört basamaktan oluşan bir süreç tanımladı[5]:

- Örneklem Çalışması
- İndeksleme ve kodlama
- Birleştirme
- Sonuçları rapor haline getirme

1970'lerin ortalarında, bu tür çalışmalar çok az bulunmaktaydı. Ancak ilk defa, 1977 yılında, "A review on the effectiveness of psychotherapy by Smith and Glass" adlı bir yayında, literatür taramanın yeni yöntemlerine dikkat çekildi. Smith ve Glass 1976'da, birçok çeşitte araştırmanın birleştirilerek istatistiksel olarak yorumlandığı bu çalışmada Meta-Analiz adını ilk defa kullandılar. J. E. Hunter & F. L. Schmidt[14] 1975'de Meta analizini geliştirerek ödül almışlardır.

1980'lerde bu Meta-Analitik teknik, meta-analiz için kullanılan istatistiksel kuram ve işlemlerin de eklenmesiyle iyileştirildi[12]. Şu anda geçerli olan ve birbirinden farklı amaçlar için kullanılan birçok Meta-Analiz türü bulunmaktadır. Ancak, genel olarak ana fikir aynıdır: Meta-Analiz, birçok araştırma sonucunun ortak bir ölçü birimine

çevrilerek karşılaştırılmasını ve istatistiksel işlemlerle etki büyüklüklerinin hesaplanmasını sağlar.

### 2.4. Bir Meta-Analiz Çalışmasında İşlem Basamakları

Nitelikli bir meta-analiz çalışmasının yürütülmesi amacıyla izlenmesi gereken aşamalar için uzmanlar farklı önerilerde bulunmuştur. Örneğin Judd ve diğerleri[15] dört temel aşamadan, DeCoster[16] beş aşamadan, Hamer ve Simpson[14] ve Chambers[17] ise, yedi aşamadan söz etmektedirler. Aşağıda bu önerilerden yararlanılarak oluşturulmuş aşamalar yer almaktadır.

#### 2.4.1. Araştırma Sorusunun Açık ve Kesin Bir Şekilde Belirlenmesi ve Tanımlanması

Çalışmaya başlamadan önce meta-analiz çalışmasına temel oluşturacak konunun saptanması, amaçlarının oluşturulması, çalışmanın varsayımlarının, sınırlıklarının belirlenmesi ve iyi bir hipotez kurmak için çalışma alanı ile ilgili önceki çalışmaları iyice araştırmak ve okumak çok önemlidir. Bunun yanında, hipotez geliştirme, araştırmacının açıkça yürütülebilecek yapılar oluşturmasına ve analize dahil olan literatürü şekillendirmesine olanak sağlar.

#### 2.4.2.Literatür Tarama ve Hipotezlerin Kurulması

Bilgisayar araştırmaları, elle yapılan arama, bağımsız yapılan her bir çalışmanın referans listeleri, literatür taramada kullanılan ortak kaynaklardır. Çalışmaya alınacak benzer nitelikteki çalışmalarda oluşturulan hipotezler, farklı yöntemlerle test edilmiş olabilir; bu nedenle üzerinde çalışılacak konunun değişkenlerinin ortaya çıkarılması ve meta-analiz çalışmasının hipotezlerinin yeniden oluşturulması ve bu hipotezlerin nasıl test edileceğinin net bir şekilde ifade edilmesi gereklidir.

#### 2.4.3. Çalışmayı Kodlama ve Sınıflandırılması

İncelenen araştırmalar arasında bir bütünlük sağlanabilmesi amacıyla araştırmaların kodlanması ve sınıflandırılması gereklidir. Kodlama yöntemleri her bir araştırmadan toplanan tanımlayıcı bilgileri, sayısal verilere çevirmek için kullanılır. Bu

işlemin yapılması için öncelikle çalışmada kullanılacak değişkenlerin belirlenmesi zorunludur.

#### 2.4.3.1. Kodlanacaklar

- Çalışma numarası. Bu numarayı ayrıca çalışmanın kopyası üzerine de yazmak gerekir.

- Referans. Bir APA stili tam referans bir de kısa referans.

- Moderatör değişkenler.

- Çalışmanın kalitesi. Geçerlik tehditleri incelenerek çalışma kalitesine karar verilebilir.

- Çalışmanın deseni ile ilgili bilgiler.

a. Deneklerin atanması. (randomize, vb.)

b. Deneysel desen

c. Manipülasyonlar

- Etki büyüklüğünün nasıl hesaplandığı

a. Eğer korelasyon kullanılıyorsa

i. Korelasyonun hesaplandığı değişkenler

ii. Etki büyüklüğünün hangi yolla hesaplandığı (direk olarak çalışmadan, regresyon denkleminden, vb.)

iii. N (Korelasyonun hesaplandığı birey sayısı)

a. Eğer etki büyüklüğü (d) kullanılıyorsa

i. Karsılaştırmanın tanımı

ii. Bağımlı değişken

iii. Etki büyüklüğünün nasıl hesaplandığı

- Ortalama ve standart sapma

- t

- Korelasyon

- Oranlar

- Ki-kare

- p değeri

- Önceden hesaplanmış etki büyüklüklerinin birleşimi

- Sıfır olarak verilmiş

- Etki büyüklüğü hesaplanmamış

i. Ortalama kaynakları

- Direk rapor edilmiş
- Rapor edilen ortalamaların ortalaması
- Grafikten alınmış
- Ortalama kullanılmamış

ii. Standart sapmanın (Sp) nasıl hesaplandığı

- Direk rapor edilmiş
- Alt gruplardan hesaplanmış
- t veya d'den hesaplanmış
- F değerinden
- p değerinden
- Standart sapma kullanılmamış

iii. N (Etki büyüklüğünün hesaplandığı kişi sayısı)

1. Etki büyüklüğü

#### 2.4.3.2. Meta-Analizine Temel Oluşturacak Bireysel Çalışmaların Seçimi ve Seçimde Kullanılacak Ölçütlerin Belirlenmesi

Amaçları ve hipotezleri belirlenmiş, bu hipotezlere uygun olarak ön elemeler sonucu seçilmiş araştırmalar, araştırmacılar tarafından saptanmış bir takım ölçütlere göre yeniden bir seçime tabi tutulur. Bu çalışmaların seçiminde, çalışmaların orijinal olması, yalnızca yayınlanmış çalışmaların değil, yayınlanmamış tez, makale vb. gibi eserlerin de dikkate alınması, aynı yazar tarafından yazılmış birden fazla esere yer verilmemesi ve son olarak çalışmaların örneklem büyüklüğü, yöntem seçimi, kullanılan istatistikler vb. gibi değişkenlerin göz önüne alınması çalışmanın geçerlilik ve güvenirliği için de oldukça önemlidir.

### 2.5. İstatistiksel Analiz Yöntemlerinin Belirlenmesi

Çalışmaya alınan araştırmalarda kullanılan istatistiksel yöntemlerin (F testi, t-testi vb.) öncelikle ortak ölçülere dönüştürülmesi gereklidir. Ortak ölçülerin uygulanmasının güç olduğu durumlarda ise, etki büyüklüğü yöntemi uygulanmalıdır. Bu işlemlerin yapılması için Etki Büyüklüğü İndeksi, Pearson Momentler Çarpımı Korelâsyon

Katsayısı veya Fisher's z Dönüştürme Değeri kullanılabilir. Dönüştürme işlemi tamamlandıktan sonra, bulguların birleştirilmesi için "birleştirilmiş testler" kullanılır. Yapılan çalışmalardan genellikle Winer, Stouffer ve FisherTestleri kullanılmaktadır.

En yaygın Meta-Analiz işlemleri şunlardır; homojenlik testleri (tests of homogeneity), çalışma ağırlığının düzeltmeleri (correction for study weight), heterojenlik kaynaklarının sistematik araştırması (systematic exploration of sources of heterogeneity).

### 2.5.1. Çalışmanın Sonuçların Sunulması ve Tartışılması

Sonuçlar analiz edilen literatürü ve bu literatürün sınırlarını yansıtmalıdır. Bireysel/single (normal) çalışmalarda olduğu gibi, araştırmacılar gelecekteki araştırmaları iyileştirmek için, tavsiyelerde bulunmalıdırlar. Veya sonraki araştırmacılar tarafından çözülmek üzere, içinde bulunulan durumun potansiyel sorunlarını belirtmelidir.

### 2.5.2. Meta-Analizin Avantajları ve Sınırlılıkları

Araştırma bulgularının sistematik taramalarla bütünleştirilmesi olan meta analizler paha biçilmez bilimsel çalışmalardır. Var olan bilgileri bütünleştirilerek mantıklı kararlar verebilmek için o alanda sistematik taramalara gereksinim vardır.

Kısaca meta analizin avantajlarının başlıcaları aşağıda verilmiştir;

1. Bilimsel araştırmaya kapsamlı ve sistematik bir yaklaşımdır.

2. Standartlaştırılmış ortak ölçü birimleri kullanarak, 'ne kadar?' sorusuna sayısal yanıtlar verir.

3. Etki büyüklükleri arasında dağılımın nedenlerini açıklamaya çalışır.

4. Dağılımın nedenlerini açıklayan faktörlerden oluşan en uygun alt kümelerin modellenmesine olanak sağlar[18].

5. Küçük ölçekli, tozlanmakta olan unutulmuş, gösterişsiz raporlar kullanışlı ve işe yararlı bir hale gelir.

6. Etki büyüklüğünün zaman içinde değişiminin incelenmesiyle, ilgili alanın tarihsel gelişiminin aydınlatılmasında yararlıdır[3].

7. Nicel bir çalışma olarak meta-analiz, diğer literatür taramalarda kullanılan sezgisel çıkarımların yerine, standart sayısal verilere dayalı çıkarımlar sunar[19].

8. Büyük miktarlarda veriler, anlaşılması daha kolay parçalara, alt gruplara ayrılabilir.

9. Meta-analizler, dikkatli ve eleştirel incelemeler, değerlendirmeler ve sentezlemeler yoluyla; önemli araştırmalar ile önemsiz, anlamsız ve sağlam temellere oturmayan araştırmaları birbirinden ayırır[4].

- Meta-Analiz yönteminin sınırlılıklarından başlıcaları aşağıda verilmiştir;
- Neden sonuç ilişkisi gösteren yorumlara, nedensel çıkarımlara izin vermez.
- Nitel çalışmalar ve vaka çalışmaları araştırma kapsamı dışında kalır.
- Meta-Analiz, Bir araya getirilecek olan çalışmaların, yöntemsel kalitesine güvenmek zorundadır[18].

### 2.5.3. Meta-Analiz Yöntemi ile ilgili Eleştiriler

Meta-Analiz yöntemine birçok yönden eleştiriler yöneltilmektedir. Bu eleştirilerden birincisi, ilgili alandaki araştırmaların, araştırmayı yapan araştırmacılar ve araştırmayı yayınlayacak olan bilimsel dergi editörlerinin eğilimlerinin neden olduğu "çekmecede kalan dosyalar" sorunudur.

Eysenck, meta analiz çalışmalarına niteliksiz araştırmaların özellikle zayıf desenlenmiş olanların seçilmesinin meta-analiz çalışmasının sonuçlarını olumsuz etkilediğini savunmaktadır. Rosenthal ise, meta-analiz çalışmalarında yalnızca yayınlanmış araştırmaların yer aldığını, bu araştırmaların sonuçlarının genellikle olumlu olduğunu, oysaki yayınlanmamış araştırmaların da meta-analiz çalışmalarına seçilmesi gerektiğini savunmakta; ancak meta-analiz çalışmalarında karşılaşılan bu olumsuzlukların giderilmesinin de olanaklı olduğunu savunmaktadır[19].

Genel olarak araştırmacılar istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkan araştırmaları rapor etmek, olmayanları yok saymak eğilimindedir. Bu raporlama önyargısına benzer şekilde, bilimsel dergi editörlerinin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı çıkan araştırmaları yayınlamak, sonuçları istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan araştırmaları yayınlamamak eğilimi vardır. Bu eğilim de, bilimsel dergi editörlerinin yayınlama önyargısına işaret eder. Bu iki eğilimden doğan önyargıları aşamayan çalışmalar "çekmecelerde" unutulup, kaybolurlar. Bu şekilde, ilk aşamada sunulmayan veya basılması reddedilen çalışmalar, eğer çekmecelerde unutulup kaybolmazlarsa en iyimser

olasılıkla ya konferans bildirilerinde sunulurlar, yada "gri literatür" raporlarında yer alırlar.

Ancak bu sorun, sadece meta-analiz yöntemi ile ilgili bir sorun olmayıp, niteliksel veya niceliksel bütün literatür tarama yöntemlerinin karşılaştığı bir sorundur. Sadece var olan veriler toparlanıp bütünleştirilebilir. Bunun yanında meta-analiz yöntemi, bu soruna teorik olarak, kısmen de olsa çözüm getirmiştir. Sorunun kendisini çözmeyen ancak sorunu daha saydam ve açık bir hale getiren bu yöntem ***fail-safe N***[21] ***yöntemidir***. Bu yöntemde, yayınlanmış çalışmaların bir araya getirilmesiyle elde edilen etki büyüklüğünün anlamlılığını yok edebilmek için kaç tane daha, istatistiksel olarak anlamlı olmayan çalışmanın var olması gerektiği hesaplanmaktadır.

Bir başka eleştirel yaklaşım ise meta analiz çalışmalarında, Gallo,[20] meta-analiz çalışmasında farklı istatistik işlemlerin uygulandığı farklı çalışmaların sonuçlarının bir araya getirilmesinin uygun olmadığı; çünkü çalışmaların birbirinin benzeri olmadığı, bu nedenle "elmalar ile armutların bir araya getirilmemesi" gerektiğini vurgulamaktadırlar. Birçok yönden farklı özellikler taşıyan çalışmaların bir araya getirileceği düşünülürse bir bakıma haklı olan bir yaklaşımdır. Ancak meta-analiz çalışmasında girdiler "elmalar ve armutlar" olduğunda sonuçlar ve yorumlar mutlaka çalışmaların tamamını kapsayacak daha geniş kapsamlı bir üst "meyveler " kümesini işaret eder.

Meta-analiz taraması yaparken karşılaşılan en önemli sorunlardan biri de, tarama alanının çok geniş olmasıdır. Yöneltilen eleştiriler ise, araştırmacının araştırma sorusuna karşılık gelen tarama alanının çok geniş olması durumunda bu geniş alanla nasıl başa çıkacağıdır. Hedges'in belirttiği[21] gibi, meta-analiz ilk önce çok geniş bir alanla başlar, daha sonra hiyerarşik olarak o alanla ilgili alt alanları tanımlar. Araştırma, ulaşılan çalışmaların, tanımlanmış alt alanlara göre gruplanmasıyla yürütülür.

Genel olarak meta-analiz yöntemi ile ilgili eleştiriler incelendiğinde, sözü edilen sorunların ya meta-analiz yöntemine ait özel sorunlar olmadığı tüm literatür tarama yöntemlerini ilgilendiren genel sorunlar olduğu, yada yöntemsel olarak yanlış yürütülmüş meta-analiz çalışmalarını hedef aldığı görülmektedir. Her hangi bir istatistiksel yöntem, bilerek kötü yönde veya bilmeyerek hatalı şekilde kullanılabilir.

Bu mantıkla, Meta-Analiz yöntemi de istatistiksel bir yöntem olarak hatalı kullanıma veya önyargılı yönlendirmeye açıktır. Yeni bir yöntem olması nedeniyle Meta-Analiz yönteminin az bilinmesinden kaynaklanan eleştirilerin bilimsel dayanağı

yoktur. Günümüzde artık, Meta-Analiz yönteminin reddedilmesini gerektirecek bilimsel bir sakınca bulunmamaktadır.

Meta-Analiz yöntemi ile ilgili eleştiriler göz önüne alındığında, dikkat edilmesi gereken iki önemli nokta vardır;

- Sonuçlar Meta-analiz yaklaşımının genel sınırlılıkları ışığı altında yorumlanmalıdır.
- Meta-analiz sonuçları nedensel bağlantılar gösterecek şekilde yorumlanmamalıdır.

### 2.6. Verilerin Analizi

Her tür meta-analiz çalışmasında şablon olarak kullanılacak ve herhangi bir ölçme biriminden bağımsız ve boyutsuz bir meta-analiz metodu yoktur[6]. Ayrıca verileri birleştirmek için sadece "bir tek doğru yöntem" yoktur, aynı amaçla kullanılan farklı yöntemler de bulunmaktadır[3].

### 2.7. Olasılıkların Birleştirilmesi

#### 2.7.1. Fisher Testi

Farklı denemelerden elde edilmiş olasılıklar kullanılarak uygulanan birleştirme yöntemidir ve test istatistiği;

$$\chi^2 = -2\sum_{i=1}^{K} \log_e p \qquad (2.1)$$

şeklinde hesaplanır. $\chi^2$'in önemliliği K-1 serbestlik dereceli (sd=K-1) kikare dağılımının kritik değerlerine göre belirlenir. Burada, K Meta analizine alınan çalışma sayısı ve p olasılık değerini göstermektedir[22].

#### 2.7.2. Winer Testi

Winner Testi, bağımsız ya da bağımlı iki örneklem t testi sonuçlarını içeren K sayıdaki araştırmayı birleştirmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntem örnek sayısı çok küçük olduğunda kullanılması uygun bir yöntem değildir. Araştırmaların $t_i$ test istatistikleri toplamı ve her testin serbestlik derecesi (sd) kullanılarak $Z_c$ test istatistiği,

$$Z_c = \frac{\sum_{i=1}^{K} t_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^{K}[sd_i/(sd_i-2)]}} \quad (2.2)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. $Z_c$ standart normal dağılım gösterir. Burada $t_i$, t test istatistiklerini ve $sd_i$ serbestlik derecesini göstermektedir[2].

### 2.7.3. Stouffer Testi

Stouffer Testi, araştırma sonuçları Z test istatistiği ile yapıldığı zaman yararlanılan bir yöntemdir ve test istatistiği;

$$Z_c = \frac{\sum_{i=1}^{K} Z_i}{\sqrt{N}} \quad (2.3)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. $Z_c$ standart normal dağılım gösterir. Burada, $Z_i$ Z test istatistiklerini ve N toplam çalışma sayısını göstermektedir[2].

### 2.7.4. Deneysel Çalışmalarda Etki Büyüklüğü

Etki büyüklüğü iki ortalama arasındaki farkın standartlaştırılmış biçimi (bu ortalamalar örneklem ortalamasından evren ortalamasının kestirilmesi sonucuyla elde edilir) veya bağımsız değişken sınıflamasıyla bağımlı değişken değerleri arasındaki korelasyon[19] olarak ölçülür.

Deneysel çalışmalarda etki büyüklüğü, faktörün olduğu durumda ortaya çıkan sonucun faktörün olmadığı durumda ortaya çıkan sonuca göre etki gücünü belirtmektedir. Etki büyüklüğü, nedenselliğin gerekli açıklamasını vermeden, toplumda var olan bir oluşumun, oluşum olmadığına ortaya çıkan etki derecesi olarak tanımlanmaktadır. Etki büyüklüğü, Olgu-kontrol araştırmalarında X etkisinin kontrol grubuna göre deneysel grupta standart sapmaya bağlı olarak ne kadar büyük, etkili ve güçlü olduğunu ifade etmektedir. Genellikle tedavi etkisinin kontrol grubuna göre gücünü belirtmektedir.

d, standart biçimde iki grup arasındaki farkın büyüklüğünü ifade etmektedir[3]. Bu katsayı orijinal ölçü biriminden bağımsız olarak elde edilmektedir ve

$$d=\frac{\bar{X}_1-\bar{X}_2}{s} \quad (2.4)$$

biçiminde hesaplanmaktadır. Burada $\bar{X}_1$, birinci örnek ortalamasını; $\bar{X}_2$ ikinci örnek ortalamasını ve s ortak standart sapmayı göstermektedir.

Cohen etki büyüklüğü, formül 4'deki standart sapma değeri yerine, gruplar içi Varyanstan (Gruplariçi Kareler Ortalaması, $s^2_w$) hesaplanan standart sapma değeri konularak hesaplanmaktadır. Gruplar içi varyansa dayalı standart sapma, deney ve kontrol gruplarındaki örnek sayılarına göre farklı şekilde elde edilmektedir.

Eğer ($N_D$=$N_K$) ise gruplar içi varyans ($V_w$),

$$V_w = (V_D + V_K)/2 \quad (2.5)$$

olarak bulunmaktadır. Burada, $V_D$ deney grubunun varyansı ve $V_K$ kontrol grubunun varyansını göstermektedir.

Eğer ($N_D$≠$N_K$) ise gruplar içi varyans ($V_w$),

$$V_w = (N_D V_D + N_K V_K)/(N_D + N_K) \quad (2.6)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Burada, $N_D$ deney grubunun birim sayısını ve $N_K$ kontrol grubunun birim sayısını göstermektedir. Fisher gruplar içi varyans hesaplanırken, N yerine (N-1) kullanmakta ve

$$V_w = \big((N_D - 1)V_D + (N_{K-1})V_K\big)/\big((N_D - 1) + (N_K - 1)\big) \quad (2.7)$$

şeklinde elde edilmektedir. D etki büyüklüğü $S_W = \sqrt{V_W}$ olduğu için,

$$d = (X_D - X_K)/S_W \quad (2.8)$$

şeklinde hesaplanmaktadır[14].

Glass etki büyüklüğü ($d_G$), Formül 4'deki standart sapma (S) değeri yerine, kontrol grubunun standart sapması kullanılarak elde edilmektedir.

Glass etki büyüklüğü ($d_G$),

$$d_G = (\bar{X}_D - \bar{X}_K)/S_K \quad (2.9)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Burada, $S_K$ kontrol grubunun standart sapmasını göstermektedir. Deney grubunun standart sapmasının kontrol grubunun standart sapmasına oranı, $v = S_{KD}/S_K$ olarak elde edilmektedir. Deney grubunun standart sapmasının kontrol grubunun standart sapmasına oranı v=1 ise, $d_G$=d olarak bulunmaktadır.

Eğer d'nin etki büyüklüğü, $d_G$'ye dönüştürülürse,

$$d_G = (S_W/S_C)d = d\sqrt{((1 + v^2)/2)} \quad (2.10)$$

şeklinde hesaplanmaktadır[14].

### 2.7.5. Etki Büyüklüğünün d'nin Standart Hatası

Gözlemlenen d etki büyüklüğü, toplum (δ) ve örneklem hatası €'den oluşmaktadır.

$$d = \delta + e \quad (2.11)$$

şeklinde elde edilmektedir. Örnek hatasının beklenen değeri E(e)=0'dır.

Eğer $N \geq 50$ ise, örnek hata varyansı (Var(e)),

$$Var(e) = (4/N)(1 + \delta^2/8) \quad (2.12)$$

olarak hesaplanmaktadır. Örnek hata varyansının en doğru tahmini,

$$Var(e) = [(N-1)/(N-3)] * [(N-3) * (1 + \delta^2/8)] \quad (2.13)$$

şeklinde elde edilmektedir.

Küçük hacimli örneklerde, d etki büyüklüğü beklenen değeri;

$$E(d) = a * \delta \quad (2.14)$$

şeklinde hesaplanmaktadır ve düzeltme terimi (a),

$$a = 1 + 0{,}75/(N - 3) \quad (2.15)$$

olarak bulunmaktadır.

d'nin sapmasız tahmincisi ($d^*$) (Hedges-Olkin effect size),

$$d^* = d/a \quad (2.16)$$

şeklinde, standart hatası,

$$d^* = \delta + e^* \quad (2.17)$$

şeklinde ve örnek hata varyansı $Var(e^*)$,

$$Var(e^*) = \left(\frac{4}{N}\right) * \left(1 + \frac{\delta^2}{8}\right) \quad (2.18)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Bu yaklaşımda, $[(N-1)/(N-3)]/a\text{^}2 = 1$ varsayımı yapılmaktadır.

Eğer $N \leq 20$ ise düzeltme terimi a,

$$[((N-1))/(N-3)]/a^2 = 1 + 0{,}25/(N-3) \quad (2.19)$$

olarak elde edilmektedir.

Hunter- Schmidt tarafından ileri sürülen yalınlaştırılmış (Bare Bones) Meta analizinde sapmasız d etki büyüklüğü,

$$Ort(\delta) = Ort(d^*) = Ort(d)/a \quad (2.20)$$

şeklinde ve düzeltme terimi a,

$$a = 1 + 0{,}75/(N - 3) \quad (2.21)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Burada, N çalışmalar arası ortalama örnek sayısını göstermektedir.

Toplum etki büyüklüğünün sapmasız standart sapma tahmini ise,

$$sapmasızSD_\delta = SD_\delta / a \quad (2.22)$$

şeklinde bulunmaktadır (Hunter- Schmidt, 1990).

### 2.7.6. Korelasyon Çalışmalarda Etki Büyüklüğünün Birleştirilmesi

Korelasyonlar en iyi bilinen etki büyüklükleri olarak belirtilmektedir. Korelasyon etki büyüklüğü iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü açıklamaktadır. Değişkenler arasındaki ilişki -1,0 ile +1,0 arasında değişmektedir ($-1{,}0 \leq r \leq +1{,}0$). Korelasyon çalışmalarında Meta analizinin amacı, toplum etki büyüklüğünü ve homojenitesini belirlemeye çalışmaktır.

Aralıklı ve orantılı ölçekle elde edilmiş değerlere dayalı gruplar arası karşılaştırmalar genellikle t ve F test istatistikleri ile elde edilmektedir. İkili (binary) değişkenler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Noktasal İki-dizili Korelasyon (Point Biserial Correlation, $r_{pb}$) yönteminden yararlanılmaktadır. Noktasal İki-Dizili Korelasyon katsayısı örnek sayılarına göre farklı şekillerde hesaplanmaktadır.

Eğer ($N_D$=$N_K$) ise Noktasal İki-Dizili Korelasyon katsayısı ($r_{pb}$),

$$r_{pb} = (p * q)(\overline{X_D} - \overline{X_K})/S_X \quad (2.23)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Burada, $\bar{X}_D$ sürekli değişkenlerde deney grubunun ortalamasını, $\bar{X}_K$ kontrol grubunun ortalamasını, p ve q sırasıyla deney ve kontrol gruplarının oranlarını ve $S_X$ her iki grubun birleştirilmiş standart sapmasını göstermektedir.[14]

Eğer ($N_D \neq N_K$) eşit olmadığında ve deney ile kontrol gruplarındaki örnek sayıları arasında büyük bir fark gözlendiğinde Düzeltilmiş Noktasal İki-Dizili Korelasyon katsayısı hesaplanmaktadır.

Düzeltilmiş Noktasal İki-Dizili Korelasyon katsayısı ($r_c$);

$$r_c = \frac{ar}{\sqrt{[(a^2\text{-}1)\, r^2 + 1]}} \tag{2.24}$$

şeklinde hesaplanmaktadır ve burada düzeltme terimi a,

$$a = \sqrt{([0{,}25/p * q])} \tag{2.25}$$

olarak hesaplanmaktadır.[22]

### 2.7.7. d ve r Etki Büyüklüğü Dönüşümleri

Çalışma istatistiklerinin r etki büyüklüğüne dönüştürülmesi için kullanılan formül ve prosedürler Çizelge 2,1'de verilmiştir

**Çizelge 2.1.** Farklı türdeki test istatistiklerini *r* ye dönüştürme tablosu[6]

| **Dönüştürülecek olan İstatistikler** | **Etki Büyüklüğüne (d) Dönüştürmede Kullanılacak olan Formül** | **Açıklama** |
|---|---|---|
| t | $r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + sd}}$ | Bağımsız gruplar veya eşli gruplar *t testinde* kullanılır. |
| F | $r = \sqrt{\frac{F}{F + sd(hata)}}$ | İki grubun ortalamalarını karşılaştırırken kullanılır (sadece tek yönlü ANOVA'lar için) |
| İki Yönlü Anova | $r = \sqrt{\frac{(F_a * sd_a)}{(F_a * sd_a) + (F_a * sd_b) + (F_{ab} * sd_{ab})}} + sd(hata)$ | $F_a$: İlgilenilen ana etki<br>$sd_a$: A için serbestlik derecesi<br>$F_b$: İkinci ana değişken<br>$sd_b$: B için serbestlik derecesi<br>$F_{ab}$: Etkileşim etkileri<br>$sd_{ab}$: Etkileşim serbestlik derecesi sd(hata): Hata serbestlik derecesi |
| $\chi^2$ | $r = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$ | N: örnek büyüklüğü (sadece sd=1 olduğunda kullanılır) |
| d | $r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + \frac{4(N-2)}{N}}}$ | d: Cohen'in d istatistiği<br>N: Birleştirilmiş örnek büyüklüğü |

Çalışma istatistiklerinin d etki büyüklüğüne dönüştürülmesi için kullanılan formül ve prosedürler Çizelge 2,2'de verilmiştir

**Çizelge 2.2.** Farklı türdeki test istatistiklerini *d*'ye dönüştürme tablosu[6]

| **Dönüştürülecek olan İstatistikler** | **Etki Büyüklüğüne (d) Dönüştürmede Kullanılacak olan Formül** | **Açıklama** |
|---|---|---|
| Ortalamalar ve Standart Sapmalar | $d = \frac{\text{Xe - Xc}}{\text{Sp}}$ | Xe= Deney grubunun ortalaması<br>Xc =Kontrol grubu ortalaması<br>Sp=Ortak standart sapma<br>(Pooled Within Subjects) |
| Ortak Standart Sapma | $S_p^2 = \frac{(Ne-1)S_e^2 + (Nc-1)S_c^2}{(Ne+Nc-2)}$ | Ne =Deney Grubu sayısı<br>Nc=Kontrol grubu sayısı<br>$S_e^2$ = Deney grubu varyansı<br>$S_c^2$ =Kontrol grubu varyansı |
| t | $d = \frac{2t}{\sqrt{df}}$ | Bağımsız gruplar veya eşli gruplar *t testinde* kullanılır |
| F | $d = \frac{2\sqrt{F}}{\sqrt{df\,(hata)}}$ | İki grubun ortalamalarını karşılaştırırken kullanılır (sadece tek yönlü ANOVA'lar için) |
| R | $d = \frac{2r}{1-r^2}$ | Deneysel çalışmalarda etki büyüklüğü birleştirilmesi prosedürü için kullanılır |

### 2.7.8. Log Hazard Oranlarını Tahmin Etme ve Birleştirme

Yaşam verilerine meta-analizi uygulamanın en basit yolu, her bir denemeyi bir sayı ve onun standart hatası ile özetlemek ve bu özet bilgileri meta-analizinin standart yöntemlerini kullanarak birleştirmektir. Yaşam verileri için uygun özet istatistikler olarak, (log) hazard oranı (hazard ratio) ve varyansı tavsiye edilmektedir. Çünkü (log) hazard oranı, olay zamanını ve durdurmayı dikkate alan bir özet istatistiktir ve anlık (instantaneous) ölüm riskini ölçmektedir.

Çalışmaları birleştirmek için her bir denemenin (log) hazard oranına ve onun varyansına ihtiyaç vardır. Meta-analizi için her denemeden elde edilen sonuçları birleştirmek için bu özet istatistikler kullanılabilir. Bu özet istatistikleri birleştirmek için birçok yöntem vardır.

K tane deneme olduğunda, her bir deneme için log hazard oranı tahmini ln(HRi) ve onun varyansı var(ln(HRi)) (i=1,2,…,K) olduğunda genel log hazard oranı ln(HR) ve varyansı var(ln(HRi)),

$$In(HR) = \frac{\sum_{i=1}^{K} \frac{In(HR_i)}{\text{var}[In(HR_i)]}}{\sum_{i=1}^{K} \frac{1}{\text{var}[In(HR_i)]}} \qquad (2.26)$$

$$\text{var}[In(HR)] = [\sum_{i=1}^{K} \frac{1}{\text{var}[In(HR_i)]}]^{-1} \qquad (2.27)$$

biçiminde verilmektedir. Birçok deneme, bu istatistikleri doğrudan vermediğinden onları tahmin etme yöntemleri kullanılmaktadır. Parmar,[23] mevcut bilgilerden yararlanarak hazard oranını ve varyansını tahmin etmenin değişik yollarını incelemişlerdir[23].

## 2.8. Varyans Analizi Modelleri

### 2.8.1. Sabit Etki Modeli

Faktörün çok sayıdaki düzeyleri içinden ilgilenilen *j* tanesi keyfi olarak seçilirse model sabit etki modelidir. Örneğin, Diggle,[24] saralı hastaların progabide ilacı için kliniksel bir tedavi denemesini tanımlamışlardır. Bu çalışmada hastalara ya plasebo (etkisiz ilaç) ya da progabide ilacı rasgele paylaştırıldıktan sonra karşılığında ilacın nöbet sayısını düşürüp düşürmediği test edilmiştir.

Varsayalım ki, plasebo için $i$ = 1 ve progabide ilacı için $i$ = 2 tedavisini alan *j* hastanın nöbet sayısı $y_{ij}$,olsun. Burada hasta sayısı belirtilmemiştir. Bu analiz için uygun model denklemi;

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + e_{ij} \qquad (2.28)$$

dir. Buradа$y_{ij}$, bağımlı değişkenin değeridir. $j$ = 1,...,$J$ ve sırasıyla plasebo, progabide ilacı için $i$ = 1,2 dir. (2.1) modelinde μ , genel ortalamayı; $\alpha_i$, i'*nci* ilacın nöbet sayısı üzerindeki etkisini ve $e_{ij}$ise hata terimini gösterir.

$y_{ij}$, *t*edavisindeki hastalarda beklenen ortalama nöbet sayısıdır. Genel anlamda arzu edilen $\mu_1$, $\mu_2$ ve ($\mu_1 - \mu_2$) ortalamalar farkını tahmin etmektir. Plasebo ve progabide ilaç tedavisini kullanmak diğer herhangi tedavileri düşünmemek değildir. Böylece $\mu_i$'leri ve $\alpha_i$'leri kullanarak farklı iki tedavi karşılaştırılmış olur.

Çalışmada seçilen ilaç tedavileri tesadüfi olmayıp belirli olduğundan ilaç etkileri sabittir. Bu tedaviler, Diggle ve ark. tarafından seçilen faktör düzeyleridir. Bu durumda (2.28)modelindeki $\alpha_i$, sabit etkiler olarak adlandırılır. Sabit etki modelinde, test

işleminde elde edilen sonuç sadece faktörün seçilen düzeyleri için genellenir. Diğer bir ifadeyle elde edilen sonuç faktörün tüm düzeyleri için genellenemez[15].

Bu konuyla ilgili ikinci bir örneği ise kişisel iletişim alanından verelim. Churchill,[15] mizah anlama yeteneğinin bir çalışması olarak sadece görsel, sadece dilsel ve görsel – dilsel birleşimi olan 3 farklı çizgi film gösterimini normal ve öğrenme özrü olan iki gruba izletmiş, grupların kavrama yeteneğini test etmiştir. *i'nci* çizgi filmi izleyen *j'nci* grubun *k* 'ncı kavrayışı $y_{ijk}$, olmak üzere uygun model,

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk} \qquad (2.29)$$

olur. Burada μ genel ortalama; $\alpha_i$, *i'nci* çizgi filmin kavrama yeteneği üzerindeki etkisi;$\beta_j$, *j'nci* yetişkin grubunun kavrama yeteneği üzerindeki etkisi; $(\alpha\beta)_{ij}$, *i'nci* çizgi film ve *j'nci* yetişkin grubu arasındaki etkileşim etkisi ve $e_{ijk}$'ler, tesadüfi hata terimidir ve $\beta_j$'ler 3 farklı çizgi film ve 2 farklı gruba karşılık gelen sabit etkilerdir. Çünkü bu denemede 3 farklı çizgi film gösterimi üzerinde durulmuştur. Bu nedenle $\alpha_i$, $\beta_j$ ve onların etkileşimleri sabit etkilerdir.

Tüm sabit etki faktörleri ve sabit etkiler lineer bir şekilde (2.28) ve (2.29)'deki gibi birleştirilmişse, model sabit etkiler modeli kısacası sabit model veya daha genel olarak lineer model (LM) olarak adlandırılır[20].

Aynı ürüne uygulanan farklı gübreler, aynı bölgede yetişen farklı ürünler, üretim sürecinde kullanılan farklı makineler sabit etki modeline örneklerdir.

### 2.8.2. Rasgele Etki Modeli

Faktörün çok sayıdaki düzeyleri arasından *j* tanesi rasgele olarak seçildiğinde model "rasgele etki modeli" olacaktır. Varyans bileşenleri modelleri, rasgele etki modelleri olarak da adlandırılmaktadır.

Belirli bir ürün ile ilgili işleme zamanı üzerinde işçi faktörünün etkilerini göz önüne alalım. Ürünün üretim zamanı bir rasgele değişken olmak üzere değişkenlik üretim yönteminin kendisinden ve işçiden kaynaklansın. Rasgele seçilen $i = 1,2,...,I$ tane işçinin her biri için $j = 1,2,...,n$ kez ürünü üretme zamanları $y_{ij}$, gözlenmiş olsun. Ürünü üretme zamanı *y* rasgele değişkenin ortalamasıμ ve varyansı $\delta_y^2$olsun. Bu analiz için uygun model denklemi;

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + e_{ij} \quad (2.30)$$

dir. Rasgele seçilen bir işçi için ürünü üretme zamanlarının olasılık dağılımından bir gözlem olacaktır. İşçiden işçiye fark eden bu zamanı α rasgele değişkeni ile işçiler arasındaki değişimi de $\delta_\alpha^2$ ile gösterelim. α rasgele değişkeni doğrudan gözlenememektedir. Çünkü üretimdeki yöntemden kaynaklanan bir rasgelelik daha söz konusudur.

Böylece verideki $\alpha_i$'ler sıfır ortalamalı ve $\delta_\alpha^2$varyanslı rasgele değişkenlerdir ve rasgele etkiler olarak adlandırılır. (2.30) modeli ise, rasgele etki modeli veya kısaca rasgele model olarak adlandırılır[22].

Bu ikinci rasgeleliği anlatan modeldeki diğer bir rasgele etki, sıfır ortalamalı ve $\delta_e^2$ varyanslı hatanın etkisidir. Buna göre doğrudan gözlenemeyen α rasgele değişkenin varyansı$\delta_\alpha^2$, $y$'nin varyansı içinde bir bileşen olarak yer almıştır ve model (2.30) modeli için $\delta_y^2 = \delta_\alpha^2 + \delta_e^2$yazılabilir. Bu modellerde amaçlardan birisi de varyans bileşenlerini tahmin etmektir[25].

Sabit etki modeli ile rasgele etki modeli arasındaki temel fark, rasgele etki modelinde test işleminde elde edilen sonuç faktörün tüm düzeyleri için geçerli iken sabit etki modelinde sadece seçilen düzeyler için geçerlidir.

### 2.8.3. Karma Modeli

Faktörlerden bazıları sabit etkili bazıları rasgele etkili olan modellere karma model denir. Diggle,[24] yapılan saralı hastaların progabide ilacı için kliniksel denemesi örneğini biraz daha genişletelim. Bu çalışmada progabide ilacının 4 farklı doz seviyesi, New York şehrindeki 20 farklı klinik üzerinden araştırılsın. Buna göre *i'nci* kliniğin *j'nci* ilaçdozu seviyesindeki *k* 'ncı hastasının gözlenen değeri olan $y_{ijk}$ için model denklemi;

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk} \quad (2.31)$$

dır. Burada $\alpha_i$, $\beta_j$ ve $(\alpha\beta)_{ij}$ sırasıyla *i'nci* klinik, *j'nci* ilaç doz seviyesi ve klinik ile ilaç doz seviyesi etkileşim etkisidir. Önceden de belirlendiği gibi, doz seviyeleri sadece seçilen düzeyler için incelenmiştir yani $\beta_j$ sabit etkileri gösterir. Fakat kullanılan

klinikler tesadüfî seçildiğinden $\alpha_i$ rasgele etkidir. $(\alpha\beta)_{ij}$ etkileşim etkisi, sabit ve rasgele etkiler arasındaki etkileşim olduğundan rasgele etkidir ve $e_{ijk}$rasgele hata terimini gösterir.

Bu model, hem $\beta_j$sabit etkileri hem de rasgele etkiler $\alpha_i$ ve $(\alpha\beta)_{ij}$karışımına sahipkarma bir modeldir[24].

### 2.8.4. Doğrusal Regresyon Modeli

$y= f(x) + \varepsilon$ istatistiksel modelinde $f(x) = \beta_0 + \beta_1 X$ şeklinde bir doğrusal bağlantı ile tanımlı ise, bu modele basit lineer regresyon modeli denir ve $y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$ şeklinde gösterilir.

Burada *y, bağımlı* değişken; *x*, bağımsız değişken; $(\beta_0,\beta_1)$ regresyon katsayıları; ε, hata terimidir. Kitleden *n* birimlik örneklem çekildiğinde örneklem için model,

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$$

şeklinde ($i$ = 1,2,...,*n*) olmak üzere *i'nci* birim için model,

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i$$

olarak ifade edilebilir. Burada $y_i$, *i'nci* birimin bağımlı değişkene ait ölçümleri; $x_i$, *i*'nci birimin bağımsız değişkene ait ölçümleri ve $\varepsilon_i$ , *i'nci* birim için artık terimdir.

Regresyon analizinde geçerli ve iyi bir tahmin denklemi için aşağıdaki varsayımlar sağlanmalıdır;

i)$E(\varepsilon) = 0$ ve $V(\varepsilon) = \delta^2$olmalıdır. Yani hata terimleri sıfır ortalamalı ve aynı varyanslı olmalıdır. Eğer hata terimleri aynı varyanslı değil ise, ortaya değişen varyanslılık problemi ortaya çıkar.

ii) Hata terimleri ilişkisiz olmalıdır. Yani $i \neq j$ için $Cov(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0$ olmalıdır.

iii) Bağımsız değişken bir tesadüfi değişken olduğunda hata terimi ile bağımsız değişkenin ilişkisiz olması gerekir. Yani $Cov(x, \varepsilon)= 0$'dır.

iv) Regresyon analizinde amaç istatistiksel anlamda sonuç çıkarmak ise $\varepsilon \sim N(0, \delta^2)$ olmalıdır.

### 2.8.5. Meta Analizinde Regresyon Modelleri

Meta analizinde iki tip regresyon modeli vardır. Meta regresyon modeli (sabit etki regresyonu) ve karma etki modeli (rasgele etki regresyonu) olarak bilinir. Karma modelleri hem sabit hem de rasgele terimleri içerir. Çalışmalar arası sonuçların değişimi (yaş ve cinsiyet gibi) dahil edilen ortak değişkenlerle açıklandığında sabit etki yöntemleri daha uygundur.

Açıklayıcı ortak değişkenler heterojenliğin bir kısmını ve rasgele etki terimi geri kalanını açıkladığında, karma modeli daha uygun olur.

### 2.8.6. Meta Regresyon Modeli (Sabit Etki Regresyonu)

Meta regresyon modeli sürekli ve kesikli açıklayıcı değişkenleri içerir[26].

Hastalığın şiddeti, yaş grupları ve cinsiyet gibi kategoriksel değişkenler var ise, varyans analizi (ANOVA) kullanılır.

Burada örnekleme varyansları $(v_1, \dots, v_k)$ ve $k$ tane bağımsız etki büyüklüğü tahminleri$(T_1, \dots, T_k)$ önceden tahmin edildiği gibidir. $K$ tane çalışmanın her birine karşılık gelen mevcut etki büyüklüğü $(\theta_1, \dots, \theta_k)$ dır. P' lerin açıklayıcı değişkenleri olan $(X_1, \dots, X_p)$'lerin bilindiğini kabul edelim. Doğrusal form modeli;

$$\theta_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_p x_{ip} \tag{2.32}$$

dır. Burada $(x_{i1}.....,x_{ip})$'ler, $i$'nci çalışma için $(X_1, \dots, X_p)$ açıklayıcı değişken değerleridir ve $(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)$ tahmin edilecek bilinmeyen regresyon katsayılarıdır. Sabit etki modelinde $(\theta_1, \dots, \theta_k)$ etki büyüklüklerinin tümü θ'ya eşittir burada ise rasgele etki analizindeki gibi farklılaşmaya izin verilir. Yine de rasgele etki modelinin tersine değişimden sorumlu olan ortak açıklayıcı değişkenler rasgele etki değildir. Çünkü değişim kestirilebilir ancak rasgele değildir. Buradaki model, sonuç (bağımlı) değişkenin normal olduğunu kabul eder[26].

Modeldeki katsayılar ağırlıklı en küçük kareler algoritmasıyla kolayca hesaplanır. Buradaki ağırlıklar örnekleme varyansının tersidir. Ağırlıklı regresyonu hesaplayan herhangi bir istatistiksel paket kullanılabilir. Katsayılar için standart yazılım paketleriyle üretilmiş tahminlerin standart hataları, yukarıda kullanılan sabit etki meta

regresyonundan biraz daha farklı bir model üzerine kuruludur. Bu yüzden düzeltmeye ihtiyaç duyulur.

$$S_j = SE_j / \sqrt{ME_{hata}} \tag{2.33}$$

dır. Burada $S_j$, düzeltilmiş standart hata ve $SE_j$ ise $b_j$ katsayısının ($\beta_j$ katsayısı için tahmin) standart hatasıdır. Regresyon katsayısı tahminleri ($b_j$'ler) için güven aralıkları;

$$b_j - Z_{\frac{\propto}{2}}(S_j) \leq \beta_j \leq b_j + Z_{\frac{\propto}{2}}(S_j) \tag{2.34}$$

ile verilir.

Eğer güven aralığı sıfırı içermiyor ise, $H_0: \beta_j = 0$ hipotezi red edilir. Böylece $j$'nci açıklayıcı değişken ve sonuç arasındaki ilişkinin yeterli olduğuna dair bir kanıt yoktur.

### 2.8.7. Karma Etki Modeli (Rasgele Etki Regresyonu)

Doğrusal model denklemi;

$$\theta_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \cdots + \beta_p X_{ip} + u_i \tag{2.35}$$

ile verilir. Burada $\beta_0$ modeli kesendir, $(X_{1p}, \ldots\ldots, X_{ip})$ çalışma etki büyüklüğünü tahmin etmedeki çalışma karakterleridir, $(\beta_1, \ldots\ldots, \beta_p)$ etki büyüklüğü ile çalışma karakterleri arası birlikteliği veren regresyon katsayılarıdır, $u_i$ *i'nci* çalışmanın rasgele etkisidir, yani modelde tahmin edilmiş değerden $i$ çalışmadaki gerçek etki sapmasıdır. Her rasgele etki $u_i$, $\delta_i^2$ varyans ve sıfır ortalamayla bağımsız kabul edilir.

Sabit etki varsayımı altında $(X_{1p}, \ldots\ldots, X_{ip})$ çalışma karakterleri, gerçek etki büyüklüğündeki değişimi tamamıyla hesaplamak için kabul edilir. Aksine rasgele etki belirlemesi, gerçek etkilerdeki değişebilirlik kısmının model tarafından açıklanmadığını kabul eder. Eğer model açıklayıcı değişkenlere sahip değil ise, yani ($\beta_1, \ldots\ldots, \beta_p = 0$ ise) rasgele etki modeline indirgenir. Eğer rasgele etki varyansı sıfır ise ($\tau_\theta^2 = 0$ ise) sonuçlar sabit etki meta regresyon modeline benzer olacaktır.

### 2.8.8. Değişen Varyans

Doğrusal regresyon modelinin önemli varsayımlarından biri de, sabit varyans varsayımıdır. Bu varsayıma göre, hata terimi varyansı bağımsız değişkendeki değişmelere bağlı olarak değişmeyip aynı kalmaktadır. Sabit varyans,

$$Var(u) = E[u_i_E(u)]^2 = E(u^2) = \delta_u^2 \tag{2.36}$$

olarak ifade edilmektedir. Burada hata terimi varyansı ile bağımsız değişken arasında bir ilişki yoktur. Yani $\delta_u^2 \neq f(x_i)$ dir.

Sabit varyans varsayımı her zaman sağlanmayıp bazı durumlarda değişen varyans hali ile karşılaşılmaktadır. Değişen varyans,

$$Var(u_i) = E(u_i^2) = \delta_{ui}^2$$

olarak ifade edilmektedir. Buradaki $i$ indisi, hata terimi varyanslarının farklı olduğunu göstermektir. Yani varyanslar bağımsız değişken ile birlikte değişmektedir. Bunu da

$$\delta_{ui}^2 = f(x_i)$$

olarak göstermek mümkündür.

$y$ ve $x$ değişkenlerine ait gözlem değerlerinin dağılma diyagramından değişen varyans olup olmadığı anlaşılabilir[25].

### 2.8.9. Değişen Varyansın Düzeltilmesi

Eğer regresyon modelinde değişen varyans durumu ortaya çıkarsa, model sabit varyanslı model haline dönüştürülür. $\delta_i^2$'nin bilinmesi halinde değişen varyans, ağırlıklı *En Küçük Kareler (EKK)* yöntemi ile düzeltilmektedir. Bu yöntem genelleştirilmiş en küçük kareler yönteminin özel bir halidir.

Bu yöntem, gözlemlere göre hata varyansının değiştiğini ve varyans büyüklüğünün ölçülen bağımsız değişkene orantılı olarak değiştiğini kabul eder.

Olağan veya ağırlıksız *E.K.K.* yöntemi, hata kareleri toplamını minimize etmek demektir. Başka bir deyişle eğer tek bağımsız değişkenli bir model üzerinde açıklamak istersek,

$$\sum e_i^2 = \sum (y_i - b_0 - b_1 x_i)^2 \tag{2.37}$$

minimize edilerek en uygun tahmin değerleri bulunur. Bu minimizasyonda, olağan veya ağırlıksız *E.K.K.* yöntemi bütün $e_i^2$ 'lere aynı ağırlığı verir.

Ağırlıklı *E.K.K.* yöntemi ise değişen varyansları farklı ağırlıklar vererek düzeltmeye çalışmakta ve sabit varyanslı bir modele ulaşmayı amaçlamaktadır. Bu yöntemde,

$$\sum e_i^2 = \sum W_i (y_i - b_0 - b_1 x_i)^2 \tag{2.38}$$

minimize edilerek en uygun tahmin değerleri bulunur. Burada ($W_i$) ağırlıkları göstermektedir.

Bu ağırlık katsayısı, $(W_i = 1/\delta_i^2)$olarak alınır. Bu yüzden her bir gözlemin ağırlığı o gözlemin hata payı ile ters orantılıdır. Bu durumda hata payının büyük olduğu ($\delta_i^2$'nin büyük olduğu) gözlemler için ağırlık en küçük ve hata payının küçük olduğu gözlemlerde ise ağırlık büyük olacaktır. Böylece değişen varyanslı model sabit varyanslı biçime dönüştürülerek tahmin edilmektedir. Sabit varyanslı dönüştürülmüş model[25].

$$y_i^* = b_0 + b_1 x_i^* + u_i^* \tag{2.39}$$

şeklini alır.

Burada,

$$y_i^* = \frac{y_i}{\delta_i^2},\ x_i^* = \frac{x_i}{\delta_i^2}, u_i^* = \frac{u_i}{\delta_i^2} \tag{2.40}$$

dır.

### 2.9. Brucella Hastalığı

Bu çalışmada daha çok 3. Dünya ülkelerinde görülen ve tedavisinde farklı antibiyotik kombinasyonlarına başvurulan Brucella tedavisi üzerene yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Hastalığın tedavisinde ana amaç, hastanın semptomlarının ve komplikasyonlarının azaltılması, relapsların-nükslerin önlenmesidir. Brusellozda tedavi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün de önerdiği ikili ve bazı durumlarda üçlü antibiyotik terapi uygulaması şeklindedir. Monoterapi, hızlı direnç gelişimi, bakterinin intraselüler çoğalabilmesi ve relapslar görülmesi nedeniyle önerilmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü 1971'de üç hafta tetrasiklin (4x500 mg, oral) ve iki hafta streptomisin (1 g, İM) kombinasyonunu önermiştir. Bu tedaviyle nüks oranı %15–26 saptanmıştır. Bunu izleyerek tetrasiklin tedavi süresinin üç haftadan altı haftaya çıkarılmasıyla bu oran %2.8–8.4'lere düşmüştür. Streptomisinin üç hafta kullanımı önerilmiş; ancak iki haftadan uzun kullanımın nüks oranını azaltmayıp, işitme kaybı riskini arttırdığı saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1986'da altı hafta doksisiklin (2x100 mg, oral)+rifampisin (15 mg/kg/oral) kombinasyonunu önermiştir. Bu arada streptomisin yerine alternatif aminoglikozitler aranmaya başlanmıştır. Doksisiklin 45 gün+streptomisin 14 gün tedavisinin etkinliğiyle Doksisiklin 45 gün + gentamisin / netilmisin yedi gün etkinliği spondilit gibi komplike olguların tedavisi hariç klasik bruselloz olgularının tedavisinde eş değer bulunmuş olup, böylece hastalarda aminoglikozit kullanım süresi kısaltılarak, fiyat ve yan etkileri azaltılabilmektedir. Son dönemlerde kinolon kullanımı gündeme gelmiştir. Akut brusellozda tek başına siprofloksasin kullanımında semptomlar hafiflese de relaps oranı yüksek olduğundan, tek başına na kullanılmaması başka bir ajanla kombine verilmesi önerilmektedir.[11]

Çocuk hastalarda tedavi rejimi değişmektedir. Sekiz yaşından küçük çocuklarda doksisiklin yerine kotrimoksazol verilmektedir. Sekiz yaşından büyük çocuklarda üç hafta süreyle doksisiklin (30 mg/kg/gün) + ilk beş gün i.m gentamisin (5 mg/kg/gün) verilir. Brusellanın çeşitli sistem tutulumunda da tedavi rejimleri ve süresi değişebilmektedir. Örneğin Lökomotor sistem tutulumunda, tedavide spondiliti olan olgularda değişik kombinasyon terapilerinden streptomisin + doksosiklin + rifampisin ile olan üçlü kombinasyonla % 100 başarı sağlanırken, bu hastalarda tedavinin sedimantasyon normale dönünceye kadar ve radyolojik bulgularda iyileşme oluncaya

kadar devamı gerektiğinden söz edilmektedir. Bu olgularda önerilen tedavi süresi 6–12 hafta arasında değişmektedir. Endokardit olgularının çoğunda sıklıkla; doksisiklin+streptomisin+rifampisin veya doksisiklin + streptomisin + TMP - SMZ kullanılmaktadır. Nörobruselloz tedavisinde çeşitli kombinasyonlar üzerinde net bir fikir birliği olmasa da doksisiklinle birlikte, rifampisin, seftriakson, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, TMP-SMZ ikili veya üçlü kombinasyonların 3–9 ay süreyle kullanımı önerilmektedir. Tedavi sonrası bir yıl içinde benzer semptom ve bulgularla ortaya çıkan relaps durumunda; kesin bir tedavi biçimi olmamakla birlikte; önceki kombinasyon, üçlü kombinasyon veya tedavi süresinin altı haftanın üzerine çıkarılması düşünülebilir[11].

Burucella tedavilerinde Tetrasiklin-Streptomisin kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyondur, genellikle 3'lü rejimlerde önerilir. Yaygın kullanılan diğer bir kombinasyon da Tetrasiklin-Rifampisin'dir. Bunun yanında Doksisiklin ve Tetrasiklin aynı antibiyotik grubunda olduğu için birbirlerinin eş değeri olarak düşünülmektedir. Kinolonlardan siprofloksasin ve ofloksasin klasik rejimlere benzer etkili olduğu düşünüldüğü için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Komplike bruselloz tedavisi için çok çeşitli tedavi rejimleri vardır. Tüm çalışmalara rağmen, relaps, kronik bruselloz, komplike bruselloz olgularında optimal tedavi süresi ve rejimin ne olacağı konusu net değildir[11].

Bruselloz tedavisinde tetrasiklinler (doksisiklin), aminoglikozidler (streptomisin, gentamisin, netilmisin), rifampisin, trimetoprim-sulfametoksazol, kinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin) ve seftriakson kullanılmaktadır. Klinikte bu ilaç gruplarının birçok kombinasyonu kullanılmaktadır. DSÖ doksisiklin + rifampisin kombinasyonu önermesine karşılık en sık kullanılan kombinasyonlar Tetrasiklin-Streptomisin ve Tetrasiklin-Rifampisin kombinasyonlarıdır. Kombinasyonlar ikili olduğu gibi üçlü de olabilmektedir. Bir diğer faktör ise ilaçların dozu ve kullanım süreleridir. Tedavi süreleri; 6–12 hafta, 12–24 hafta, 4–21 gün, 21–30 gün vs olarak değişebilmektedir.

Sık kullanılan ilaç kombinasyonlarından bazıları şöyledir.

Doxycycline + streptomycin

Doxycycline + ciprofloxacin

Rifampin + co-trimoxazole

Rifampin + ciprofloxacin

Doxycycline + rifampin + streptomycin

Doxycycline + rifampin + ceftriaxonee

Rifampin + ciprofloxacin + doxycycline

Rifampin +doxycycline + co-trimoxazole

Rifampin +doxycycline + streptomycin

Doxycycline + rifampin + levamisole

Doxycycline + rifampin + streptomycinc + levamisole

Brusella çalışmalarında RKÇ çalışmalarını bir araya getirmekte bu kombinasyon çeşitliliği zorluk oluşturmaktadır.

Brucella tedavilerinin etkinliğini ortaya çıkarmak için yaptığımız meta analiz için uygulanan işlem basamakları aşağıda özetlenmiştir.

- Etki ölçütünün belirlenmesi
    - Karşılaştırmalı olmayan ikili sonuçlar için kullanılacak ölçütler
    - Karşılaştırmalı sonuçlar için kullanılabilecek ölçütler,
    - Sürekli veriler için kullanılan ölçütler
- İstatistiksel model seçimi
    - Rasgele etki modeli
    - Sabit etki modeli
- Meta analizinde homojenliğin belirlenmesi
    - Standart $\chi 2$ Testi
    - Alternatif testler
    - Grafiksel testler
- Heterojenlik Kaynaklarını Araştırma
- Meta Analitik Yöntemler
- Yayın Yanlığı (Publication Bias)

## 2.10. Etki Ölçütünün Seçimi

Meta analizinde aynı konudaki çalışmalar toplanıp gerekli olanlar seçildikten sonra, tüm çalışmalar için "ortak bir etki ölçütü" belirlemeye gereksinim duyulmaktadır. Meta analizinde yaygın olarak kullanılan etki ölçütleri verinin biçimine göre değişiklik göstermektedir. Bunlardan birincisi ikili veri kümesine (bireylerin hasta veya sağlam olması gibi), ikincisi sürekli, nicel veri kümesine (akciğer fonksiyonu, nabız atış hızı, kilo ve kan basıncı verileri gibi), diğeri de kategoriksel, sıralı (hastalığın şiddeti gibi) veri kümesine dayanmaktadır.[25] İkili veri kümesine ilişkin en yaygın kullanılan üç ölçütten birincisi, iki olasılık değerinin farkına dayanan "Risk farkı", ikincisi bu iki olasılığın oranından bulunan "Risk oranı", üçüncü ölçüt ise tedavi grubunun odds'unun kontrol grubunun odds'una oranlayarak bulunan "Odds oranı" dır.

Rasgele denemeler ve kohort çalışmalarda tedavi etkisi genellikle yukarıda belirtilen üç ölçüt ile de gösterilmektedir. Yorumlaması kolay olması nedeniyle en sık "Risk farkı" kullanılmaktadır. Vaka – kontrol çalışmalarında ise etki genellikle odds oranı ya da risk oranı ile tahmin edilir.

Meta analizi çalışması yapan bir araştırmacının etki ölçütünün seçiminde pek fazla şansı yoktur. Genellikle kararı çalışmalarda kullanılan ölçütler belirler (Petitti, 1994).

Etki ölçütlerini belirlenmesi verinin tipi ve kullanılan araştırma yöntemlerine göre farklılıklar göstermektedir. Kullanılan araştırma yöntemleri kısaca özetlenmiştir.

### RKÇ'ler

Rasgele bir şekilde seçilen ve yerleşilen deneklere uygulanan tedavilerin kıyaslanması amacıyla gerçekleştirilen klinik bir çalışmadır. Bu tip çalışmalarda araştırmaya katılan kişiler kontrol veya tedavi grubuna rasgele yerleştirilirler. Deneklerin iki gruptan hangisine ve nasıl alınacağı grupların benzerliğinin sağlanması açısından çok önemlidir. Deneklerin gruplara alınma yöntemine göre bu çalışma düzeni ikiye ayrılır: randomize çalışmalar ve randomize olmayan çalışmalar. Randomize çalışmalar, tüm araştırma düzenleri içinde en güvenilir sonuç elde edilen çalışmalardır. Bir çalışmada deney ve kontrol gruplarının belirlenmesi tesadüfi değilse, randomize olmayan çalışma adı verilir. Denekler, kendilerine hangi yöntemin uygulandığını bilmiyorlarsa, çalışmaya kör çalışma adı verilir. Eğer hem denekler, hem de araştırıcı

hangi deneğin hangi gruba alındığını bilmiyorsa, bu çalışmalar, çift-kör (double-blind) çalışmalar olarak tanımlanır.

**Kohort Çalışmaları**

Risk faktörü taşıyan ve taşımayan gruplarda hastalananlar ve hastalanmayanlar şeklinde bir sınıflama yapılırsa kohort çalışması elde edilir. Örneğin, sigara içen ve içmeyenlerden birer grup oluşturularak akciğer kanseri yönünden belirli bir süre izlendikten sonra hangi grupta daha çok kanser vakası görüldüğü araştırıldığında kohort çalışması yapılmış olur.

**Vaka – Kontrol Çalışmaları**

Tarama testleri yerine toplumda hasta ve sağlıklı gruplar risk faktörü taşımak taşımamak şeklinde bir sınıflamaya tabi tutulursa vaka – kontrol çalışması yapılmış olur.

Retrospektif düzende (case-control study) araştırılan soru "NE OLMUŞ?" sorusudur. Hasta olan (case) ve olmayan (control) gruplar ele alınarak, bu deneklerin geçmişlerinde hastalığa neden olabilecek risk etkenleri araştırılır. Retrospektif çalışma, genellikle anlaşıldığı gibi hastaların dosyalarının ya da poliklinik kayıtlarının değerlendirildiği çalışmalar ***değildir***.

Vaka – kontrol çalışmalarında sadece “bir hastalığın mevcut olup olmadığı” gibi bir sonuç değişkeni değerlendirilirken, kohort çalışmalarında birden fazla sonuç değişkeni değerlendirilir.

### 2.10.1 Karşılaştırmalı Olmayan İkili Sonuçlar

#### 2.10.1.2. Odds

Odds genellikle logaritma ölçeği üzerine uygulanır. Bunun nedeni ise, *OR* ’ye göre güven sınırlarının simetrik yani asimptotik olmasıdır. Böylece istatistik normal dağılış gösterir[28].

*Log* ölçeği basit olarak;

$$In(odds) = In\left(\frac{Etkene\ maruz\ kalan\ vakanın\ oddsu}{Etkene\ maruz\ kalan\ kontrolun\ oddsu}\right) \quad (3.1)$$

ile verilir.

*In*(*odds*) varyansı;

$$Var\big(In(odds)\big) = \frac{1}{\substack{Etkene\ maruz\ kalan \\ vakanın\ oddsu}} + \frac{1}{\substack{Etkene\ maruz\ kalmayan \\ kontrolün\ oddsu}} \quad (3.2)$$

ile hesaplanabilir.

*In*(*odds*) için %95güven aralığı;

$$\ln(odds) \pm 1.96 \times Var(\ln(odds)) \quad (3,3)$$

ile verilir.

*In*(*odds*) ölçeği güven aralığının üsteli alınarak, *OR* için güven aralığı bulunur.

#### 2.10.1.3. İnsidans Hızı

Bir zaman dilimi içinde yeni hastalanan vakaların, aynı zaman diliminde risk altında bulunan nüfusa oranı şeklinde hesaplanır.

İnsidans hızı log ölçeği;

$$\ln(Insıdans\ hızı) = \ln(d/q) \quad (3,4)$$

dır. İnsidansın "vaka / kişi – zaman" şeklinde bir birimi vardır. "Yılda 100 kişide 9 vaka" şeklinde ifade edilebilir.

*Log* ölçeğinin yaklaşık varyansı;

$$Var\ (\ln(Insıdans\ hızı)) = 1/d \quad (3,5)$$

ile verilir.

*Log* ölçeğinin güven aralığı (3.3) denklemindeki gibi hesaplanır.

### 2.10.2. Karşılaştırmalı İkili Sonuçlar

#### 2.10.2.1. Odds Oranı (Oranların Oranı)

Vakaların etkene maruz kalma odds'u, herhangi bir (2x2)'lik Çizelge düzeni Çizelge 3.1'de verildiği gibidir. Bir vakanın etkene maruz kalma ihtimalinin bir vakanın etkene maruz kalmama ihtimaline bölünmesiyle bulunur. Odds oranı, olma ihtimalinin olmama ihtimaline oranı olarak kısaca tanımlanır[27].

$$\text{Vakanın etkene maruz kalma odds} = \frac{\frac{\left(\text{Etkene maruz kalan vakalar}\right)}{\text{Bütün vakalar}}}{\frac{\left(\text{Etkene maruz kalmayan vakalar}\right)}{\text{Bütün vakalar}}} = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{B}{(A+B)}} = \frac{A}{B}$$

Benzer şekilde, kontrol grubu arasında etkene maruz kalma odds'u şöyle tahmin edilebilir;

$$\text{Kontrolun etkene maruz kalma odds} = \frac{\frac{\left(\text{Etkene maruz kalan kontroller}\right)}{\text{Bütün vakalar}}}{\frac{\left(\text{Etken emaruz kalmayan kontroller}\right)}{\text{Bütün vakalar}}} = \frac{\frac{C}{(C+D)}}{\frac{D}{(C+D)}} = \frac{C}{D}$$

Vakanın etkene maruz kalma odds'unun kontrollerin etkene maruz kalma odds'una bölünmesi odds oranı (*OR*) aşağıdaki gibi,

$$\text{Odds oranı} = \frac{\text{Etkene maruz kalan vakanın oddsu}}{\text{Etkene maruz kalan kontrolün oddsu}} = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{AD}{BC} \qquad (3.6)$$

tahmin edilebilir.

*In*(*OR*) 'nin varyansı;

$$\text{Var}_{\text{In(OR)}} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \qquad (3.7)$$

ile verilir.

Eğer tedavi kolundaki hücrelerden bir veya daha fazlası için $a,b,c,d = 0$ ise, her bir hücre frekansına 0.5 eklenerek süreklilik düzeltmesi yapılır[28].

*In*(*OR*) için %95 güven aralığı;

$$In(OR) \pm 1{,}96 * \sqrt{Var(In(OR))} \tag{3.8}$$

ile verilir.

*Ln*(*OR*) ölçeğinin güven sınırlarının üsteli alınarak *OR* için güven aralığı bulunur.

**Çizelge 2.3.** (2x2) Çizelge düzenindeki veri özeti

| | **Etkene Maruz Kalan (iyileşen)** | **Etkene Maruz Kalmayan (iyileşemeyen)** | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| **Tedavi** | A | B | A+B |
| **Kontrol** | C | D | C+D |
| **Toplam** | A+C | B+D | N |

### 2.10.2.2. Relatif Risk (Risk Oranı/Risk Hızı)

Reletif risk (*RR*) tedavi grubunda vakanın ortaya çıkma olasılığının ($a$ ($a$ + $b$)) kontrol grubundaki vakanın ortaya çıkma olasılığına ($c$ ($c$ + $d$)) bölünerek bulunmasıdır. İki farklı grubun risklerinin birbirine göreceli (nisbi) oranlarıdır.

$$\text{RR} = [a /(a + b)]/[c/ (c + d)] \tag{3.9}$$

dır.

*In*(*RR*)'nin varyansı;

$$\text{Var}_{\text{In(RR)}} = \frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d} \tag{3.10}$$

ile verilir (Fleiss, 1993).

*In*(*RR*) için %95 güven aralığı;

$$\ln(\text{RR}) \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln(\text{RR}))} \tag{3.11}$$

ile verilir.

*In*(*RR*) ölçeği güven sınırlarının üsteli alınarak *RR* için güven aralığı bulunur.

### 2.10.2.3. Risk Farkı

Bir grubun riski diğer bir grubun riskinden çıkarılabilir. İki grupta ortaya çıkan vaka olasılıkları arasındaki farktır.

$$RF = [a/(a + b)] - [c/(c + d)] \tag{3.12}$$

dır.

*RD* ölçüm varyansı;

$$V_{RF} = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2} \tag{3.13}$$

ile verilir[29].

Burada $p_1$, $p_2$ tedavi ve kontrol grubunda gözlenmiş vaka oranlarıdır.

$p_1$= a/ a + b ve$p_2$= c/ c + d , $n_1$= a + b ve $n_2$= c + d ve RR = $p_1$ /$p_2$'dır.

Risk farkı pozitif veya negatif olabilir. Bu yüzden logaritma dönüşümü yapılmamıştır.

RF için %95 güven aralığı;

$$RF \pm 1.96 * \sqrt{\text{varRD}} \tag{3.14}$$

ile verilir.

### 2.10.2.4. Tedavi Etkinliği İçin Gereken Sayı (Number Need Treatment-NNT)

Tedavi etkisini göstermede diğer bir yol *NNT* 'yi kullanmaktır. Basit olarak *NNT, risk* farkının tersidir.[12]

$$NNT = \frac{1}{\left[\left(\frac{a}{a+b}\right) - \left(\frac{c}{c+d}\right)\right]} \tag{3.15}$$

ile verilir.

Genellikle klinik denemelerde kullanılır. Yeni tedaviye ihtiyaç duyan hastaların sayısı şeklinde açıklanabilir. Meta analizinde *NNT*'yi kullanarak çalışmaları birleştirmek yaygın değildir. Çalışma karakterlerindeki farklar nedeniyle *NNT* yanıltıcı olabilir ve tavsiye edilmez[29]. *NNT* sonucunun negatif çıkması tedavinin yararlı olduğunu gösterir.

*NNT* için %95 güven aralığı, *RF* için güven aralığı değerlerinin tersi alınarak bulunur.

### 2.10.3. Sürekli Veriler

#### 2.10.3.1. Orijinal Metrikleri Üzerinde Tanımlanmış Sonuçlar (Ortalama Fark)

Tedavi ve kontrol grubunun tedavi etkisi ölçümü orijinal metrik ölçümü olarak tanımlanır.

Tedavi etkisi ölçümü (*T*);

$$T = \mu_t - \mu_c \tag{3.16}$$

ile verilir. Burada $\mu_t$, $\mu_c$ sırasıyla tedavi ve kontrol grupları ortalamasıdır.

Tedavi etkisi fark varyansı;

$$\mathrm{Var}(T) = \delta^2 \left(\frac{1}{n_t} + \frac{1}{n_c}\right) \tag{3.17}$$

dır. Burada $n_t$ *tedavi* grubu çalışma içi örnek büyüklüğüdür, $n_c$ kontrol grubu çalışma içi örnek büyüklüğüdür, $\delta^2$ her iki grup için ortak varyansdır, normal dağılmış verilerden tahmin edilmiştir ve $s^*$ ($\sqrt{s^{2*}}$) ile gösterilir. $s^{t*}$ ve $s^{c*}$ sırasıyla tedavi, kontrol gruplarının standart sapmasıdır.

Alternatif olarak, hem $s^{t*}$ hem de $s^{c*}$ için birleştirilmiş standart sapma kullanılabilir.

Hedges[31], kitle varyansları eşit kabul edilirse standart sapma için birleştirilmiş tahmini bulmuştur.

Hedges ve Olkin'nin birleştirilmiş örnek standart sapması;

$$s = \sqrt{\frac{(n_t-1)(s^t)^2+(n_c-1)(s^c)^2}{n_t+n_c-2}} \tag{3.18}$$

ile verilir. Burada $n_t$, $n_c$ tedavi ve kontrol grubu örnek büyüklüğüdür.

#### 2.10.3.2. Standartlaştırılmış Ortalama Farklar Kullanımıyla Tanımlanmış Sonuçlar

Denemenin etki büyüklüğü *d*;

$$d = (\mu_t - \mu_c)/s^* \tag{3.19}$$

olarak tanımlanır. Burada $\mu_t$, $\mu_c$ tedavi ve kontrol grupları ortalamasıdır.

Etki büyüklüğü *d* 'nin varyansını hesaplamak zordur. Eğer mevcut verinin normal dağıldığı kabul edilirse, *d* 'nin koşullu varyansı;

$$Var(d) = \frac{n_t+n_c}{n_t n_c} + \frac{d^2}{2(n_t+n_c)} \tag{3.20}$$

şeklinde tahmin edilebilir. Burada $n_t$, $n_c$ *tedavi* ve kontrol grubu sayısıdır ve *d* standartlaştırılmış ortalama farktır.

İki grup için örnek büyüklüğü büyük ve kitle varyansları eşit ise, basitçe varyans yaklaşımı;

$$Var(d) = \frac{n_t+n_c}{n_t n_c} \tag{3.21}$$

kullanılır.

Eğer veriler normal değilse, bunun yerine parametrik olmayan tahmin geliştirilmiştir[26].

### 2.11. İstatistiksel Model Seçimi

Çalışma sonuçlarının birleştirilmesinde istatistiksel model seçimi de etkili olmaktadır. Sabit etki modeli ve rasgele etki modeli olmak üzere iki istatistiksel modele dayanarak çıkarımlar yapılmaktadır[30].

#### 2.11.1. Sabit Etki Modeli

Bu modeldeki temel varsayım, her bir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. Başka bir deyişle bir girişimin eğer bir etkisi varsa, bu etki çalışma kriterleri ile bir etkileşim göstermez, çalışmadan çalışmaya sabit kalır. Oysaki çalışmalar farklı kitle, zaman ve tedavilerde yürütülebileceğinden, ölçümler çok doğru olsa bile her çalışma tamamen aynı etkiyi kestiremeyebilir. Bu durumda çalışmalar arası değişkenliğin dikkate alınması gerekir. Sabit etki modeli etki büyüklüğü tahminlerini birleştirmede heterojenliği kabul etmez.

Heterojenlik testi, sabit etki model varsayımını test etmenin bir yoludur. Heterojenlik şartı altında sabit etki modelini kullanarak tümsel tedavi etkisi güven aralığı, her deneme için rasgele değişimi gösterir ancak bu güven aralığı denemeler arası heterojenliği göstermez. Bu yüzden güven aralığı dardır[31].

Bununla birlikte varsayım doğruysa, bireysel çalışma sonucunun varyansının tersiyle elde edilen ağırlıklar kullanılarak en küçük varyanslı ağırlıklı ortalama bulunacaktır.

Varsayım sağlanamadığı durumda iki alternatif çözüm bulunmaktadır. Birincisi, veriyi alt gruplara ayırarak (örneğin, hastaları genç – yaşlı, erkek – kadın veya çalışmaları vaka –kontrol, kohort v.b.) tekrar meta analizi uygulaması yapmaktır. İkinci alternatif ise, hem çalışmalar arası hem de çalışma içi varyansı içeren "Rasgele Etki Modeli"ni tercih etmektir.

#### 2.11.2. Rasgele Etki Modeli

Sabit etki varsayımı uygun olmadığı durumda, daha yaygın olarak kullanılan rasgele etki modelli yöntemlerdir. Bu modele ilişkin meta analizi yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim hem de çalışmaların kendi içerisindeki değişim analize dahil edilmektedir. Böylece bu model iki değişim kaynağını içerir. Çalışmalar arası varyans beklenen varyanstan büyük ya da küçük olabilmektedir. Varyans beklenenden az ise

sabit ya da rasgele etki modeline dayanan yöntemler hemen hemen aynı sonucu verecektir. Tersi durumda, çalışmalar arası varyansın çalışmaların ağırlıklandırılmasında kullanılması gerekmektedir. Rasgele etki modelinin sabit etki modeline göre daha geniş güven aralığı verdiği kesindir. Ekstra genişlik, rasgele etki analizinde hesaba katılan çalışmalar arası değişimden kaynaklanır. Ancak büyük çalışmaların heterojenliğinden dolayı tümsel tahmini birleştirmede rasgele etki modeli daha uygundur.

Meta analizi konusunda çalışan uzmanlar hangi modelin daha üstün olduğuna ilişkin tam olarak fikir birliğine varamamışlardır. Hepsinin ortak düşüncesi toplanan veri grubuna her iki modeli uygulayarak sonuçları karşılaştırmak olmaktadır[32].

### 2.12. Meta Analizinde Heterojenlik

Bir meta analizinde farklı çalışmalardan elden edilen bulgular yani etki büyüklüğü nokta tahminleri daima farklı olacaktır. Bu beklenen bir şeydir. Mesele farklılıkların olup olmaması değil, onların makul bir şekilde görmezden gelinip gelinemeyeceğidir. Bir meta analizinde birleştirilmiş bulguların kullanılmasından önce heterojenlik için hem istatistiksel test hem de bulguların görsel olarak (tercihen grafik olarak) incelenmesi gerekir[9].

Eğer heterojenlik için istatistiksel test düşük bir p-değeri gösteriyor ise, çalışmaların bulguları arasındaki farklar ihmal edilemez. Ancak heterojenlik için testler düşük bir güce sahiptir ve net bir şekilde tanımlanmış anlamlılık düzeyi (kritik düzey) yoktur. Bu nedenle p değeri çok yüksek olmadıkça olası heterojenlik aynı zamanda görsel olarak da incelenmelidir.

Bir heterojenlik test sonucunun p=0,001'lik anlamlılık düzeyine sahip olması çalışma sonuçlarının heterojen olarak düşünülmesi gerektiğini anlatır. Böylece sabit etki modeli yani ayrı çalışmalardaki bulgulardan tahmin edilebilen altta yatan bir tek gerçek etkinin var olduğu varsayımı savunulmaz olur[22].

Çalışma bulgularının güven aralıkları ile birlikte çizilmesi homojenlik ve heterojenlik değerlendirmesini kısmen kolaylaştırır. Güven aralıkları her bir tahminin ne kadar kesin olduğunu ve bulguların istatistiksel olarak önemli olup olmadığını göstermektedir. Eğer tüm çalışmalar gerçekte benzer bir değeri tahmin ediyor ise, bulguların dağılım aralığının daha dar olması gerekir. Küçük örnekler temelindeki

güven aralıkları geniştir, oysaki daha büyük örneklerle ilişkili güven aralıkları dardır. Böylece kesinliğin artması ile yani örneklem büyüklüğünün artması veya varyansın azalması ile bir huni şekli oluşacaktır. Bu "huni görünümü" değerler arasındaki tutarsızlığın temel açıklamasının rasgele hata olduğunu düşündürmektedir[8].

Eğer açıklanmayan heterojenlik var ise, bilinmeyen yan tutmalar veya bilinmeyen etki değiştirici faktörler var olabilir. Böylesi durumlarda farklı çalışmalarda gerçek etkilerin farklı olduğu varsayımı temelinde bir rasgele etki modeli bazen bulguları özetlemek için kullanılabilir. Etki büyüklüklerinin farklı olması kısmen her tahminde var olan örnekleme hatasından kaynaklanır. Etki büyüklükleri farklılaştığında, etki tahminleri homojen olması için incelenir yani her çalışmada gerçek etki aynıdır. Diğer taraftan tahminler arası farklılıklar çalışmalar arası sistematik farklılıklardan dolayı değil, rasgele değişimlerden dolayıdır.

Değişimin kaynağı meta analizinde sabit etki modeliyle bağdaştırılır. Yine de, sıklıkla etki büyüklüğü tahminlerindeki değişebilirlik yalnız örnekleme hatasından bekleneni aşar, yani her çalışma için aynı gerçek etki henüz yoktur fakat çalışmalar arası gerçek farklılıklar mevcuttur. Çalışma sonuçlarındaki heterojenlik meta analizinin temelidir. Çalışmaların tümü veya çoğunluğu tedavi etkisinin aynı yönünü (ya yararlı yada zararlı) gösterdiği zaman heterojenlik var olur. Ancak etki büyüklüğü farklı yönlerde olan deneme sonuçları kadar farklıdır.

### 2.12.1. Heterojenliğin Bulunması İçin Hipotez Testleri

Heterojenliğin bulunması için çoğunlukla basit bir istatistiksel test kullanılmıştır. Bu testin birkaç alternatifi aşağıda verilmiştir.

#### 2.12.1.1. Standart $\chi 2$ Testi

Çalışmalar birleştirilmeden önce heterojenlik testi yapılmalıdır. Aynı çalışmanın farklı yerlerdeki sonuçları aynı ise homojen, farklı ise heterojendir. Heterojenliğin test edilmesinde Cochran tarafından tasarlanıp yaygın olarak kullanılan test, basit bir istatistiksel test olan standart $\chi 2$ testidir. Bütün çalışmalarda aynı olan gerçek tedavi etkisi hipotezi test edilir. Tüm çalışmaların etki büyüklüklerini (kitle etkisi büyüklüğünü) eşit kabul eden hipotez test edilir.

( $H_0=\theta_1=\theta_2=...\theta_k$ ) $\theta_i$'ler mevcut kitle etki büyüklüğüdür. Alternatif hipotezine en az bir $\theta_i$ diğerlerinden farklıdır şeklindedir. Birleştirilmiş olan tüm sonuçlardan tek bir mevcut kitle parametresi tahmin edilir ve çalışma tahminlerindeki değişim olası bir rasgeledir.

Heterojenlik test istatistiği;

$$Q = \sum_{i=1}^{k} W_i(T_i - \overline{T})^2 = W_i(T_i^2 - 2T_i\overline{T} + \overline{T}^2) = \sum_{i=1}^{k} W_i T_i^2 - 2\sum_{i=1}^{k} W_i T_i \overline{T} + \sum_{i=1}^{k} W_i \overline{T}^2 \qquad (3.22)$$

ile verilir.

Etki büyüklüğü tahmini;

$$\overline{T} = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i T_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i} \qquad (3.23)$$

(3.22) denkleminde yerine koyarsak,

$$Q = \sum_{i=1}^{k} W_i T_i^2 - 2\left(\sum_{i=1}^{k} W_i T_i\right)\frac{\sum_{i=1}^{k} W_i T_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i} + \left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)\frac{\left(\sum_{i=1}^{k} W_i T_i\right)^2}{\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)^2} = \sum_{i=1}^{k} W_i T_i^2 -$$

$$2\frac{\left(\sum_{i=1}^{k} W_i T_i\right)^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i} + \frac{\left(\sum_{i=1}^{k} W_i T_i\right)^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i} = \sum_{i=1}^{k} W_i T_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{k} W_i T_i\right)^2}{\sum_{i=1}^{k} W_i} \qquad (3.24)$$

heterojenlik testinin uygun formu elde edilir.

Burada ($T_i$), tedavi etkisinin ağırlıklı tahmin edicisidir; ($W_i$) çalışmaya bağlı olan ağırlıktır. Genellikle i'nci çalışmadaki varyansın ($v_i$) tersidir.

Meta analizinde k tane çalışma için sonuç ölçümü olarak log *odds* oranı ölçeği kullanılmışsa (3.6) denkleminin logaritması alınarak her ($T_i$)hesaplanır, (3.7) denklemi ise her ($T_i$) 'ye karşılık gelen varyansı hesaplamak için kullanılır.

$Q$ heterojenlik test istatistiği, $H_0$ *hipotezi* altında ($k-1$) serbestlik derecesiyle $\chi 2$ dağılımına uyar. Böylece istatistiksel tablolar $Q$ değerine karşılık gelen $p$ –değerini belirlemek için kullanılır. Bu testi yorumlamak aşağıdaki sebeplerden dolayı zordur.

— Çoğu heterojenlik durumunda istatistiksel testin gücü birleştirilmiş denemelerin küçük sayısından dolayı çok düşüktür, uygun önem seviyesinde $Q$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olsa bile heterojenliği ifade etmede anlamsız olabilir. Buna

bağlı olarak 0.05 yerine 0.10 önem seviyesi kullanılması tavsiye edilmiştir. Meta analizinde bu alışılagelmiş bir uygulamadır.

— Her çalışmadaki örnek büyüklüğü yeterince geniş olduğunda $H_0$ hipotezinde bireysel etki büyüklüğü tahminleri oldukça farklı olmadığında bile red edilebilir.

— Ana çalışmalardaki tasarım noksanlığı olabilirliği ve yayın yanlılığı heterojenlik testlerini zorlaştırır. Tüm çalışmalar aynı noksanlığı paylaşırsa, sıfır veya negatif etkili çalışmaların daha az yayınlanması tutarlı bir yanlılığın olduğundan daha fazla olmasını sağlar. Aksine tüm çalışmalar farklı tasarım noksanlığına sahip olur, etki tahminleri aynı kitle etkisini açıklamalarına rağmen heterojen olabilir. *Q* istatistiğinin yorumlanması için hesaplanması gerekir. Şimdiye kadar bazı meta analizciler, *Q* istatistiğini heterojenlik testinde ve modelleme yoluyla çalışmalar arası tüm değişimin sebebini açıklayıp açıklamadığını belirlemek için kullanılması gerektiğine inanmışlardır. Çalışmalar arası değişim büyüklüğünü tahmin etmek daha mantıklı bir yaklaşımdır.

#### 2.12.1.2. Alternatif Testler

— Heterojenlik testinin genellikle *Q* istatistiği üzerine düzenlenmiş olmasına rağmen, meta analizinde diğer testlerde mevcuttur. Çalışmalar arası değişimi tahmin etme ve grup içi çalışmalardaki heterojenliği açıklamada tek yönlü varyans analizi (ANOVA)'yı kullanmak alternatif bir yaklaşımdır. Burada gruplar çalışma karakterleri tarafından tanımlanmıştır[22].

— Gail,[33] olabilirlik oran istatistiğine göre incelenmiş nitel etkileşim testini yani etki yönündeki farklılıkları test etmeyi amaçlamıştır. Nitel etkileşim bir denemede hasta alt kümesi yönünde farklı tedavi etkisinin olabileceğini gösterir.

— Biggerstaff, meta analitik modellerin genel karşılaştırması için olabilirlik oran testini çıkarmıştır. Hardy de ileriye doğru tekrarlı süreçten ya da doğrudan olabilirlik maksimizasyonuyla hesaplanan en çok olabilirlik tahminlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir[33].

### 2.12.1.3. Grafiksel Testler

$Q$ istatistiğinin gücü düşük olduğundan, verilerin grafiksel gösterimleriyle heterojenlik kaynağını en iyi hangi çalışmanın açıklayacağı ve aykırı gözlemler belirlenir.

**— Normalleştirilmiş Z – Değerlerinin Çizimi**

Her bir çalışma için standartlaştırılmış artıklar veya Z – değerleri,

$$Z_i = \frac{(T_i - \bar{T})}{Se(T_i)} \tag{3.25}$$

ile hesaplanır. Burada $(T_i)$, $k$ çalışmadaki sonuçlardır; $(\bar{T})$, tahminlerin ağırlıklı ortalamalarıdır. Ağırlıklar $1/var(T_i)$ile verilir. $Se(T_i)$ ise her $(T_i)$'nin standart hatasıdır.

$H_0$ hipotezi altında, çalışmalar arası rasgele farklılık $z$ - değerlerinin histogramı 0 ortalamalı ve 1 varyanslı normal dağılıma sahiptir. Mutlak $z$ - değerleri bireysel çalışma sonuçlarındaki ortalama sapmaları gösterir[22].

$H_0$ hipotezi altında çizilmesi gereken tüm çalışmaların aynı etkiyi tahmin ettiği artıkların dağılımıdır. Histogram $Q$ test istatistiğini destekler. Çünkü denemelerde ortaya çıkan örnekleme değişiminden daha fazla değişimin mevcut olduğunu gösterir.

**— Forest Plot**

Genellikle meta analizi sonuçlarının görsel olarak daha iyi anlaşılabilmesi için literatürde çok sık rastlanılan gösterim odds oranlarının çizimidir. Bu gösterim, bireysel çalışma tahminleri arasındaki farklılığı açıklar. Her çalışmanın etki tahminlerini, %95 güven aralıklarını ve özet odds oranı sonuçlarını eksenler kümesi üzerinde gösterir. Her çalışmanın nokta tahminini belirlemek için varyansının tersiyle orantılı tahmin yapılır. Böylece meta analizinde daha etkili ve kesin tahminler en geniş çiziş sembolleri ile verilir. Gösterimdeki tahminler arası değişebilirlik denemeler arası heterojenliğe dikkat çeker.

**— Radial Plot**

Radial çizişler ilk olarak Galbraith[22], tarafından tanımlanmıştır. Her çalışmadaki sonuç, $\left(\left(1/\sqrt{v_i}\right)\right)$ standart hatasının tersine yani varyansının karekköüne bölünerek $\left(\left(T_i/\sqrt{v_i}\right)\right)$ çizilir. Bu gösterim açıklayıcı olmayabilir. Yatay eksen her çalışma ağırlığının bir göstergesidir. Meta analizinde standart hatası büyük, ağırlığı küçük olan noktalar y eksenine yaklaşır.

Orijinden geçen doğrudan gözlenen eğim, çalışmada tahmin edilen sonuca karşılık gelir. Buna ek olarak, eğer bir gözlem değeri orijinden geçen ağırlıklı olmayan regresyon doğrusuna uymazsa, bu doğrunun eğimi sabit etki meta analizinde birleştirilmiş tahmine doğrudan karşılık gelir. Homojen deneme kümesini oluşturan noktalar doğru boyunca birim standart sapmayla eş varyanslı olarak dağılacaktır (Örneğin, sabit varyanslı noktalar doğru boyunca geniş veya dar olamaz.). Regresyon doğrusu üzerinde olmayan noktalar aykırı gözlemleri gösterir ki buda, heterojenliğin çalışmalar arasına dağılması demektir.

Çoğu kez regresyon doğrusu bütün noktaların üzerinden geçemez ve dağılımı yaklaşık olarak temsil eder. Gerçekte her çalışma noktası ve regresyon doğrusu arasındaki uzaklık $q_i^2$, heterojenlik istatistiği için her çalışmanın dağılımı olarak tanımlanmıştır. Noktalar mümkün heterojenlik kaynaklarını belirlemeye yardımcı olan farklı semboller veya renkler kullanımıyla çalışmaların alt kümesini ayırt edebilir. Normalleştirilmiş z-değerleri histogramından daha fazla bilgi vericidir. Doğruların dışındaki noktalar heterojen dağılabilir.

Her çalışma kimlik numarasıyla çizilir. Böylece tek tek aykırı gözlemler belirlenir.

**— L'Abble Plot**

Bu çiziş ilk defa L'Abble[22], tarafından tanımlanmıştır ve genellikle RKÇ'lerin meta analizinde kullanılır. Burada sonuç iki değerli değişkendir. Tedavi grubundaki olay riski (bir koldaki olayların sayısı veya diğer koldaki toplam hasta sayısı) her deneme için kontrol grubundaki riske karşı çizilir.

Eğer denemeler homojen ise, noktalar doğruya yakın olacak ve kimi eğim birleştirilmiş tedavi etkisine uyacaktır. Böylece büyük sapmalar veya saçılmalar mümkün heterojenliği gösterecektir[34].

Doğrunun aşağısında kalan noktalar, tedavi grubundaki olay hızının kontrol grubundaki olay hızından büyük olan denemeleri gösterir. Böylece yeni tedavi standart/plasebo'dan daha az etkin görünür. Aksine doğrunun üzerinde kalan noktalar, yeni tedavisi etkin gözüken denemeleri gösterir. Her iki gruptaki riskleri yüksek olacak olan denemelerde yeni tedavinin daha fazla etkin olduğuna dair bir öneri olabilir fakat orijine yakın düşük risk seviyesindeki tedavi aslında zararlı olabilir. Tedavi etkinliği araştırmasının amacı, hastaları tehdit eden mevcut riski regresyon yöntemleriyle bulmaktır.

### 2.13. Heterojenlik Kaynaklarını Araştırma

Meta analizinde heterojenlik etkisini ortaya çıkarmak veya çalışmalara karşı sonuçlardaki değişebilirlik kaynaklarını tanımlamak ortalamaları belirlemek kadar önemlidir.

Heterojenlik kaynaklarını incelemede farlı yöntemler aşağıda verilmiştir.

**— Sonuç Değişkeninin Ölçek Değişimi**

İkili sonuçlardaki sonuç değişkeninin (risk farkı gibi) mutlak ölçümünden, (odds oranı gibi) göreli ölçüme değişimi heterojenlik derecesini indirgeyebilir. Sürekli sonuçlar için logaritma alınarak böylesi bir dönüşüm uygulamak meta analizinde daha yaygın bir işlemdir.

**— Regresyon Modelindeki Ortak Değişkenleri Dahil Etme (Meta Regresyonu)**

Regresyon analizi, bir veya daha fazla faktör tarafından açıklanabilen çalışmalar arası heterojenliğin olup olmadığını belirlemek için yapılır. Bu faktörler hasta veya çalışma karakterleri olarak tanımlanır. Çünkü epidemiyolojik çalışmalar RKÇ'lerden daha fazla değişime uğrar[22].

**— Dışarıda Bırakılan Çalışmalar**

Değişime sebep olan çoğu çalışma analizden hariç tutulur. Herhangi bir erken analiz aşamasında aykırı gözlemler veya uç sınırlar çıkarılır.

**— Rasgele Etki Model Kullanımı**

Rasgele etki modelleri çalışmalar arası heterojenliği açıklar ancak çalışma sonuçlarının çeşitlilik nedenlerini açıklamaz. RKÇ'lerin meta analiz sonuçlarının niçin değiştiğinin araştırılması tek çalışmalarda mümkün değildir. Bununla ilgili iki yaklaşım tanımlanmıştır.

Bunlar alt grup analizleri ve regresyon yöntemleridir. Oldukça önemli olan bu yöntemler, duyarlılık analizinde de kullanılır. Rasgele etki modeli değişim kaynağı belirlenemediği zaman uygundur.

**— Çalışmaların Ayrı Ayrı Alt Grup Analizleri**

Meta analizinde iki farklı alt grup analizi vardır. Biri hasta karakterlerinin alt kümeleri diğeri ise çalışma karakterlerinin alt kümeleridir. Bu alt kümeler; birleştirilmiş çalışmalar, uygulanan tedaviler, kontrol grupları, hasta uygunluk kriteri, kalite kontrol, çalışma hareketi ve izleme olgunluğu gibi bazı faktörlerden farklıdır.[28] Rasgele kontrollü klinik denemelerin alt grup analizleri, tedavi etkileri ve bağımlı değişkenler üzerindeki tedavi etkilerinden başka, tedavi etkisi düzeltmeleri için faktör araştırması şeklinde de tanımlanır[24].

Meta analizi, bireysel denemeler ile ortaya çıkarılamayan olası farklı alt grup etki varlığını ortaya çıkarma da istatistiksel güce sahiptir. Böylece birleştirilmiş birkaç deneme verisi tek bir denemedeki alt grup iddiasını çürütebilir. Yanlış sınıflama, seyreltme ve diğer bayeslerin mümkün varlığından haberdar olmak alt grupları belirlemek kadar önemlidir[27]. Alt grup analizleri ilaç tipi, ilaç dozajı veya kliniksel incelemeler olarak yapılır. Meta analizini veri taraması kandırmacısından sakınmada alt grup analizleri önemlidir.

**— Çalışma Karakterleri İle Sınıflandırma**

Tedaviler (ilaçlar, diyetler ve cerrahi olarak) farklı gruplar içerisinde sınıflandırılabilir.

Böylece farklı tip ilaç ve diyetler incelenmiş olur. Farklı alt gruplara öncelikle heterojenlik testi yapılmalıdır. Çalışma içi alt gruplarda halen heterojenlik mevcut ise, rasgele etki modelleri kullanılır. Tersi durumda sabit etki modeline dayanan birleştirme yöntemlerinden biri tercih edilir. Eğer alt grup tahmin sonuçları birbirine yakın ise, alt

grupların tedavi etkisinde önemli farklar içermediği görülür. Her alt gruptaki heterojenlik istatistiksel olarak anlamsız çıktığında, kullanılan aracılık tipi ile sınıflandırma yapmak, denemeler arası heterojenliğin çoğunluğunu açıklamada yetersiz kalır.

**— Hasta Karakteri İle Sınıflandırma**

Hasta tipinde farklılaşan denemelerde sınıflandırma rasgele seçilen hastalara göre yapılır. Örneğin, tıpta meta analizine yapılan yüksek ve düşük kolesterole sahip hasta denemeleri ele alınsın. Kolesterolü düşürmek bazı hastalar için ilk önleme ölçümü olarak uygulanırken, bazı hastalar için ikinci derecede önleme ölçümü olarak uygulanır. Burada amaç, kolesterol düşürmenin hangi derecede etkin olduğunu göstermektir. Kolesterol düşürmedeki etkinlik farkını ortaya çıkarmak ise alt grup analizidir.

**— Karma Etki Model Kullanımı**

Eğer bir veya daha fazla değişken değişimdeki sebebi açıklıyorsa, rasgele etki terimi modele dahil edilir. Meta regresyonu ve rasgele etki modeli birleşimi olarak görülen bu model, karma etki modelidir.

### 2.14. Meta Analitik Yöntemler

Farklı model varsayımına ve farklı etki ölçeğine göre geliştirilmiş pek çok meta analizi yöntemi vardır. Burada en yaygın olarak kullanılan yöntemler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

**Çizelge 2.4.** Etki ölçeğine ve model varsayımına göre meta analizi

| **Model Varsayımı** | **Yöntemler** | **Etki Ölçütleri** |
|---|---|---|
| Sabit Etki | Mantel-Haenszel | Oran (En çok odds oranı, nadiren risk oranı) |
| Sabit Etki | Peto | Oran (Odds oranı) |
| Sabit Etki | Ters varyans-ağırlıklı | Oran (Odds oranı, risk oranı, risk farkı) |
| Rasgele Etki | DerSimonian-Laird | Oran (Odds oranı, risk oranı, risk farkı)<br>Ortalama (Sürekli veri) |

### 2.14.1 Mantel-Haenszel Yöntemi

İkili veri kümesi şeklinde verilen Çizelge 3,3'deki gibi çalışma sonuçlarını özetlemekte /birleştirmekte çok yaygın olarak kullanılan ve sabit etki modeline dayanan istatistiksel bir yöntemdir. Etki ölçütü 'Oran' olarak verildiği zaman kullanılır. Tıpta herhangi bir tedavi odds oranlarının birleştirilmesinde en eski ve en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntem ilk olarak Mantel,[22,35] tarafından kullanmıştır. Bu yöntemin avantajı, bireysel çalışma tablolarındaki hücreler sıfır olduğunda bile kullanılmasıdır[22,35].

*K* tane çalışma kullanıldığında birleştirilmiş odds oranı tahmini;

$$\overline{T}_{MH(OR)} = \frac{\sum_{i=1}^{k} a_i d_i / n_i}{\sum_{i=1}^{k} b_i c_i / n_i} \qquad (3.26)$$

ile hesaplanır. Burada $a_i$, $bi$, $c_i$ ve $d_i$(2x2) tipindeki tablonun dört hücresidir. ($i$ = 1,...,$k$).

Birleştirilmiş odds oranı için varyans;

$$Var_{MH(OR)} = \frac{\sum_{i=1}^{k} P_i R_i}{2\left(\sum_{i=1}^{k} R_i\right)^2} + \frac{\sum_{i=1}^{k} (P_i S_i + Q_i R_i)}{2\left(\sum_{i=1}^{k} R_i\right)\left(\sum_{i=1}^{k} S_i\right)} + \frac{\sum_{i=1}^{k} Q_i S_i}{2\left(\sum_{i=1}^{k} S\right)^2} \qquad (3.27)$$

ile verilir.

Burada $P_i = (a_i + d_i)/n_i$, $Q_i = (b_i + c_i)/n_i$, $R_i = (a_i d_i)/n_i$ ve $S_i = (b_i c_i)/n_i$dır.

Birleştirilmiş odds oranı (θ)için %95 güven aralığı;

$$\exp\left[\ln\left(\overline{T}_{MH(OR)}\right) - Z_{\frac{\alpha}{2}}\left(V_{MH(OR)}\right)^{1/2}\right] \leq \theta \leq \exp\left[\ln\left(\overline{T}_{MH(OR)}\right) + Z_{\frac{\alpha}{2}}\left(V_{MH(OR)}\right)^{1/2}\right] \qquad (3.28)$$

ile verilir.

### 2.14.2. Peto Yöntemi

Sabit etki modeline dayanan bir yöntemdir. Etki ölçütü 'Oran' olduğunda alternatif birleştirme yöntemidir. Mantel – Haenszel yöntemine benzer ancak hesaplaması daha kolaydır. Denemelerdeki toplam hasta sayısı $n_i$ dir, *i'nci* denemenin tedavi grubundaki toplam hasta sayısı şeklinde tanımlanır, $d_i$ hem tedavi hem de kontrol

grubundaki toplam vaka sayısı olarak kabul edilir ve $O_i$ tedavi grubunda gözlenen vaka sayısıdır. Tedavi grubunda beklenen vaka sayısı $E_i = (n_{t_i}/n_i)$ olarak kabul edilir.

Her bir çalışma için iki istatistik hesaplanır[22,36].

**(1)** *O − E; tedavi*, kontrolden farklı değildir hipotezi altında yapılmış gözlenen ve beklenen sayı arasındaki fark

**(2)** *V*;*O − E* fark varyansı

*K* çalışma için birleştirilmiş odds oran tahmini;

$$\overline{T}_{PETO(OR)} = \exp\left[\frac{\sum_{i=1}^{k}(O_i - En_i)}{\sum_{i=1}^{k}(v_i)}\right] \quad (3.29)$$

ile verilir. Burada $v_i = E_i\left[\left(n_i - n_{t_i}\right)/n_1\right]x[(n_i - d_i)/(n_i - 1)]$dır.

Birleştirilmiş odds oranı için varyans;

$$Var\left(In\overline{T}_{PETO(OR)}\right) = 1/\sum_{i=1}^{k} v_i \quad (3.30)$$

ile verilir.

Birleştirilmiş odds oranı için %95güven aralığı;

$$\exp\left[\frac{\sum_{i=1}^{k}(O_i - E_i) \pm Z_{\frac{\alpha}{2}}\left(\sqrt{\sum_{i=1}^{k} v_i}\right)}{\sum_{i=1}^{k} v_i}\right] \quad (3.31)$$

ile verilir.

### 2.14.3. Ters Varyans- Ağırlıklı Yöntem

Sabit etki modeline dayanan bir yöntemdir. Bireysel çalışma sonucunun varyansının tersiyle elde edilen ağırlıklar kullanılarak en küçük varyanslı ağırlıklı ortalama bulunacaktır.

Birleştirilmiş tedavi etkisi tahmini;

$$\overline{T} = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i T_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i} \quad (3.32)$$

ile verilir. Burada (*k*) birleştirilmiş çalışma sayısıdır; ($T_i$), *i*'nci çalışmanın tedavi etkisi büyüklüğü ve ($W_i$) çalışmaya bağlı olan ağırlıktır. Her çalışma tahmini varyansın tersiyle orantılıdır. Ağırlıklar, ($\overline{T}$)'nın varyansını minimum yapar.

$$W_i = {}^{1}/_{v_i} \quad (3.33)$$

ile verilir. Genellikle ağırlıklar, *i'nci* çalışmadaki varyansın tersidir.

Birleştirilmiş tahmin ($\overline{T}$)varyansı, ağırlıklar toplamının tersidir.

$$Var(\overline{T}) = {}^{1}/_{\sum_{i=1}^{k} W_i} \quad (3.34)$$

Eğer, ($\overline{T}$)'nın normal dağıldığı kabul edilirse kitle etkisinin (θ) yaklaşık % 95güven aralığı;

$$\overline{T} - Z_{\frac{\alpha}{2}}\left(\sqrt{{}^{1}/_{\sum_{i=1}^{k} W_i}}\right) \leq \theta \leq \overline{T} + Z_{\frac{\alpha}{2}}\left(\sqrt{{}^{1}/_{\sum_{i=1}^{k} W_i}}\right) \quad (3.35)$$

ile verilir. Burada Çizelge değeri $z_{\frac{\alpha}{2}}$ =1.96 olarak verilmiştir (α = 0.05).

### 2.14.4. DerSimonian – Laird Yöntemi

Bu yöntem, rasgele etki varsayımına dayanmaktadır. Rasgele etki modeli, çalışmaların farklı etkiyi tahmin etmesidir ve böylesi etkilerin dağılımının normal olduğu kabul edilir.

Model sabit ortalama ve varyans ile rasgele dağılımdan gelen belirli etki büyüklük çalışmasını kabul eder. Burada ($T_i$), etki büyüklüğü tahminidir; ($\theta_i$) ise *i*'nci çalışmadaki mevcut etki büyüklüğüdür.

$$T_i = \theta_i + e_i \quad (3.36)$$

Burada $(e_i)$ , $(\theta_i)$ ile birlikte $(T_i)$'yi tahmin eden hatadır ve

$$\mathrm{Var}(\mathrm{T_i}) = \tau_\theta^2 + \mathrm{v_i} \tag{3.37}$$

dır. Burada $\tau_\theta^2$ rasgele etki varyansıdır ve $v_i$ *i'nci* çalışmanın örnekleme hatasından kaynaklanan varyansdır. Eğer rasgele etki varyansı sıfır ise model sabit etki modeline indirgenir. Formül ağırlıklı ve ağırlıklı olmayan iki farklı yaklaşım kullanılarak çıkartılmıştır.

Böylece ağırlıklı yöntem ile rasgele etki modelinde cebirsel türetme yapılmıştır[22,35]. Tahmin edilecek ilk parametre $\tau^2$'dir. Henüz belirlenmemiş $\tau_\theta^2$ miktarı için tahmindir.

*K* çalışmadaki ağırlıkların ortalaması ve varyansı;

$$\overline{\mathrm{W}} = \frac{\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i}}{\mathrm{k}} \tag{3.38}$$

ve

$$\mathrm{S_W^2} = \frac{1}{\mathrm{k-1}}\left(\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i}^2 - \mathrm{k}\overline{\mathrm{W}}^2\right) \tag{3.39}$$

ve

$$\mathrm{U} = (\mathrm{k}-1)\left(\overline{\mathrm{W}} - \frac{\mathrm{S_W^2}}{\mathrm{k}\overline{\overline{\mathrm{W}}}}\right) \tag{3.40}$$

(3.38) ve (3.39) denklemlerini (3.40) denkleminde yerine koyup paydaları eşitlersek,

$$\mathrm{U} = (\mathrm{k}-1)\left(\frac{\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i}}{\mathrm{k}} - \frac{\mathrm{S_W^2}}{\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i}}\right) = (\mathrm{k}\text{-}1)\left(\frac{\left(\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i}\right)^2 - \mathrm{kx}\mathrm{S_W^2}}{\mathrm{k}(\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i})}\right)$$

denklemi elde edilebilir.

$\mathrm{S_W^2} = \frac{1}{\mathrm{k-1}}\left(\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{k}} \mathrm{W_i}^2 - \mathrm{k}\overline{\mathrm{W}}^2\right)$ eşitliğini yukarıdaki denklemde yerine yazarsak,

$$U = \frac{(k-1)\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)^2 - k\left(\sum_{i=1}^{k} W_i^2 - k\bar{W}^2\right)}{k\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)}$$

$$= \frac{\left[(k-1)\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)^2 - k\left(\sum_{i=1}^{k} W_i^2\right) + k^2\bar{W}^2\right]}{k\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)}$$

$$= \frac{\left[\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)^2 - \left(\left(\sum_{i=1}^{k} W_i^2\right)\right)\right]}{\sum_{i=1}^{k} W_i} \qquad (3.41)$$

elde edilir. Böylece etki büyüklüğü çalışmalar arası tahmin edilen varyans bileşeni $\hat{\tau}^2$;

$$\hat{\tau}^2 = 0 \qquad Q \leq k-1 \text{ ise}$$

$$\hat{\tau}^2 = (Q-(k-1)/U \qquad Q>k-1 \text{ ise}$$

olmak üzere yukarıda bulduğumuz değerleri $Q>k-1$ şartında yerine yazarsak,

$$\hat{\tau}^2 = \left\{\frac{[Q-(k-1)]x\sum_{i=1}^{k} W_i}{\left(\sum_{i=1}^{k} W_i\right)^2 - \sum_{i=1}^{k} W_i^2}\right\}$$

elde edilir. Burada $Q$ heterojenlik test istatistiğidir. Eğer $\hat{\tau}^2 = 0$ ise, çalışmalar arası tahmin edilmiş varyans bileşeni önemsiz olduğu, bir başka deyişle çalışmaların homojen olduğu anlaşılır, bu durumda sonuçlar sabit etki modeliyle aynıdır. Eğer $\hat{\tau}^2>0$ ise, çalışmalar arası tahmin edilmiş varyans bileşeni önemlidir ve bu değer ağırlık faktöründe ($W_i^*$) yerine konularak tekrar hesaplamalar yapılır. Çalışmaların her biri için hesaplanmış ($W_i^*$) ağırlıklar, çalışma içi ve çalışmalar arası varyansın $\hat{\tau}^2$ toplamının tersiyle verilir.

$\hat{\tau}^2$ değerinin sıfırdan büyük bir değer çıkması, çalışmaların homojen olmadığını göstermenin bir yoludur ve sabit etki modelinde bu etkinin de ağırlıklandırmaya dahil edilmesi gerekir. Eğer $\hat{\tau}^2$ sıfır ya da negatif değer alıyorsa, bulunan birleştirilmiş odds oranı sabit etki modeliyle aynı sonucu verecektir.

Yeni ağırlıklar,

$$W_i^* = \frac{1}{\left[\left(1/W_i\right)+\hat{\tau}^2\right]} \tag{3.42}$$

formülüyle elde edilir.

Tüm çalışmaların ortalama tedavi etkisi için nokta tedavi tahmini;

$$\overline{T}_{RND} = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i^* T_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i^*} \tag{3.43}$$

ile hesaplanır.

Birleştirilmiş tahmin varyansı;

$$Var(\overline{T}_{RND}) = 1/\sum_{i=1}^{k} W_i^* \tag{3.44}$$

ile verilir.

Rasgele etki varsayımı altında DerSimonian – Laird yöntemiyle hesaplanan birleştirilmiş odds oranı %95güven aralığı;

$$\overline{T}_{RND} - Z_{\frac{\propto}{2}}\Big/\sqrt{\sum_{i=1}^{k} W_i^*} \leq \theta \leq \overline{T}_{RND} + Z_{\frac{\propto}{2}}\Big/\sqrt{\sum_{i=1}^{k} W_i^*} \tag{3.45}$$

ile verilir.

### 2.15. Yayın Yanlığı (Publication Bias)

Sistematik derlemeler ve meta analizler, inceleme sorusuna cevap bulmak için tüm yüksek kaliteli çalışmaları değerlendirmeyi hedeflerler. Ancak tüm çalışmaları bulmak her zaman mümkün değildir. Kayıp çalışmaların hangileri olduğunu ya da sonuçlarının ne olduğunu bilmenin bir yolu yoktur. Kayıp çalışmaların bulunması meta analiz sonucunu etkiler mi? Aynı tasarımda ve sistematik düzende yapılmış tek bir çalışma bile meta analiz sonucunu kesinlikle etkileyebilir.

Yayınlanan çalışmalar genellikle önemli sonuçlar içeren çalışmalardır. Bunun yanında raflarda kalmış yayınlanmamış çalışmalara, raporlara, yayından dönmüş çalışmalara ve birçok yapılan teze ulaşmak pek mümkün olmamaktadır. Bu çalışmalar tekrar niteliğinde olduğu ya da yayın değerinde olmadığı için raflarda kalmış olabilirler. Birçok araştırmacı, araştırdığı konuda olumsuz sonuç elde etmiş ya da anlamlı bir fark bulmadığında çalışmalarını rafa kaldırmaktadır. Bu tarz kayıp çalışmalar meta analizin güvenilirliği açısından çok önem taşımaktadırlar. Meta analizin sonucunun değişmesine yol açabilecek, değerlendirmeye alınan çalışmaların genel eğilimlerini değiştirebilecek kaç araştırmanın bulunması gerektiğini tahmin etmek Meta analiz sonuçlarının güvenilirliğini göstermek açısından önem arz etmektedir[37].

Meta analiz sonucunu olumlu ya da istatistiksel olarak anlamlı çıkarmaya yarayacak yayın yanlılığını ve diğer yanlılıklar aşağıda özetlenmiştir.

- Yayınlanmamış çalışmalardan oluşan yanlılık, yayın yanlılığı ( publication bias)
- Zaman farklılığından oluşan yanlılık (time lag bias)
- Dil yanlılığı. (language bias)
- Birden çok kez yayınlanan çalışmalar, salamlama yapılan çalışmalar (multiple publication bias)
- Atıf yapılan çalışmalar (citation bias)[37]

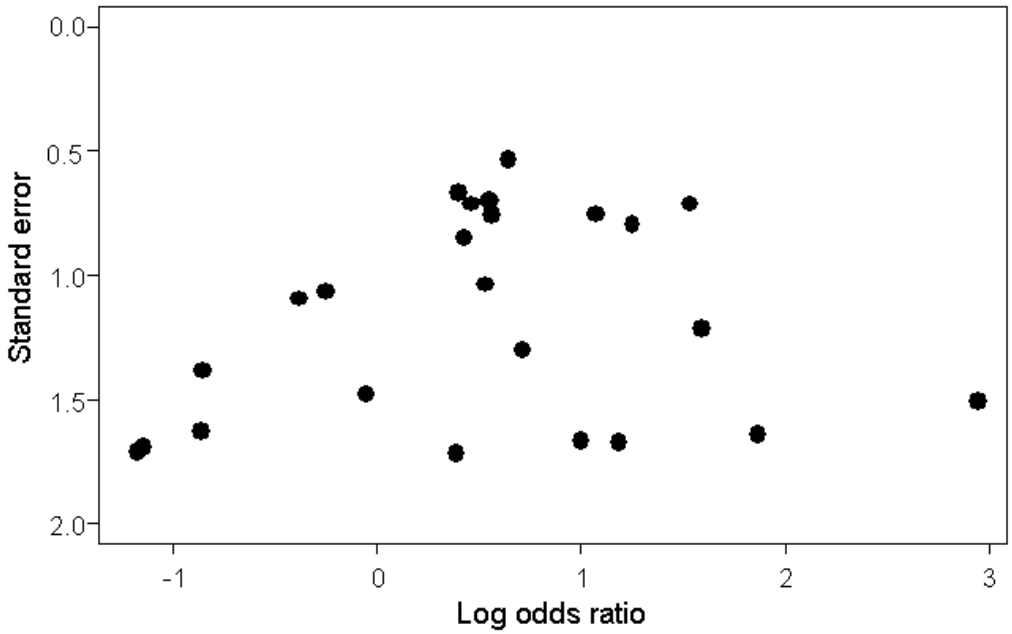
Meta analizlerde yanlılık birçok sebepten kaynaklanabilmektedir. Yayın yanlılığının saptanmasında birçok yöntem mevcuttur ancak görsel bir yöntem olan Funnel grafiği, yanlılık hakkında en çok başvurulan yöntemlerden biridir.

ü Funnel Grafiği

Funnel grafikleri yayın yanlılığının tedavi etkinliği tahmininde hataya neden olma olasılığını değerlendirmek için kullanılan araçlardır. Yapılan derlemenin araştırma sorusuna , katılan çalışmanın sayısına, örneklem büyüklüklerine, gruplardaki sonuç ölçütlerinin birimlerine (odds ratio, relatif risk gibi) göre funnel grafiklerinin eksenlerinde farklı birimler kullanılabilir.

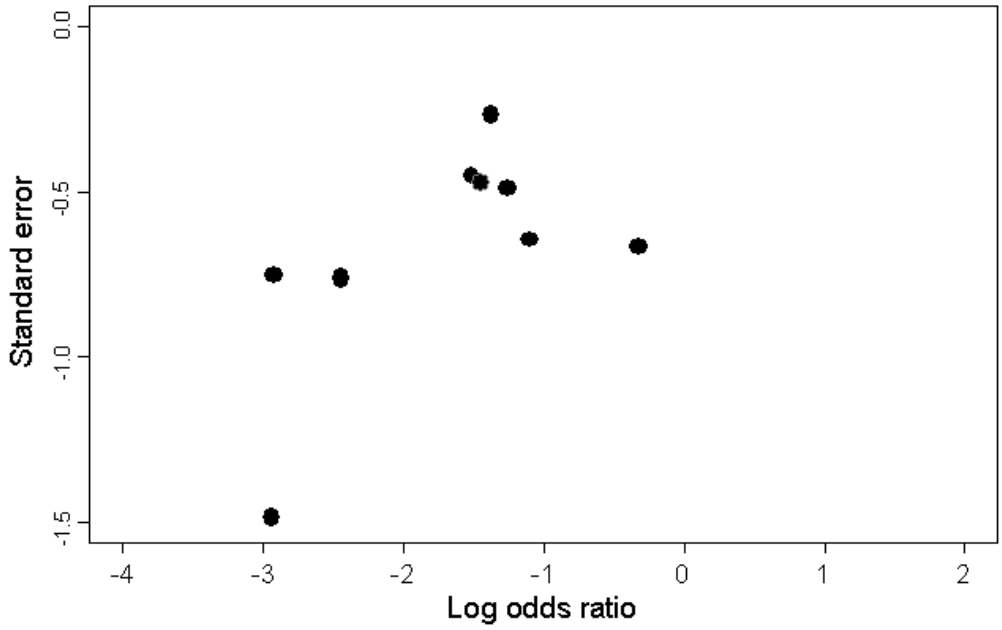
Y ekseni için varyans, ters varyans, standart hata, kesinlik (precision= 1/standart hata), örneklem hacmi, X ekseni için ise odds oranı, risk oranı, risk farkı veya sonuç ölçütü olan sürekli bir değişkenin mutlak değeri kullanılabilir.

Eğer çalışmamızda yayın yanlılığı yok ise funnel grafiğimiz kabaca simetrik dağılmasını bekleriz. Yayın yanlılığı olmayan bir funnel grafiği aşağıdaki örnekte gibi olmalıdır.



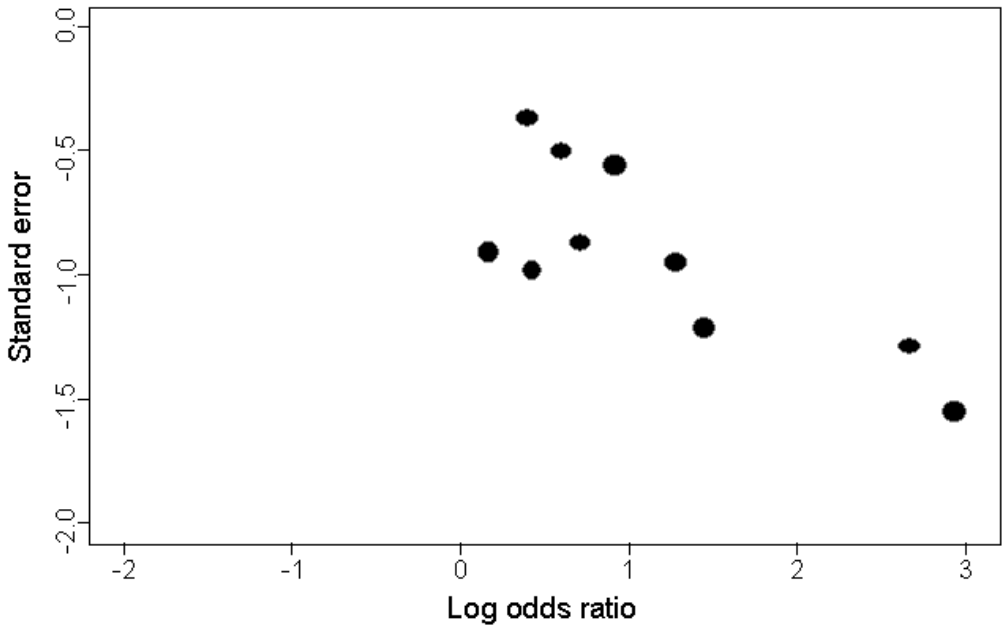

**Şekil 2.1.** Simetrik Funnel Grafiğine Örnek

Sonuç değişkeni odds oranı olarak ifade edilen yukarıdaki Funnel grafiğinde olduğu gibi yüksek standart hataya sahip olan çalışmaların grafiği uç kısımlarına dağılmaları beklenir. (Şekil 2.1)



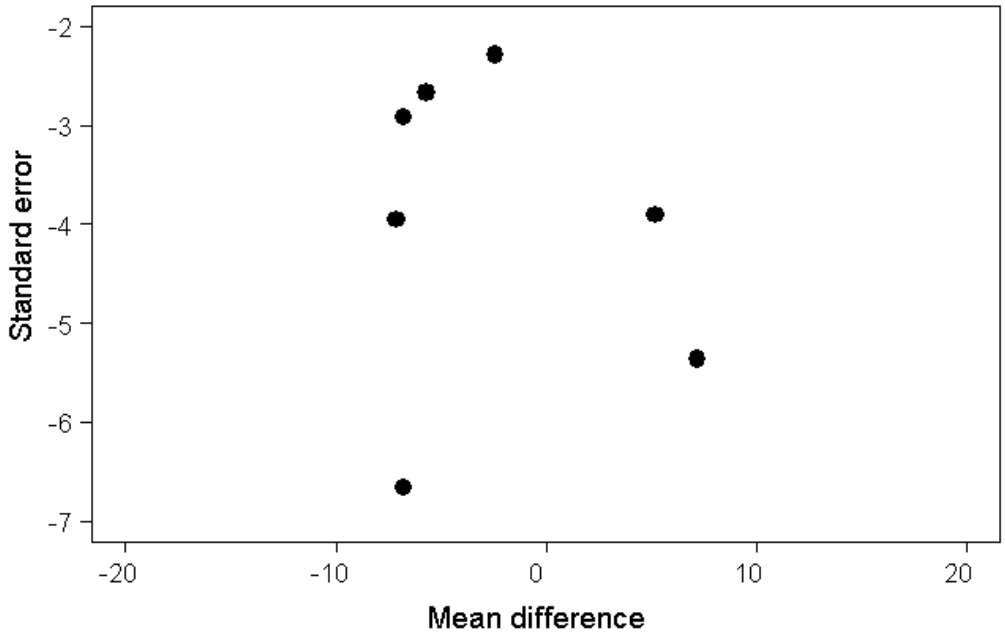

**Şekil 2.2.** Simetrik Olmayan Funnel Grafiğine Örnek

Diğer bir örnek olan funnel grafiğine baktığımız simetrik olmadığı görülmekte ve bu asimetrikliğe tek bir küçük çalışmanın neden olduğu söylenebilir. Bunun asimetrik dağılımın sebebi yayın yanlılığı da olabilir başka açıklamaları da olabilir. Bu küçük çalışma düşük kaliteli bir çalışma olabilir ve bu tür küçük çalışmalar tedavi etkisinin sonucu hakkında abartı bir bilgi verebilir. Yada bu küçük çalışma yüksek riskli bir popülasyonu temsil ediyor bu yüzden de odds oranı yüksek çıkmış olabilir. Bu tarz grafiklerde kesin olarak yayın yanlılığı olduğunu söylemeyiz. Bu sapmanın başka nedeninin olabileceği de düşünülmelidir. (Şekil 2.2)




**Şekil 2.3.** Simetrik Olmayan Funnel Grafiğine Örnek

Şekil 2.3: İlk bakışta dışarıda kalan çalışmaların küçük çalışmalar olduğu düşünülse de bu grafik yayın yanlılığı için çok iyi bir örnektir. Pozitif sonuç veren, büyük çalışmalar ortada toplanırken negatif sonuç veren güçsüz çalışmalar simetrinin dışında kalmıştır. Bu tarz bir grafiği baktığımızda burada yayın yanlılığının olduğunu net bir şekilde söyleyebiliriz[37].




**Şekil 2.4.** Hollow Grafiğine Örnek

Orta kısmı boş olan bu funnel grafiklerine Hollow grafiği denilmektedir (Şekil 2.4). Grafiği incelediğimizde çalışmaların kimi sağ tarafta kimi sol taraftadır. Yayın yanlılığının etkinlik tahminini saptırması açısından grafiğin simetrisi orta kısmının yokluğundan daha önemlidir. Hollow grafiğinin yani orta hattın boş olmasının doğal ya da yayın yanlılığına bağlı olmak üzere iki nedeni olabilir. Doğal nedeni küçük hacimli çalışmalardan elde edilen etkinlik tahminleri gerçek değerden daha çok sapma gösterip grafiğin kenarlarında bulunurken, gerçek etkinliğe daha yakın değerler bildiren büyük ölçekli çalışmaların orta hatta yakın ve sayıca az olmasıdır. Büyük ölçekli çalışmaların tedavi etkinliğini daha kesin yansıttıkları açık olduğundan sadece negatif bulguları bildirmeleri nedeniyle yayınlanmaması söz konusu değildir. Tedavi etkinliğinin abartılı tahmini açısından önemli olan nokta, negatif bulgu bildiren küçük ölçekli çalışmaların daha az yayınlanması ve huni grafiğinin alt bölümlerinde asimetri oluşmasıdır. Yayın yanlılığına bağlı olarak oluşan hollow grafiği ise gerçekte etkinliği olmayan bir girişim hakkında yapılan çalışmaların derlenmesi sırasında görülebilir. Herhangi bir konuda yapılan araştırmada tedavi etkinliği araştırılırken gerçek bulgu doğru olmasına rağmen bildirilen fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı durumlarda yapılan çalışmalar az

yayınlanırken, bulgu gerçeği yansıtmamasına rağmen bildirilen fark istatistiksel olarak anlamlı oldu ve sonuç ilgi çekici olduğundan daha çok yayınlanmış olabilir. Böylece grafikte de görüldüğü gibi alt kısımda, orta hat boş kalırken, çalışmaların yanlarda ve yine simetrik bir şekilde bulunması beklenir. Büyük ölçekli çalışmalar yayınlandığında grafiğin orta kısmı da dolacak ve grafik doğal halini alacaktır. Sonuç olarak hollow grafikleri de bize yayın yanlılığı hakkında kesin bir bilgi vermez.

Yanlılığın saptanabilmesi ve düzeltilmesi yapılan meta analizin güvenilirliği için çok önemlidir. Bu amaçla istatistiksek yöntemler geliştirilmiştir.

- Güven Olasılığını Arttırıcı Araştırma Sayısı (fail safe N)

Yanlılığın saptanabilmesi için geliştirilen yöntemlerden biri de Güven Olasılığını Arttırıcı Araştırma Sayısıdır (fail safe N). Orwin,[38] d değeri için 'Güven Olasılığını Arttırıcı Araştırma Sayısı (fail safe N)' metodu ile çalışılan konuda yapılan değerlendirmeye alınmamış kaç çalışma olabileceğini tahmin edebilecek bir yöntem geliştirmiştir. Bu yönteme göre çalışılan konuda değişkenler arasındaki farkı kaldırmak için kaç tane negatif yayın olması gerektiği hesaplanır ve olası yayın yanlılığı hakkında da bilgi verir[37].

Fail-Safe N, 0.05 olasılık için,

$$N_{Fail-Safe} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{K} Z_i}{1.645}\right)^2 - N \qquad (3.46)$$

Fail-Safe N, 0.01 olasılık için,

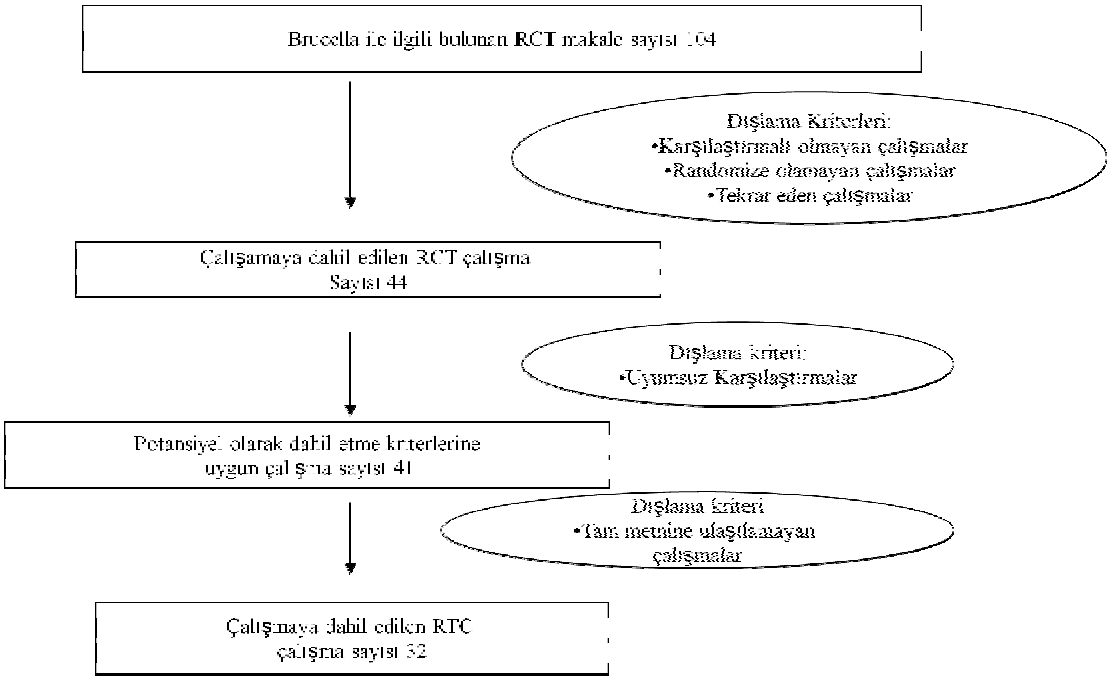
$$N_{Fail-Safe} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{K} Z_i}{2.333}\right)^2 - N \qquad (3.47)$$

olarak hesaplanır.

# 3. MATERYAL ve METOD

Araştırmamızda 1980–2010 yılları arasında dünya genelinde değişik araştırıcılar tarafından değişik zaman dilimlerinde yapılmış brucella tedavisinde etkin olan antibiyotik kombinasyonlarının kullanıldığı bir meta analiz yapılmıştır.

Bu çalışmada belirtilen amaçlar doğrultusunda Brucella tedavisinde etkin olan antibiyotiklerin belirlendiği çalışmalar araştırılmıştır. Brucella tedavisi ile ilgili çalışmaların belirlenmesinde yetişkinlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalar dikkate alınmıştır. Bu konuyla ilgili 104 randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmıştır.
Ulaşılan çalışmalardan gebelerde yapılan çalışmalar, 14 yaş altı çocuklara da yapılan çalışmalar, randomize kontrollu çalışma olmayanlar, bağımlı grup karşılaştırması yapılanlar (örneğin tetrasiklin+rıfampisin tedavisinin 45 gün ve 6 ay sonraki nüks sonuçlarının karşılaştırılması gibi) uyumsuz karşılaştırmalar yapılan çalışmalar ve tam metnine ulaşılamayan çalışmalar bu meta analizine dahil edilmemiştir.




**Şekil 3.1.** Meta analize dâhil edilen çalışmaların akış diyagramı

Çalışmamızda kullanılan veri tabanları ve dergiler aşağıda özetlenmiştir.

- Pubmed
- Science Direct
- Cochrane Collaboration
- Veri tabanlarının yanında ulusal ve uluslar arası yapılan enfeksiyon kongresi kitapçıkları incelenmiştir.
  - Ankem Kongresi Kitapçığı
  - Flora Dergisi (2003-2010)
  - Klinik Gelişim Dergisi
  - Clinic Medicine
  - Turkish Journal of Medicine Science
  - Uluslar Arası Hematoloji-Onkoloji Derneği Kitapçığı
  - Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Raporu (2006-2010)
  - Ekmud Kongresi 2010
  - Online Klimik Dergisi

Bu veri tabalarında Çizelge 3.1'de verilen anahtar kelimeler kullanılmıştır. Kullanılan veri tabanlarında özellikli aramalar yapılarak randomize klinik kontrollü çalışmalara ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ya da dışlanan tüm araştırmaların referansları tek tek incelenmiş ve referanslar içerisinden de çalışmaya uygun araştırma bulmaya çalışılmıştır.

Çalışmada kullanılan anahtar kelimeler ve bu kelimelerde bulunan RKÇ çalışmaların sayıları Çizelge 3.1'deki gibidir.

**Çizelge 3.1.** Arama kriterinde kullanılan anahtar kelimeler

| | **Toplam Çalışma Sayısı** | **RKÇ** |
|---|---|---|
| Brucella | 9098 | 20 |
| Brucella abortus | 5018 | 10 |
| Brucella melitensis | 549 | - |
| Brucella suis | 1741 | 6 |
| Treatment of Brucellosis | 3836 | 33 |
| Brucellosis | 10582 | 34 |
| Brucella tedavisi | 95 | 1 |
| Toplam | 30919 | 104 |

Çalışmaya dahil edilen araştırmaların yeterliliği-uygunluğu ve yöntemi 2 başlıkta değerlendirilmiştir: Yeterlilik (3 katagoride) ve Körleme (2 katagoride).
1-Yeterlilik; Y:yeterli (adequate), B:bilinmeyen (unclear or unknown), D: yeterli Değil.
2-Körleme; A:açık (open), ÇK: çift kör (double blind).

Çalışmalardaki relaps-nüks oranı veya tedavide yan etki gelişmesi genel başarısızlık olarak değerlendirilmiştir.

Farklı yer ve zamanda yapılan araştırma sonuçlarını uygun bir biçimde birleştirmek ve tutarlı kararlara ulaşmak amacıyla Meta Analizi prosedürlerinden Denetsel Çalışmaların Etki Büyklüklerinin Birleştirilmesi ve Meta Analitik Yöntemlerden Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli, DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto Yöntemleri Odds Ratio tahminleri kullanılmıştır. Hetorojenliğin bulunması için Ki-Kare test istatistiğinden ve $I^2$ ölçümlerimden faydalanılmıştır.

Meta analiz sonuçlarının güvenilirliğini göstermek ve yayın yanlılığnı ortaya koymak açısından 'Güven Olasılığını Arttırıcı Araştırma Sayısı (fail safe N)'na bakılmış ve Funnel grafikleri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada kullanılan istatistiksel hesaplamalar, "Comprehensiv Meta Analyis" Versiıon2 Programının demosu ile yapılmıştır.

Meta analizi için uygulanan işlem basamakları aşağıda özetlenmiştir.

- Etki ölçütünün belirlenmesi
    - Karşılaştırmalı olmayan ikili sonuçlar için kullanılacak ölçütler
    - Karşılaştırmalı sonuçlar için kullanılabilecek ölçütler,
    - Sürekli veriler için kullanılan ölçütler
- İstatistiksel model seçimi
    - Rasgele etki modeli
    - Sabit etki modeli
- Meta analizinde homojenliğin belirlenmesi
    - Standart $\chi 2$ Testi
    - Alternatif testler
    - Grafiksel testler
- Heterojenlik Kaynaklarını Araştırma
- Meta Analitik Yöntemler
- Yayın Yanlığı (Publication Bias)

# 4. BULGULAR

Bu çalışmada belirtilen amaçlar doğrultusunda brucella tedavisinde etkin olan antibiyotiklerin belirlendiği çalışmaları içeren bir meta analiz yapılmıştır ve yayın yanlılığı incelenmiştir. Brucella tedavilerinin etkinliğini incelemek üzere konu ile ilgili çalışmaların belirlenmesinde randomize kontrollü çalışmalar dikkate alınmıştır.

Çalışma için incelenen 32 araştırmanın ilaç kombinasyonları ve karakteristik özellikleri Çizelge 4,1'de özetlenmiştir.

**Çizelge 4.1.** Çalışmaya dahil edilen araştırmaların ilaç kombinasyonları ve karakteristik özellikleri[39-61]

| Çalışmalar | İlaç Kombinasyonları | Yer | Yıl | Hasta Sayısı | Yaş | Kadın % | Yaş / Çocuk Sayısı | Yöntem* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Acocella 1989 | D 1×200 mg 45 gün+R 1×900 mg1 45 gün v D 1×200 mg 45 gün+S 1×1 g 21 gün v TC 4×0.5 g 21 gün +S 1×1 g 14 gün | ÇM: Fransa, Yunanistan, İspanya | 1981-4 | 146 | 43 | 41.2 | >13 | Y,A, A |
| Agalar 1999 | D 2×100 mg 45 gün+R 1×600 mg 45 gün v CIP 2×500 mg 30 gün+R 1×600 mg 30 gün | Türkiye | 1995-8 | 40 | 37.5±14.9 | 47.7 | 0 | Y,B, A |
| Akova 1993 | D 1×200mg 6 hafta+R 1×600 mg 6 hafta v O 1×400 mg 6 hafta+R 1×600 mg 6 hafta | Türkiye | 1989-92 | 61 | 36.1±14.7 | 50.8 | 0 | B,B, A |
| Ariza 1985 | C 2×240-1200 mg 45 gün v TC 4× 0.5 g 21 gün (45 gün)†+ S 1×1 g 14 gün | İspanya | 1978-80 | 58 | 32.5 (Range 7-72) | 18 | >7 | C,C, A |
| Ariza 1985 | D 1×100 mg 30 gün (45 gün)†+R 15 mg/kg/gün 30 gün (45 gün)† v D1×100 mg veya TC 4×0.5g 30 gün (45 gün)†+S 1×1 g 21 gün | İspanya | 1981-2 | 56 | 33(14) | 20 | >12 | C,C, A |
| Ariza 1992 | D2×100 mg 45 gün+R 15 mg/kg/gün 45 gün vD2×100 mg 45 gün+S 1×1 g 15 gün | İspanya | 1986-9 | 111 | 26.4 (16.3) | 28.4 | | Y,A,ÇK |
| Bayındır 2003 | TC 4×0.5 g 45 gün+S 1×1 g 15 gün v D2×100 mg 45 gün+ S 1×1 g 15 gün v D 2×100 mg 45 gün+S 1×1 g 15 gün+ R 15mg/kg/gün 45gün vD2×100mg 45 gün+R15mg/kg/gün 45 gün v O 2×200 mg 45 gün+R 15 mg/kg/gün 45 gün | Türkiye | 1992-2001 | 102 | 40.5 (Range 21-69) | 45 | 0 | Y,A, A |
| Buzon 1982 | TC4×0.5g 4hafta+R1200mg/gün 1hafta, takiben 600mg/ gün 3 hafta v C 480/2400 mg/gün 10 gün ve 320/1600 mg/gün 20 gün, takiben 160/400 mg/gün 6 ay | İspanya | NA | 84 | - | - | - | B,B, A |
| Colmenero 1989 | D 2×100 mg 45 gün (60 gün)†+R 15 mg/kg/gün 45 gün (60 gün)† v D 2×100 mg 30 gün (60 gün)† +S 1×1 g 21 gün | İspanya | 1985-6 | 111 | 33.1 (3.7) | 30.6 | - | B,B, A |

ÇM: Çok Merkezli; D: doxycyline, R: rifampicin, S: streptomisycin, TC: tetracycline hydrochloride, TO: oxytetracycline, CIP: ciprofloxacin, O: ofloxacin, C: co-trimoxazole, G: gentamicin, CEF: ceftriaxone. L: levamisol ,SİP: siprofloksasin, VY: Veri Yok-Ulaşılamadı.

*Yöntem 3 başlıkta değerlendirilmiştir. Yeterlilik, Körleme, Tasarım: Yeterlilik: Y:yeterli (adequate), B:bilinmeyen (unclear or unknown), D: yeterli Değil. Körleme; A:açık (open). Tasarım: ÇK: çift kör (double blind)

**Çizelge 4.1'in devamı**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Colmenero 1994 | D2×100 mg 6 hafta (12 hafta)†+R 10-15 mg/kg/gün 6 hafta (12hafta)† vD2×100mg 6 hafta (12hafta)†+S1×1g 3hafta | İspanya | NA | 19 | 33.3(15.6) | 35 | - | B,B, A |
| Dorado 1988 | D 1×200 mg 28 gün+R 1×1200 mg 7 gün, takiben 1×600 mg 21 gün v D1×200 mg 40 gün+S 1×1 g 21 gün v C 480/2400 mg/gün 7 gün, takiben C 320/1600 mg/gün 21 gün, takiben 160/800 mg/gün 60 gün | NA | 1983-7 | 73 | 37.2 | 63 | - | B,B,A |
| Ersoy 2005 | O 400 mg/gün 6 hafta+R 600 mg/gün 6 hafta v D 200 mg/gün 6 hafta+R 600 mg/gün 6 hafta v D 100 mg/gün 6hafta+ S 1 g/gün 3 hafta | Turkey | 1997-2002 | 129 | 36.4 (2.2) | 47.4 | 0 | B,B,A |
| Espinosa 1997 | D 2×100 mg 30-45 gün (90 gün)†+G 240 mg/gün 7 gün v D 2×100 mg 30-45 gün (90 gün)†+S 1×1 g 14 gün | İspanya | NA | 40 | 31.5 (8-74) | | - | B,B,A |
| Feiz 1973 | D4 mg/kg/gün 14 gün, takiben 2mg/kg/gün 7 gün v TO up to2 g/gün 21gün+S -1 g/gün 14gün v TO-2 g/gün 21 gün | Iran | 1971 | 95 | Range1-50 | 51 | - | C,D,A |
| Irmak 2003 | D 2×100mg 6 hafta+R 2×300 mg 6 hafta v D 2×100mg 6 hafta+R 2×300 mg 6 hafta + L x 80mg 6 hafta | Türkiye | 1997-2001 | 71 | 36 (18-58) | 46.4 | 0 | B,B,A |
| Kalo 1996 | D 200 mg/gün 6 hafta+R 900 mg/gün 6 hafta v D 200 mg/gün 6 hafta+CIP 1 g/gün 6 hafta | Albania | 1992-4 | 24 | 31.8±13.5 | 42 | 0 | D,D,A |
| Karabay 2004 | D 1×200 mg 45 gün+R 1×600 mg 45 gün v O 1×400 mg 30 gün+R 1×600 mg 30 gün | Türkiye | 1999-2001 | 34 | 32 (18-61) | 17 | 0 | Y,A,A |
| Kosmidis 1982 | D 1×200 mg 45 gün+R 1×900 mg 45 gün v D 1×200 mg 45 gün+S 1×1 g 21 gün v TC 4×0.5 g 21 gün+S 1×1 g 14 gün | Yunanistan | VY | 29 | - | - | - | B,B,A |
| Lang 1990 | D 2×100mg 6 hafta+R 2×300 mg 6 hafta v CIP 2×1 g 6 hafta v CIP 2×750mg 6 hafta | Israil | VY | 11 | 37.4±12.6 | 43.7 | 0 | Y,B,A |
| Lang 1992 | CEF up to 75mg/kg/gün at least 14 gün vD1×100 mg 28 gün+ S 20mg/kg/gün 14 gün | Israil | 1989 | 18 | 28.4±13.5 | 72 | 22 | B,B,A |
| Montejo 1993 | D 1×200 mg 28 gün+R 1×1200 mg 7 gün, takiben R1×600 mg 21 gün v C 3×160/800 mg 10 gün, takiben C2×160/800mg 18gün, takiben C2×80/400mg5 ay vD 1×200mg 6 hafta | İspanya | 1980-3 | 200 | 46 (14-82) | 27 | - | Y,A,A |
| Montejo 1993 | D1×200 mg 6 hafta+S 1×1 g 3 hafta vD1×200 mg 6 hafta +R1×900mg 6 hafta vD2001×mg 6hafta+S1×1 g 2hafta | İspanya | 1984-7 | 130 | 46 (14-82) | 26 | >14 | A,A,A |
| Ranjbar 2007 | D2×100mg 8 hafta+R 10 mg/kg/gün 8 hafta vD2×100mg 8 hafta+R 10 mg/kg/gün 8 hafta+G 2×7.5 mg/kg 7 gün | Iran | 1999-2001 | 228 | 36.4±17.7 | 51.3 | >8 | Y,B,A |
| Rodriguez Zap. 1987 | D 1×200 mg 45 gün+R 1×900 mg 45 gün v D 2×200 mg 21 gün+S 1×1 g 21 gün | İspanya | VY | 72 | 36 (14-65) | 20 | >13 | B,B,A |
| Roushan 2004 | C 8 mg/kg/gün trimethoprim 60 gün+D 2×100 mg 60 gün v C 8 mg/kg/gün trimethoprim 60 gün+R 15 mg/kg/gün 60 gün | Iran | 1999-2002 | 280 | 33.5±17 | 46.4 | >10 | Y,B,A |
| Roushan 2005 | C+R 6 hafta v C+R 8 hafta (doz yok) | Iran | 1998-2003 | 79 | 9.3±3.2 | 48 | 100 | B,B, A |
| Roushan 2006 | D2×100 mg 45 gün+S 1×1 g 14 gün vD2×100 mg 45 gün+G 5 mg/kg/gün 7 gün | Iran | 2003-5 | 200 | 35±15.4 | 43 | >15 | Y,B, A |
| Roushan 2010 | D2×100 mg 45 gün+S 1×1 g 14 gün vD2×100 mg 45 gün+G 5 mg/kg/gün 5 gün | Iran | 2005-2008 | 164 | 36.5+14.5 | 34.1 | >10 | Y,A,A |
| Saltoğlu 2002 | D 1×200mg 45 gün+R 1×600 mg 45 gün v O 2×200 mg 45 gün +R 1×600 mg 45 gün | Türkiye | - | 57 | 36.8±11.3 (15-65) | 75.5 | >15 | B,B,A |

ÇM: Çok Merkezli; D: doxycyline, R: rifampicin, S: streptomisycin, TC: tetracycline hydrochloride, TO: oxytetracycline, CIP: ciprofloxacin, O: ofloxacin, C: co-trimoxazole, G: gentamicin, CEF: ceftriaxone. L: levamisol ,SİP: siprofloksasin, VY: Veri Yok-Ulaşılamadı.

*Yöntem 3 başlıkta değerlendirilmiştir. Yeterlilik, Körleme, Tasarım: Yeterlilik: Y:yeterli (adequate), B:bilinmeyen (unclear or unknown), D: yeterli Değil. Körleme; A:açık (open). Tasarım: ÇK: çift kör (double blind)

**Çizelge 4.1'in devamı**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sibel 1998 | D 1x200mg 30 gün+R 1x600 mg 30 gün v SİP 1x 1000+ R 1x 600 mg 30 gün | Türkiye | 1994-96 | 40 | 14-75 | 47.5 | >14 | D,D,A |
| Solera 1991 | D 2×100 mg 45 gün+R 1×900 mg 21 gün v D 2×100 mg 45 gün+S 1×1 g 14 gün | ÇM İspanya | 1987-9 | 84 | 32±16 | 23 | >7 | D,D,A |
| Solera 1995 | D 2×100 mg 45 gün+R 1×900 mg 45 gün v D 2×100 mg 45 gün+S 1×1 g 14 gün | ÇM İspanya | 1989-93 | 194 | 33.5 (7-77) | 18 | >7 | D,D,A |
| Solera 2004 | D 2×100 mg 30 gün+G 1×240mg 7 gün v D 2×100 mg 45 gün+G 1×240 mg 7 gün | ÇM İspanya | 1995-9 | 167 | 38.9±14.6 | 16.4 | 0 | Y,A,ÇK |
| Tülek 2004 | D1×200 mg 6 hafta+S 1×1 g 3 hafta vD1×200 mg 6 hafta +R1×900mg6hafta vD2001×mg 6hafta+S1×1 g 3hafta+R1×900mg6hafta | Türkiye | 2000-3 | 257 | 44.2±18 (15-85) | 46.7 | >14 | D,D,A |
| Tasova 1998 | T4X 500 yada D2X200 6 hafta+S1 x1 g 21 gün v D2 x 100 + R2/3x 300 6 hafta v Kinolon O2x 200 veya SİP2 x 500+ R2/3 x 300 6 hafta | Türkiye | 1990-97 | 238 | 32.3±14.0 (15-75) | 52.9 | >14 | D,D,A |

ÇM: Çok Merkezli; D: doxycyline, R: rifampicin, S: streptomisycin, TC: tetracycline hydrochloride, TO: oxytetracycline, CIP: ciprofloxacin, O: ofloxacin, C: co-trimoxazole, G: gentamicin, CEF: ceftriaxone. L: levamisol ,SİP: siprofloksasin, VY: Veri Yok-Ulaşılamadı.

*Yöntem 3 başlıkta değerlendirilmiştir. Yeterlilik, Körleme, Tasarım: Yeterlilik: Y:yeterli (adequate), B:bilinmeyen (unclear or unknown), D: yeterli Değil. Körleme; A:açık (open). Tasarım: ÇK: çift kör (double blind)

Burucella tedavisinde kullanılan RKÇ çalışma sonuçları iki türlü değerlendirildi.

1. Çalışma sonuçlarına göre,
    a. Genel ve toplam başarısızlık
    b. Nüks oranları
2. Tedavi Kombinasyonlarına göre,
    a. Tetrasiklin-Rifampisin ve Tetrasiklin-Stroptomisin
    b. Kinolon ve Kinolon olmayan

Şeklinde çalışmalar derlenip meta analiz yapılmıştır.

Burucella tedavisinde Tetrasiklin-Rifampisin ya da Tetrasiklin-Stroptomisin antibiyotik tedavileri kullanılan ramdomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını bir araya getirilerek homojenlikleri Meta Analiz yöntemlerinden Mantel-Haenszel tarafından geliştirilen Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli, DerSimonian-Laird tarafından geliştirilen DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto tarafından geliştirilen Peto yöntemi ile test edilmiştir (Çizelge 4.3). Çalışmaya alınan araştırmaların genel başarısızlık oranları Çizelge 4.2'de verilmiştir.

**Çizelge 4.2.** Tetrasiklin-Rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin çalışmalarının genel başarısızlık oranları

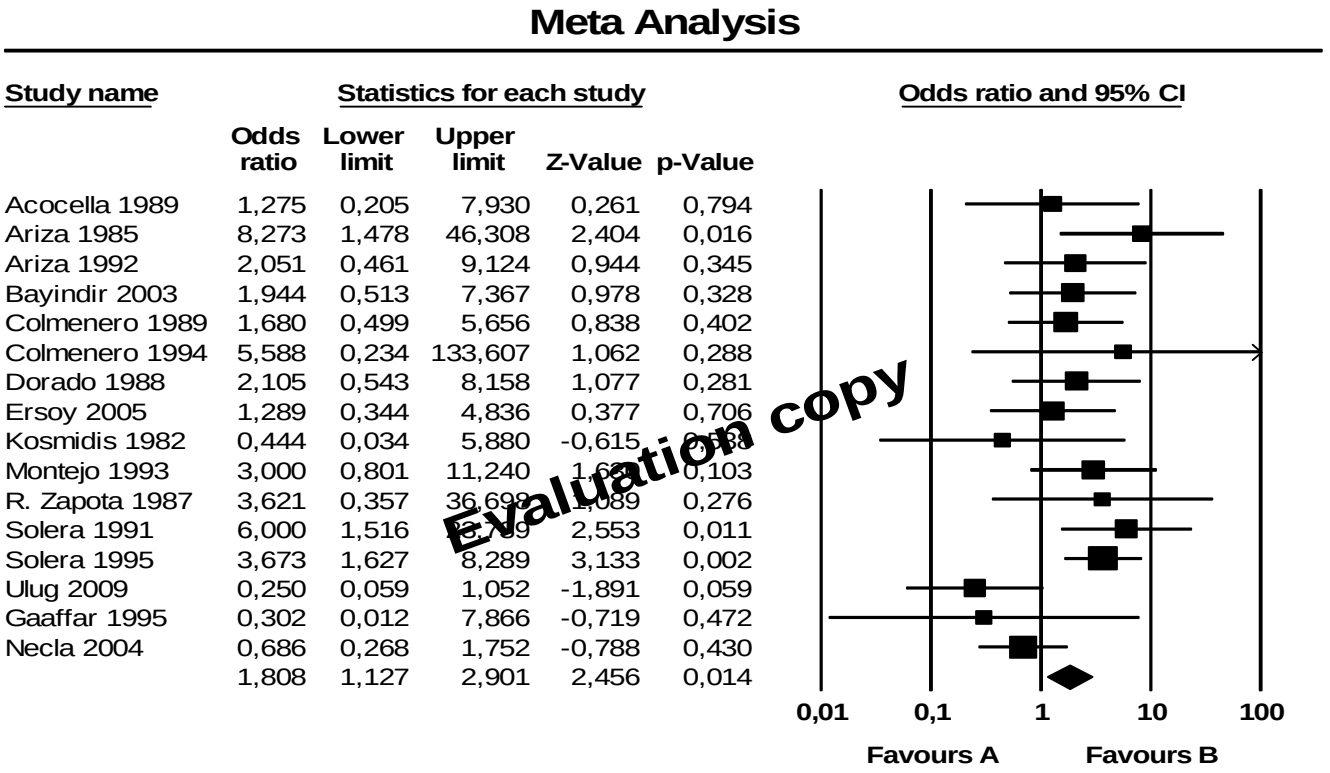
| | **Genel başarısızlık n/N** | |
|---|---|---|
| **Çalışmalar** | **Tetrasiklin-Rifampisin** | **Tetrasiklin-Stroptomisin** |
| **Acocella 1989** | 3/63 | 2/53 |
| **Ariza 19985** | 18/77 | 2/28 |
| **Ariza 1992** | 5/44 | 3/51 |
| **Bayındır 2003** | 5/20 | 6/41 |
| **Colmenero 1989** | 7/52 | 5/59 |
| **Colmenero 1994** | 2/10 | 0/9 |
| **Dorado 1988** | 8/27 | 4/24 |
| **Ersoy 2005** | 7/45 | 4/32 |
| **Gaaffar 1995** | 0/21 | 1/20 |
| **Kosmidis 1982** | 1/10 | 2/10 |
| **Necla 2004** | 8/78 | 13/91 |
| **Monjeto 1993** | 6/46 | 4/84 |
| **R. Zapato 1991** | 3/32 | 1/36 |
| **Solera 1991** | 12/34 | 3/36 |
| **Solera 1995** | 28/100 | 9/94 |
| **Ulug 2009** | 0/52 | 5/20 |

**Çizelge 4.3.** Tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stropmisin için homojenlik

| | **Hetorejenlik** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Model** | **Q** | **df** | **p** | **I-squared** |
| **DerSimonian-Laird** | 8,359 | 12 | 0,756 | 0,0001 |
| **Mantel-Haenszel** | 8,317 | 12 | 0,756 | 0,0001 |
| **Peto Yöntemi** | 8,327 | 12 | 0,759 | 0,0001 |

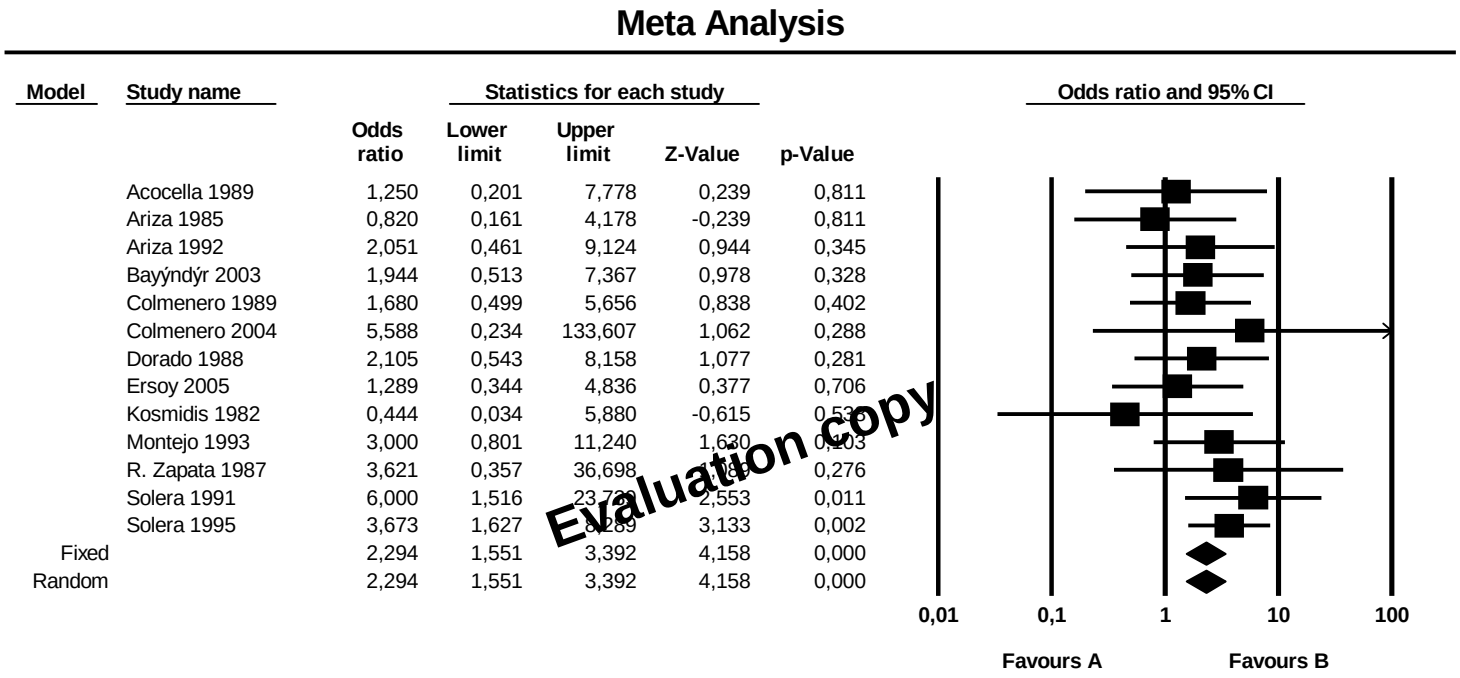
Mantel-Haenszel tarafından geliştirilen Mantel-Haenszel Sabit etki modeli, DerSimonian-Laird tarafından geliştirilen DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto tarafından geliştirilen Peto yöntemi ile tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stropmisin antibiyotik tedavi yöntemlerinin Odds Ratio tahmin değerleri Çizelge 4.4, 4.5 – 4.9'da verilmiştir.

**Çizelge 4.4.** TR ya da TS için DerSimonian-Laird rasgele etki modeline göre tedavideki 16 çalışmanın toplam başarısızlık OR tahmin değerleri



Evaluation copy

**Çizelge 4.5.** TR ya da TS için Dersimonian-Laird rasgele etki modeline göre tedavideki 13 çalışmanın toplam başarısızlık OR tahmin değerleri

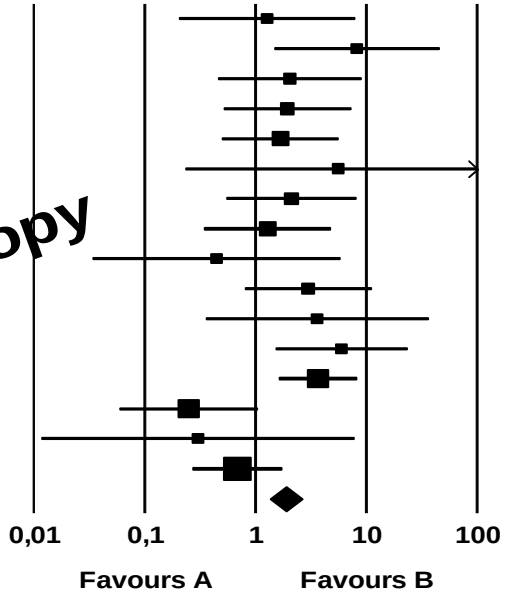



**Meta Analysis**

**Çizelge 4.6.** TR ya da TS için Mantel-Haenszel sabit etki modeli tedavideki 16 çalışmanın toplam başarısızlık göre OR tahmin değerleri

**Meta Analysis**

| Study name | MH odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Acocella 1989 | 1,275 | 0,205 | 7,930 | 0,261 | 0,794 |
| Ariza 1985 | 8,273 | 1,478 | 46,308 | 2,404 | 0,016 |
| Ariza 1992 | 2,051 | 0,461 | 9,124 | 0,944 | 0,345 |
| Bayindir 2003 | 1,944 | 0,513 | 7,367 | 0,978 | 0,328 |
| Colmenero 1989 | 1,680 | 0,499 | 5,656 | 0,838 | 0,402 |
| Colmenero 1994 | 5,588 | 0,234 | 133,607 | 1,062 | 0,288 |
| Dorado 1988 | 2,105 | 0,543 | 8,158 | 1,077 | 0,281 |
| Ersoy 2005 | 1,289 | 0,344 | 4,836 | 0,377 | 0,706 |
| Kosmidis 1982 | 0,444 | 0,034 | 5,880 | -0,615 | 0,538 |
| Montejo 1993 | 3,000 | 0,801 | 11,240 | 1,633 | 0,103 |
| R. Zapota 1987 | 3,621 | 0,357 | 36,698 | 1,089 | 0,276 |
| Solera 1991 | 6,000 | 1,516 | 23,743 | 2,553 | 0,011 |
| Solera 1995 | 3,673 | 1,627 | 8,289 | 3,133 | 0,002 |
| Ulug 2009 | 0,250 | 0,059 | 1,052 | -1,891 | 0,059 |
| Gaaffar 1995 | 0,302 | 0,012 | 7,866 | -0,719 | 0,472 |
| Necla 2004 | 0,686 | 0,268 | 1,752 | -0,788 | 0,430 |
| | 1,876 | 1,349 | 2,611 | 3,734 | 0,000 |




Evaluation copy

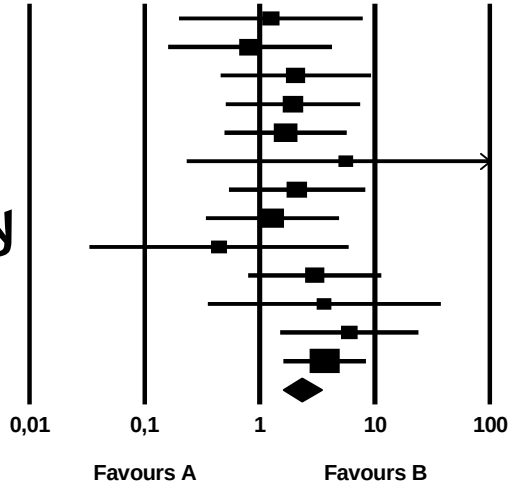
**Çizelge 4.7.** TR ya da TS için Mantel-Haenszel sabit etki modeli tedavideki 13 çalışmanın toplam başarısızlık göre OR tahmin değerleri

## Meta Analysis

| Model | Study name | MH odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Acocella 1989 | 1,250 | 0,201 | 7,778 | 0,239 | 0,811 |
| | Ariza 1985 | 0,820 | 0,161 | 4,178 | -0,239 | 0,811 |
| | Ariza 1992 | 2,051 | 0,461 | 9,124 | 0,944 | 0,345 |
| | Bayýndýr 2003 | 1,944 | 0,513 | 7,367 | 0,978 | 0,328 |
| | Colmenero 1989 | 1,680 | 0,499 | 5,656 | 0,838 | 0,402 |
| | Colmenero 2004 | 5,588 | 0,234 | 133,607 | 1,062 | 0,288 |
| | Dorado 1988 | 2,105 | 0,543 | 8,158 | 1,077 | 0,281 |
| | Ersoy 2005 | 1,289 | 0,344 | 4,836 | 0,377 | 0,706 |
| | Kosmidis 1982 | 0,444 | 0,034 | 5,880 | -0,615 | 0,5[illegible] |
| | Montejo 1993 | 3,000 | 0,801 | 11,240 | 1,630 | 0,103 |
| | R. Zapata 1987 | 3,621 | 0,357 | 36,698 | 1,089 | 0,276 |
| | Solera 1991 | 6,000 | 1,516 | 23,749 | 2,553 | 0,011 |
| | Solera 1995 | 3,673 | 1,627 | 8,289 | 3,133 | 0,002 |
| Fixed | | 2,344 | 1,596 | 3,442 | 4,344 | 0,000 |

Statistics for each study

MH odds ratio and 95% CI



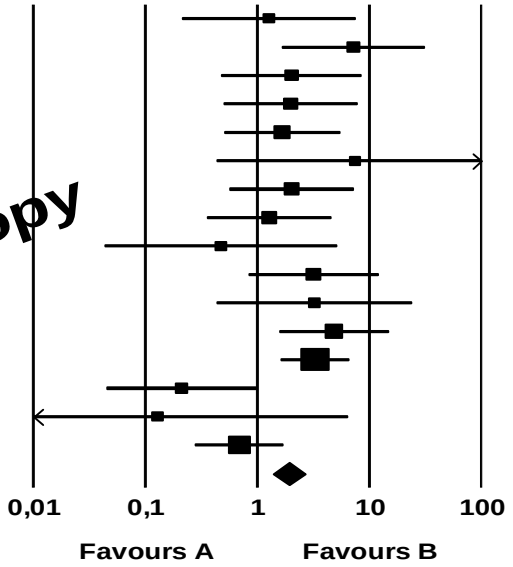

Evaluation copy

**Meta Analysis**

**Çizelge 4.8.** Peto yöntemine göre tedavideki 16 çalışmanın toplam başarısızlık OR tahmin değerleri

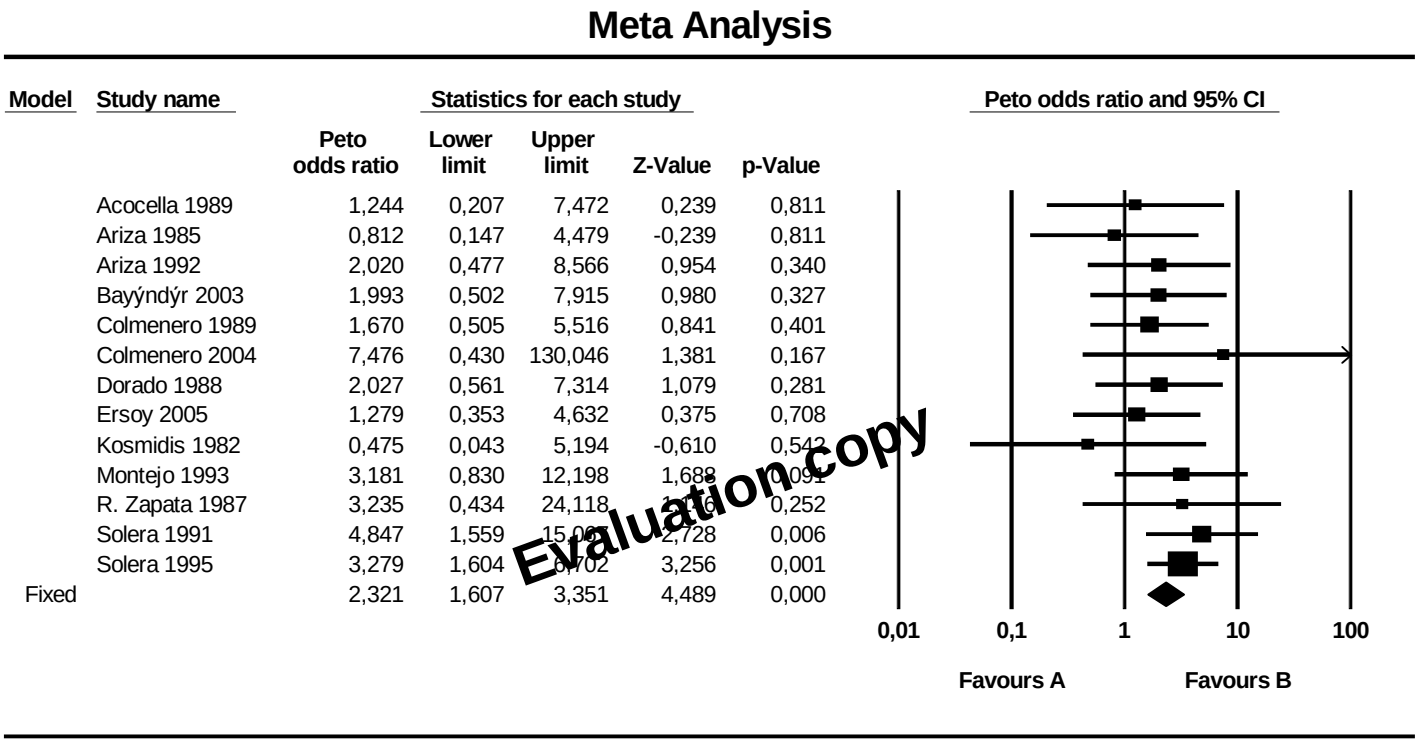
**Meta Analysis**

| Study name | Peto odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Acocella 1989 | 1,268 | 0,212 | 7,603 | 0,260 | 0,795 |
| Ariza 1985 | 7,195 | 1,644 | 31,491 | 2,620 | 0,009 |
| Ariza 1992 | 2,020 | 0,477 | 8,566 | 0,954 | 0,340 |
| Bayindir 2003 | 1,993 | 0,502 | 7,915 | 0,980 | 0,327 |
| Colmenero 1989 | 1,670 | 0,505 | 5,516 | 0,841 | 0,401 |
| Colmenero 1994 | 7,476 | 0,430 | 130,046 | 1,381 | 0,167 |
| Dorado 1988 | 2,027 | 0,561 | 7,314 | 1,079 | 0,281 |
| Ersoy 2005 | 1,279 | 0,353 | 4,632 | 0,375 | 0,708 |
| Kosmidis 1982 | 0,475 | 0,043 | 5,194 | -0,610 | 0,542 |
| Montejo 1993 | 3,181 | 0,830 | 12,198 | 1,698 | 0,091 |
| R. Zapota 1987 | 3,235 | 0,434 | 24,118 | 1,146 | 0,252 |
| Solera 1991 | 4,847 | 1,559 | 15,067 | 2,728 | 0,006 |
| Solera 1995 | 3,279 | 1,604 | 6,702 | 3,256 | 0,001 |
| Ulug 2009 | 0,210 | 0,045 | 0,988 | -1,975 | 0,048 |
| Gaaffar 1995 | 0,129 | 0,003 | 6,495 | -1,025 | 0,306 |
| Necla 2004 | 0,692 | 0,277 | 1,726 | -0,789 | 0,430 |
| | 1,918 | 1,379 | 2,667 | 3,871 | 0,000 |




Evaluation copy

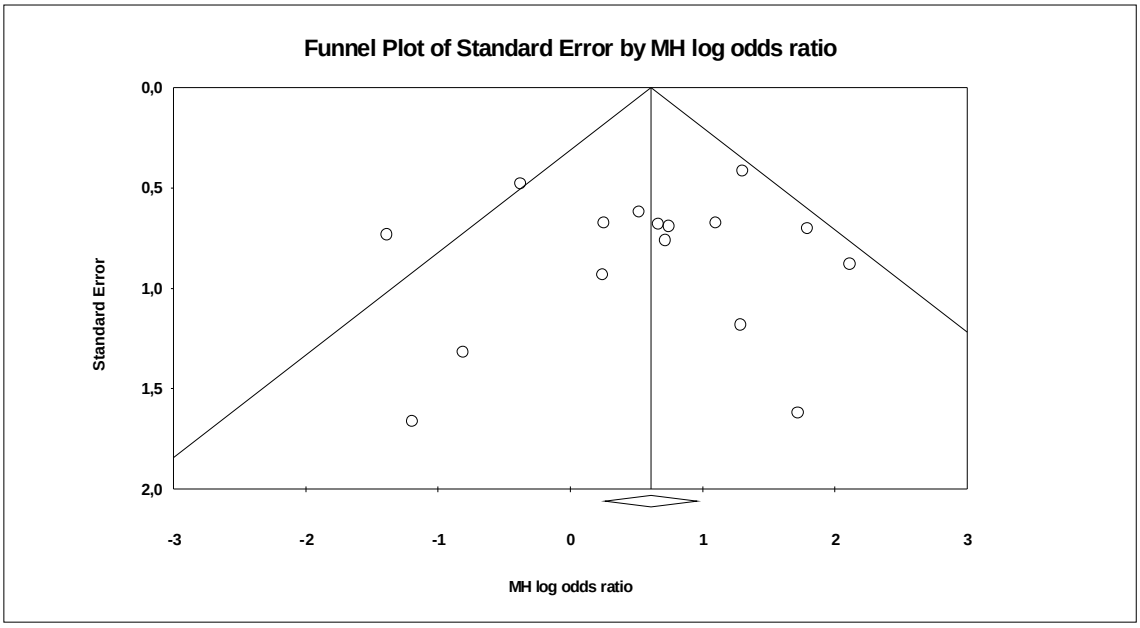
**Çizelge 4.9.** Peto yöntemine göre TR-TS tedavisindeki 13 çalışmanın genel başarısızlık OR tahmin değerleri



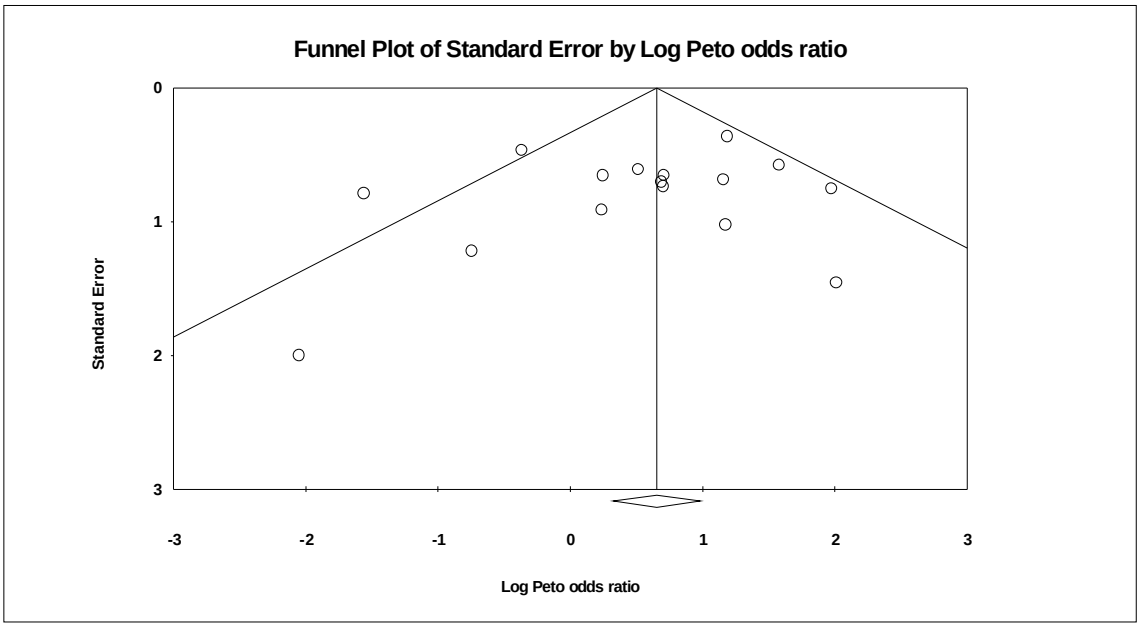

**Meta Analysis**

**Çizelge 4.10.** Güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısı

| | **Mantel-Haenszel (16Çalışma)** | **Mantel-Haenszel (13 Çalışma)** | **Peto Yöntemi (16 Çalışma)** | **Peto Yöntemi (13 Çalışma)** |
|---|---|---|---|---|
| **Gözlenen çalışmaların z değeri** | 3.088 | 3,623 | 3.22 | 3,832 |
| **Gözlene çalışmaların p değeri** | 0.002 | 0,0002 | 0.001 | 0,0001 |
| **Alfa değeri** | 0.05 | 0,05 | 0.05 | 0,05 |
| **Tails** | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| **Alfanın Z tablosundaki değeri** | 1,959 | 1,959 | 1,959 | 1,959 |
| **Gözlenen çalışma sayısı** | 16 | 13 | 16 | 13 |
| **p> alfa için gerekli çalışma sayısı** | 24 | 32 | 28 | 37 |




**Şekil 4.1.** Meta analize dahil edilen çalışmalarda tedavideki toplam başarısızlık durumuna göre yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri




**Şekil 4.2.** Meta analizine dahil edilen çalışmalarda toplamda tedavi başarısızlıklarına göre yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri

Homojenliği ki-kare test istatatistiği ile test edilen tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin- sitreptomisin tedavileri sonucunda genel başarısızlık oranlarına göre düzenlenen meta analizi verilerinin Funnel grafiği bize görsel olarak da veriler arasında anlamlı bir yanlılık olduğunu göstermektedir (p=0,0003) (Şekil.4.1.-4.2.). Funnel grafiğini incelediğimizde simetrik bir yayılımın olmadığı, çalışmaların eğri altında tek bir alanda kümelenmediğini görülmektedir. Bu asimetrikliğe standart hatası yüksek olan küçük çalışmalar neden olabileceği gibi muhtemel bir yayın yanlılığı olduğunu söylemek mümkündür. Bu yanlılığı ortadan kaldırmak için 16 çalışma ile yapılan meta analiz sonucuna çalışma sayısı 20'nin üstüne, 13 çalışma ile yapılan meta analiz sonucuna çalışma sayısı 30'un üstüne çıkartılmalıdır.

Bireysel çalışmaların DerSimonian-Laird yöntemiyle birleştirilerek yapılan 16 çalışmanın meta analizi sonucunda iki grubun genel başarısızlığına göre OR değeri 1,80 (% 95 G.A: 1,12-2.90) olarak bulunmuştur. On üç randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmesiyle yapılan meta analizi sonucunda da iki grubun genel başarısızlık OR değeri 2,29 (% 95 G.A: 1,55-3,39) olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre 16 çalışmanın dahil edildiği meta analize göre tetrasiklin-rifampisin tedavisinin, tetrasiklin-sitreptomisin tedavisine göre genel başarısızlık riski 1,80 (% 95 G.A: 1,12-2.90) kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmanın sonucunu Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeline göre yorumladığımız da ise 16 çalışmanın dahil edildiği meta analiz

sonuçlarına göre tetrasiklin-rifampisin tedavisinin, tetrasiklin- sitreptomisin tedavisine göre genel başarısızlık riski 1,8 (% 95 G.A: 1,3-2.6) kat daha fazla olduğu görülmektedir. Üç yöntem ile yapılan analizler sonucunda tetrasiklin-rifampisin tedavisindeki genel başarısızlığın tetrasiklin- sitreptomisin grubuna göre daha çok olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan çalışmaların Genel başarısızlık oranları Çizelge 4.11'de verilmiştir. Burucella tedavisinde Tetrasiklin-Rifampisin ya da Tetrasiklin-Stropmisin antibiyotik tedavileri kullanılan ramdomize kontrollü çalışmaların nüks sonuçlarını bir araya getirilerek homojenlikleri Meta Analiz yöntemlerinden Mantel-Haenszel tarafından geliştirilen Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli, DerSimonian-Laird tarafından geliştirilen DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto tarafından geliştirilen Peto yöntemi ile test edilmiştir (Çizelge 4.12)

**Çizelge 4.11.** Tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin çalışmalarında genel başarısızlık-nüks oranları

| | **Nüks n/N** | |
|---|---|---|
| **Çalışmalar** | **Tetrasiklin-Rifampisin** | **Tetrasiklin-Stroptomisin** |
| **Acocella 1989** | 3/63 | 0/53 |
| **Ariza 19985** | 7/18 | 2/28 |
| **Ariza 1992** | 3/44 | 2/51 |
| **Bayındır 2003** | 2/20 | 0/41 |
| **Colmenero 1994** | 1/10 | 0/9 |
| **Dorado 1988** | 8/27 | 4/24 |
| **Ersoy 2005** | 6/45 | 3/32 |
| **Gaaffar 1995** | 0/21 | 1/20 |
| **Kosmidis 1982** | 1/10 | 0/10 |
| **Monjeto 1993** | 5/46 | 4/84 |
| **Necla 2004** | 8/78 | 13/91 |
| **R. Zapato 1991** | 1/32 | 0/36 |
| **Solera 1991** | 9/34 | 2/36 |
| **Solera 1995** | 16/100 | 5/94 |
| **Ulug 2009** | 0/52 | 3/20 |

**Çizelge 4.12**. Nüks sonuçlarına göre homejenlik testi

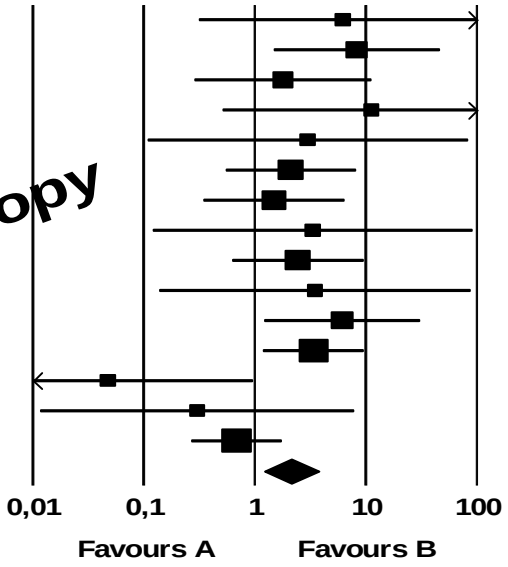
| | **Hetorejenlik** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Model** | **Q** | **df** | **p** | **I-squared** |
| **DerSimonian-Laird** | 5,296 | 11 | 0,916 | 0,0001 |
| **Mantel-Haenszel** | 5,329 | 11 | 0,914 | 0,0001 |
| **Peto Yöntemi** | 7,096 | 11 | 0,791 | 0,0001 |

Mantel-Haenszel Sabit etki modeli, DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto yöntemi yöntemleri kullanılarak Tetrasiklin-Rifampisin ve Tetrasiklin-Stropmisin antibiyotik tedavi yöntemlerinin nüks oranlarının karşılaştırılma sonuçlarının Odds Ratio tahmin değerleri Çizelge 4.13–4.18'de verilmiştir.

**Çizelge 4.13.** Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 15 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri

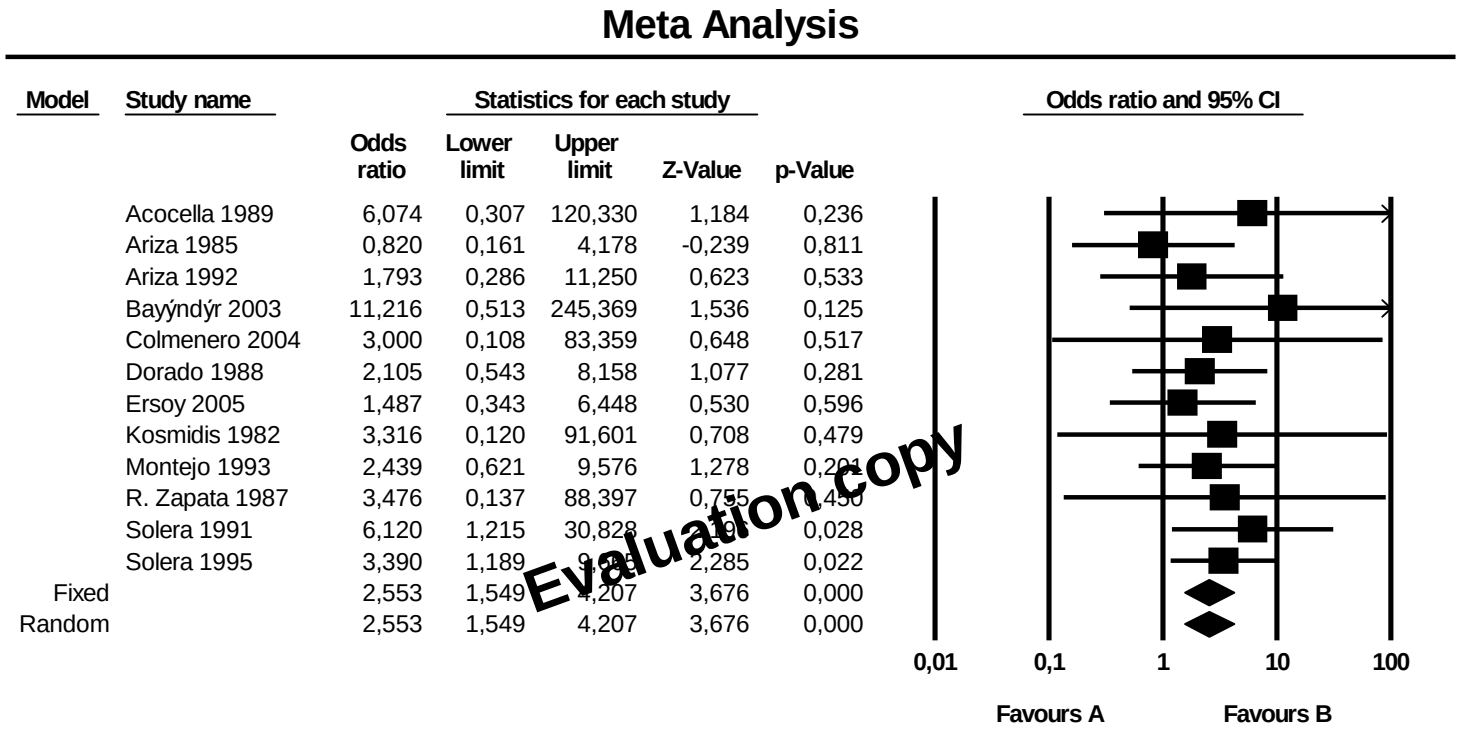
**Meta Analysis**

| Study name | Odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Acocella 1989 | 6,190 | 0,313 | 122,594 | 1,197 | 0,231 |
| Ariza 1985 | 8,273 | 1,478 | 46,308 | 2,404 | 0,016 |
| Ariza 1992 | 1,793 | 0,286 | 11,250 | 0,623 | 0,533 |
| Bayindir 2003 | 11,216 | 0,513 | 245,369 | 1,536 | 0,125 |
| Colmenero 1994 | 3,000 | 0,108 | 83,359 | 0,648 | 0,517 |
| Dorado 1988 | 2,105 | 0,543 | 8,158 | 1,077 | 0,281 |
| Ersoy 2005 | 1,487 | 0,343 | 6,448 | 0,530 | 0,596 |
| Kosmidis 1982 | 3,316 | 0,120 | 91,601 | 0,708 | 0,479 |
| Montejo 1993 | 2,439 | 0,621 | 9,576 | 1,278 | 0,201 |
| R. Zapota 1987 | 3,476 | 0,137 | 88,397 | 0,755 | 0,450 |
| Solera 1991 | 6,120 | 1,215 | [illegible] | 2,196 | 0,028 |
| Solera 1995 | 3,390 | 1,189 | 9,665 | 2,285 | 0,022 |
| Ulug 2009 | 0,048 | 0,002 | 0,968 | -1,981 | 0,048 |
| Gaaffar 1995 | 0,302 | 0,012 | 7,866 | -0,719 | 0,472 |
| Necla 2004 | 0,686 | 0,268 | 1,752 | -0,788 | 0,430 |
| | 2,124 | 1,210 | 3,728 | 2,623 | 0,009 |




Evaluation copy

**Çizelge 4.14.** Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 12 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri

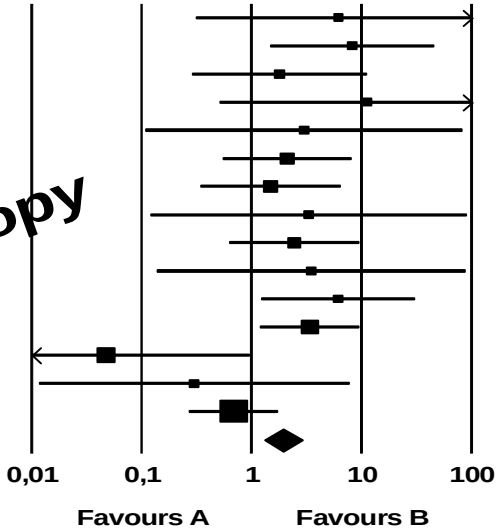



**Meta Analysis**

**Çizelge 4.15.** Mantel-Haenszel sabit etki modeli göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 15 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri

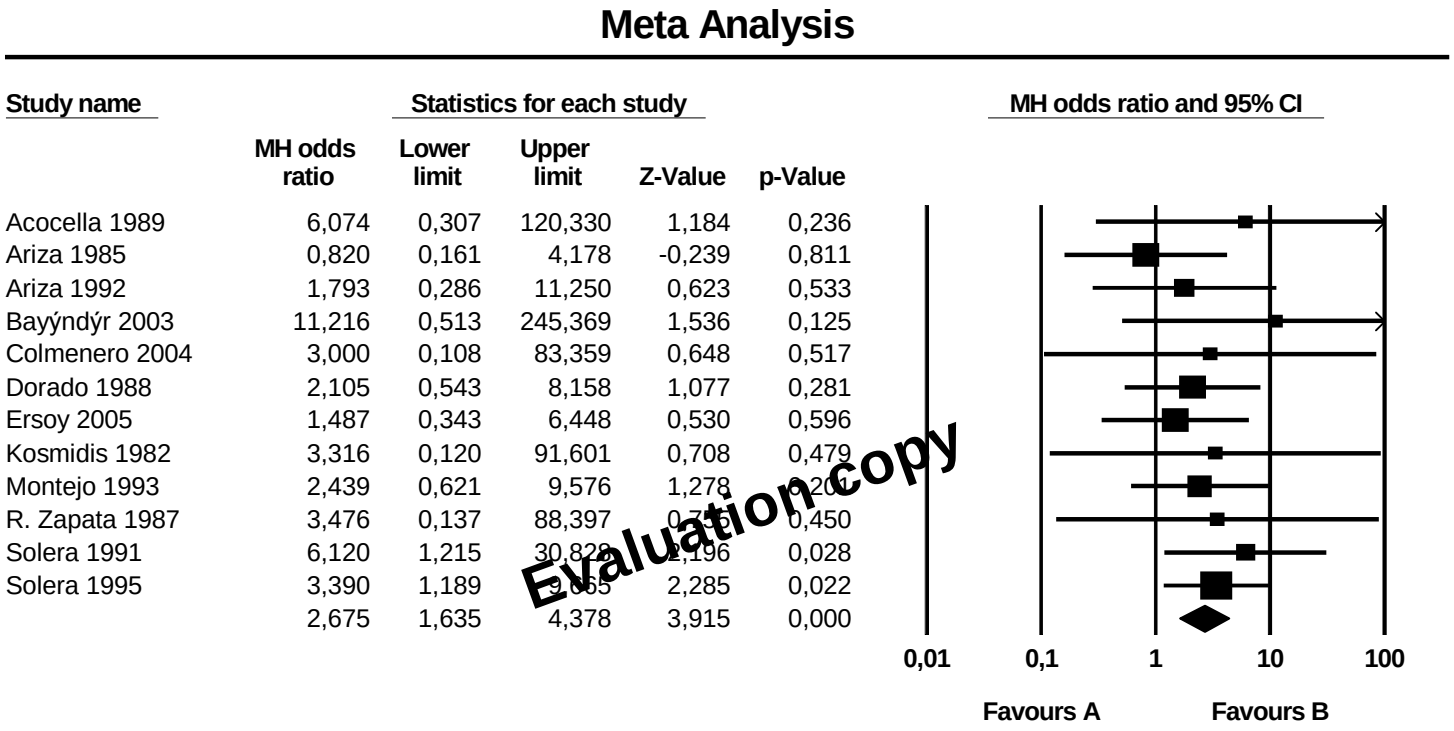
**Meta Analysis**

| Study name | MH odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Acocella 1989 | 6,190 | 0,313 | 122,594 | 1,197 | 0,231 |
| Ariza 1985 | 8,273 | 1,478 | 46,308 | 2,404 | 0,016 |
| Ariza 1992 | 1,793 | 0,286 | 11,250 | 0,623 | 0,533 |
| Bayindir 2003 | 11,216 | 0,513 | 245,369 | 1,536 | 0,125 |
| Colmenero 1994 | 3,000 | 0,108 | 83,359 | 0,648 | 0,517 |
| Dorado 1988 | 2,105 | 0,543 | 8,158 | 1,077 | 0,281 |
| Ersoy 2005 | 1,487 | 0,343 | 6,448 | 0,530 | 0,596 |
| Kosmidis 1982 | 3,316 | 0,120 | 91,601 | 0,708 | 0,479 |
| Montejo 1993 | 2,439 | 0,621 | 9,576 | 1,278 | 0,201 |
| R. Zapota 1987 | 3,476 | 0,137 | 88,397 | 0,755 | 0,450 |
| Solera 1991 | 6,120 | 1,215 | 30,828 | 2,196 | 0,028 |
| Solera 1995 | 3,390 | 1,189 | 9,668 | 2,285 | 0,022 |
| Ulug 2009 | 0,048 | 0,002 | 0,968 | -1,981 | 0,048 |
| Gaaffar 1995 | 0,302 | 0,012 | 7,866 | -0,719 | 0,472 |
| Necla 2004 | 0,686 | 0,268 | 1,752 | -0,788 | 0,430 |
| | 1,933 | 1,301 | 2,871 | 3,263 | 0,001 |



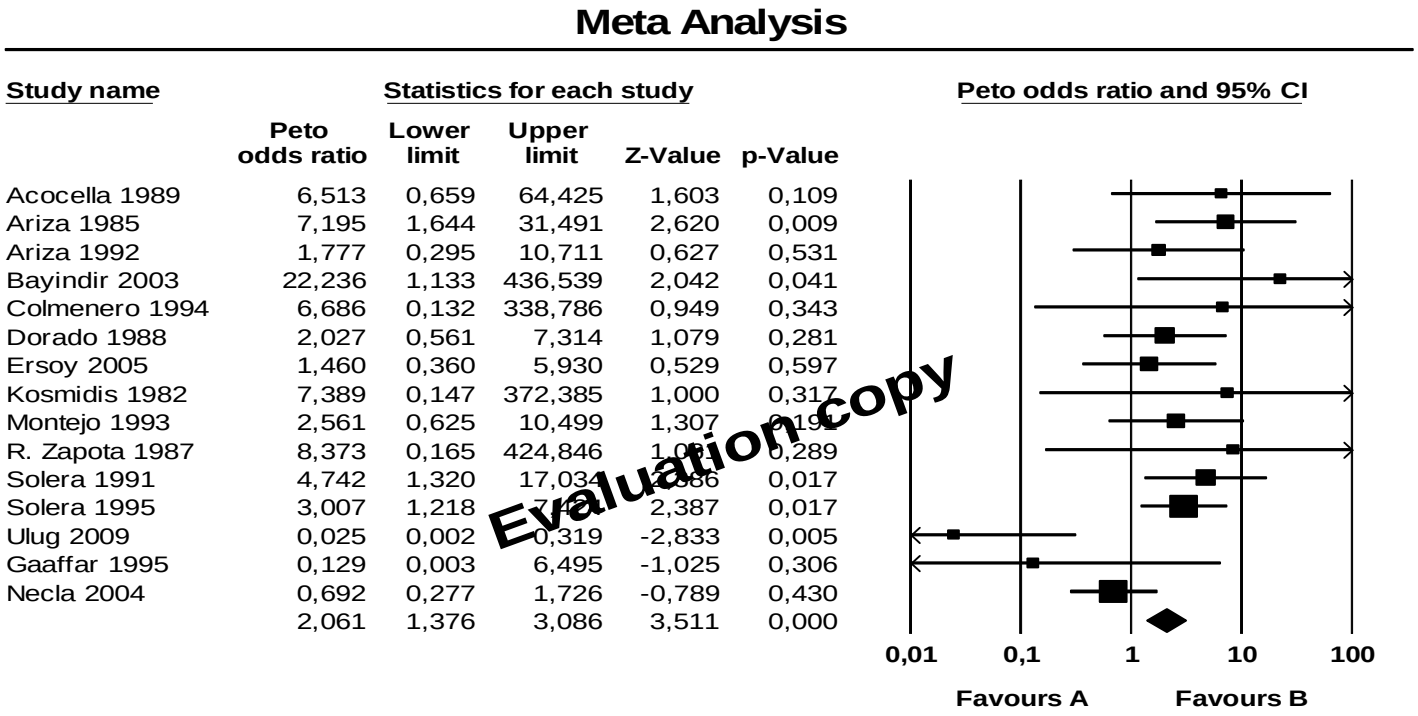

Evaluation copy

**Çizelge 4.16.** Mantel-Haenszel sabit etki modeli göre tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 12 çalışmanın nükslerin OR tahmin değerleri




Evaluation copy

**Çizelge 4.17.** Peto yöntemine göre nükslerin tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 15 çalışmanın OR tahmin değerleri



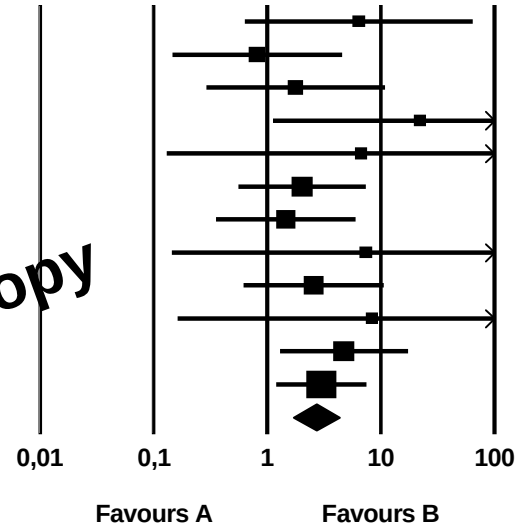

**Meta Analysis**

**Çizelge 4.18.** Peto yöntemine göre nükslerin tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin tedavileri kullanılan 12 çalışmanın OR tahmin değerleri

## Meta Analysis

| Model | Study name | Peto odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Acocella 1989 | 6,411 | 0,647 | 63,548 | 1,588 | 0,112 |
| | Ariza 1985 | 0,812 | 0,147 | 4,479 | -0,239 | 0,811 |
| | Ariza 1992 | 1,777 | 0,295 | 10,711 | 0,627 | 0,531 |
| | Bayýndýr 2003 | 22,236 | 1,133 | 436,539 | 2,042 | 0,041 |
| | Colmenero 2004 | 6,686 | 0,132 | 338,786 | 0,949 | 0,343 |
| | Dorado 1988 | 2,027 | 0,561 | 7,314 | 1,079 | 0,281 |
| | Ersoy 2005 | 1,460 | 0,360 | 5,930 | 0,529 | 0,597 |
| | Kosmidis 1982 | 7,389 | 0,147 | 372,385 | 1,000 | 0,317 |
| | Montejo 1993 | 2,561 | 0,625 | 10,499 | 1,307 | 0,191 |
| | R. Zapata 1987 | 8,373 | 0,165 | 424,846 | 1,061 | 0,289 |
| | Solera 1991 | 4,742 | 1,320 | 17,034 | 2,380 | 0,017 |
| | Solera 1995 | 3,007 | 1,218 | 7,424 | 2,387 | 0,017 |
| Fixed | | 2,712 | 1,702 | 4,322 | 4,196 | 0,000 |

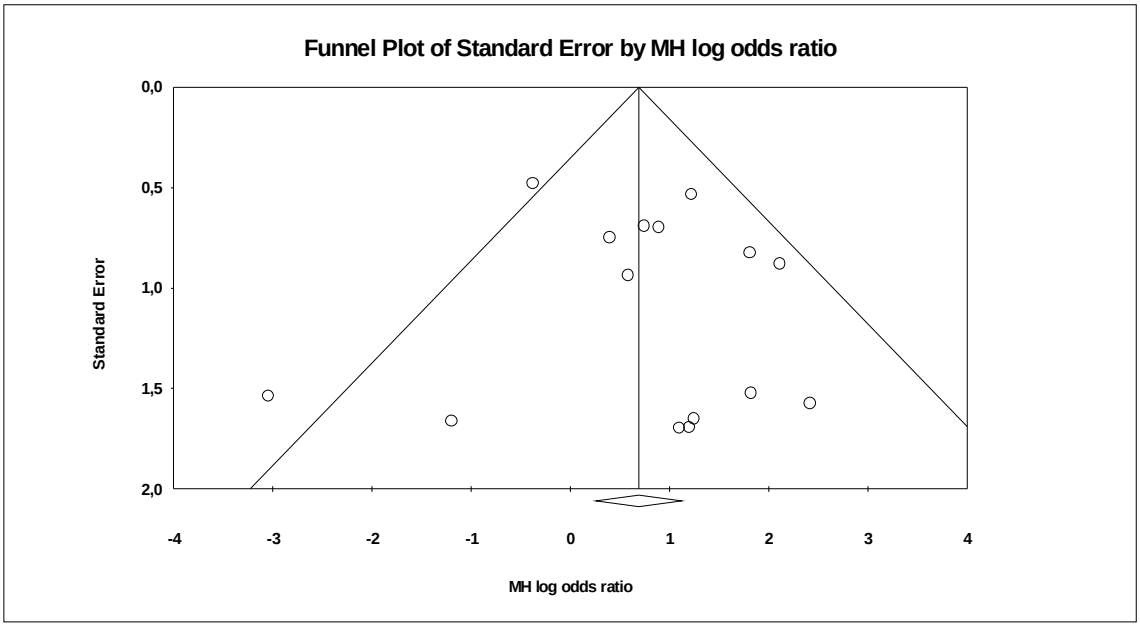
Evaluation copy



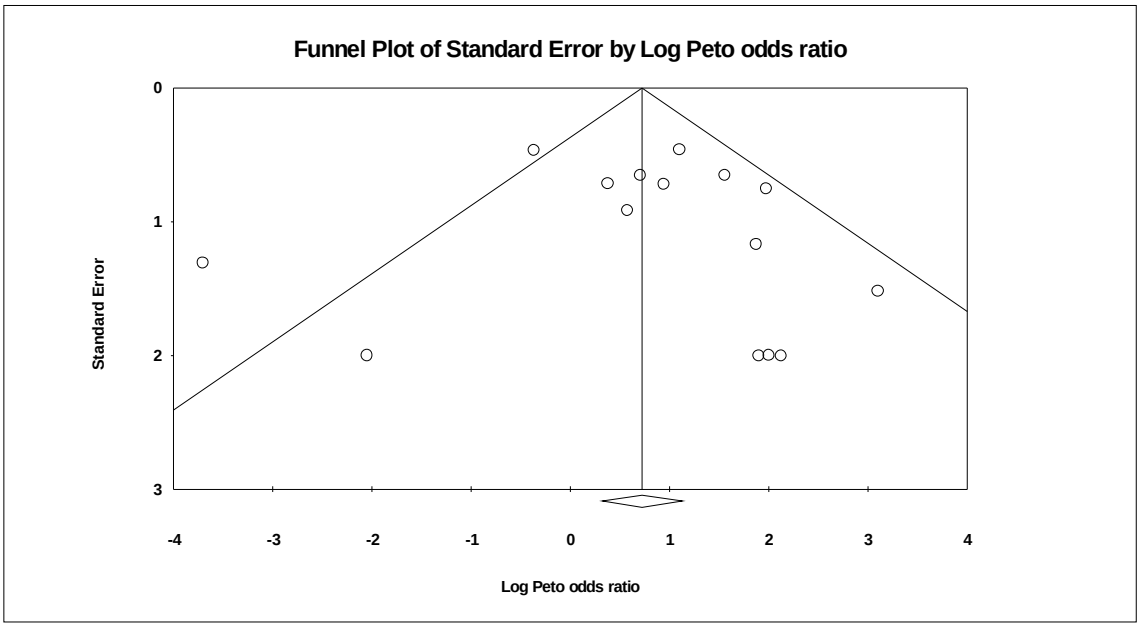

**Meta Analysis**

**Çizelge 4.19.** Tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin-stroptomisin çalışmalarının nüks için güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısı

| | **Mantel-Haenszel (15 Çalışma)** | **Mantel-Haenszel (12 Çalışma)** | **Peto Yöntemi (15 Çalışma)** | **Peto Yöntemi (12 Çalışma)** |
|---|---|---|---|---|
| **Gözlenen çalışmaların z değeri** | 3.32 | 3,63 | 3.34 | 4,24 |
| **Gözlene çalışmaların p değeri** | 0,002 | 0,0001 | 0,002 | 0,0001 |
| **Alfa değeri** | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| **Tails** | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| **Alfanın Z tablosundaki değeri** | 1,959 | 1,959 | 1,959 | 1,959 |
| **Gözlenen çalışma sayısı** | 15 | 12 | 15 | 12 |
| **p> alfa için gerekli çalışma sayısı** | 21 | 30 | 29 | 45 |




**Şekil 4.3.** Meta analizine dahil edilen 15 çalışmanın nüks sonuçlarına yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri




**Şekil 4.4.** Meta analizine dahil edilen 15 çalışmanın nüks sonuçlarına göre yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri

Homojenliği ki-kare test istatatistiği ile test edilen tetrasiklin-rifampisin ya da tetrasiklin- sitreptomisin tedavileri nüks oranlarına göre düzenlenen meta analizi verilerinin Funnel grafiği bize görsel olarak da veriler arasında anlamlı bir yanlılık olduğunu göstermektedir. (p=0,0002). Funnel grafiğini incelediğimizde çalışmaların eğri altında tek bir alanda kümelenmediğini ve eğri dışında kalan çalışmaların olduğu görülmektedir. Bu yanlılığı ortadan kaldırmak için 15 çalışma ile yapılan meta analiz sonucuna çalışma sayısı 20'nin üstüne, 12 çalışma ile yapılan meta analiz sonucuna çalışma sayısı 30'un üstüne çıkartılmalıdır.

Bireysel çalışmaların DerSimonian-Laird yöntemiyle birleştirilerek yapılan 15 çalışmanın meta analizi sonucunda iki grupun genel başarısızlına göre OR değeri 2,12 (% 95 G.A: 1,21–3,73) olarak bulunmuştur. On üç randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmesiyle yapılan meta analizi sonucunda da iki grubun genel başarısızlık OR değeri 2,29 (% 95 G.A: 1,55–4,21) olarak elde edilmiştir. On beş çalışmanın birleştirilmesiyle Mantel-Haenszel yöntemi ile yapılan meta analiz sonucuna göre tetrasiklin-rifampisin tedavisinin, tetrasiklin- sitreptomisin tedavisine göre 1,9 (%95 GA; 1,3–2,8) kat daha fazla nükse neden olduğu saptanmıştır. On beş çalışmanın birleştirilmesiyle Peto yöntemi ile yapılan meta analiz sonucuna göre tetrasiklin-rifampisin tedavisinin, tetrasiklin- sitreptomisin tedavisine göre 2,1 (%95 GA; 1,3–3,1) kat daha fazla nükse neden olduğu saptanmıştır. Her üç yöntem ile yapılan meta analiz

sonucunda da tetrasiklin-rifampisin tedavisindeki nüks oranlarının tetrasiklin-sitreptomisin grubuna göre daha çok olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilenlerden araştırmaların yedisinde Oflaxacin-Rifampicin ile Doxycyline-Rifampicin ve birinde Siproklaksosin-Rifampicin ile Doxycyline-Rifampicin antibiyotik tedavileri kullanılmıştır. Bu ramdomize kontrollü çalışmaların Kinolone-Non Kinolone sonuçlarını bir araya getirilerek homojenlikleri Meta Analiz yöntemlerinden Mantel-Haenszel tarafından geliştirilen Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli, DerSimonian-Laird tarafından geliştirilen DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto tarafından geliştirilen Peto yöntemi ile test edilmiştir (Çizelge 4.21). Çalışmaya alınan çalışmaların Genel başarısızlık oranları Çizelge 4.20'de verilmiştir.

**Çizelge 4.20.** Kinolon ve kinolon içermeyen çalışmalarda genel başarısızlık oranları

| | **Genel başarısızlık n/N** | |
|---|---|---|
| **Çalışmalar** | **Kinolon** | **Kinolon İçermeyen** |
| **Akkova 1993** | 1/31 | 1/30 |
| **Bayındır 2003** | 10/19 | 11/83 |
| **Ersoy 2005** | 6/41 | 11/77 |
| **Kalo 1996** | 1/21 | 1/21 |
| **Karabay 2004** | 2/15 | 2/14 |
| **Saltoğlu 2002** | 2/27 | 2/30 |
| **Sibel 2004** | 2/20 | 1/20 |

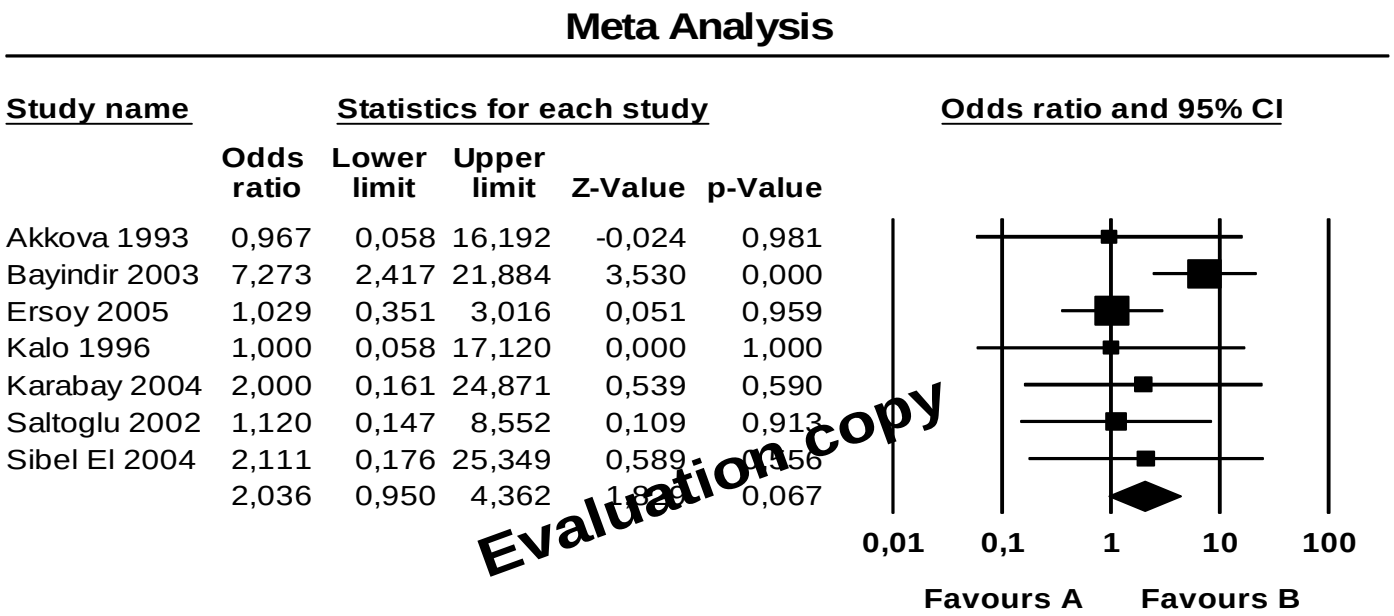
**Çizelge 4.21.** Kinolone için homojenlik testi

| | **Hetorejenlik** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Model** | **Q** | **df** | **p** | **I-squared** |
| **DerSimonian-Laird** | 8,056 | 5 | 0,153 | 37,931 |
| **Mantel-Haenszel** | 8,085 | 5 | 0,152 | 38,155 |
| **Peto Yöntemi** | 10,117 | 5 | 0,072 | 50,580 |

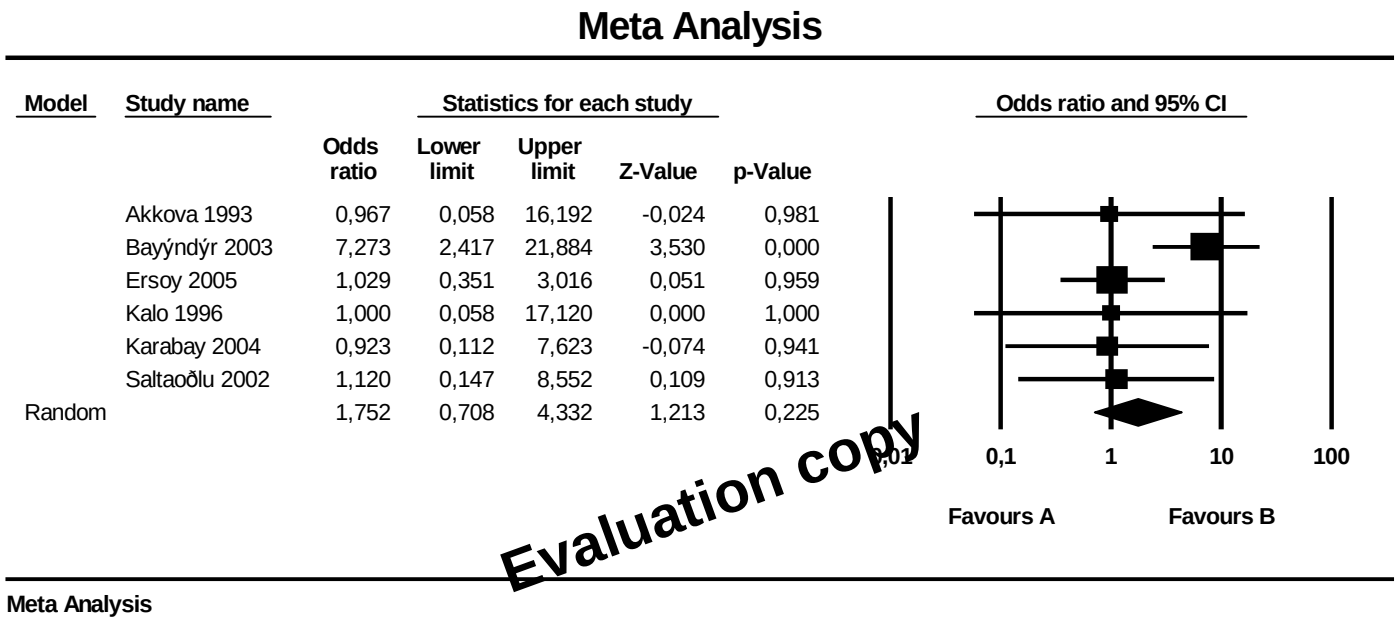
Mantel-Haenszel tarafından geliştirilen Mantel-Haenszel Sabit etki modeli, DerSimonian-Laird tarafından geliştirilen DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto tarafından geliştirilen Peto yöntemi olan Meta Analizi yöntemleri kullanılarak brucella tedavisi için kullanılan Kinolone + Rifampicin ve Doxycyline-Rifampicin

antibiyotik tedavi yöntemleri kullanırak yapılan çalışmaların sonuçlarının Odds Ratio tahmin değerleri Çizelge 4.22-4.28'da verilmiştir.

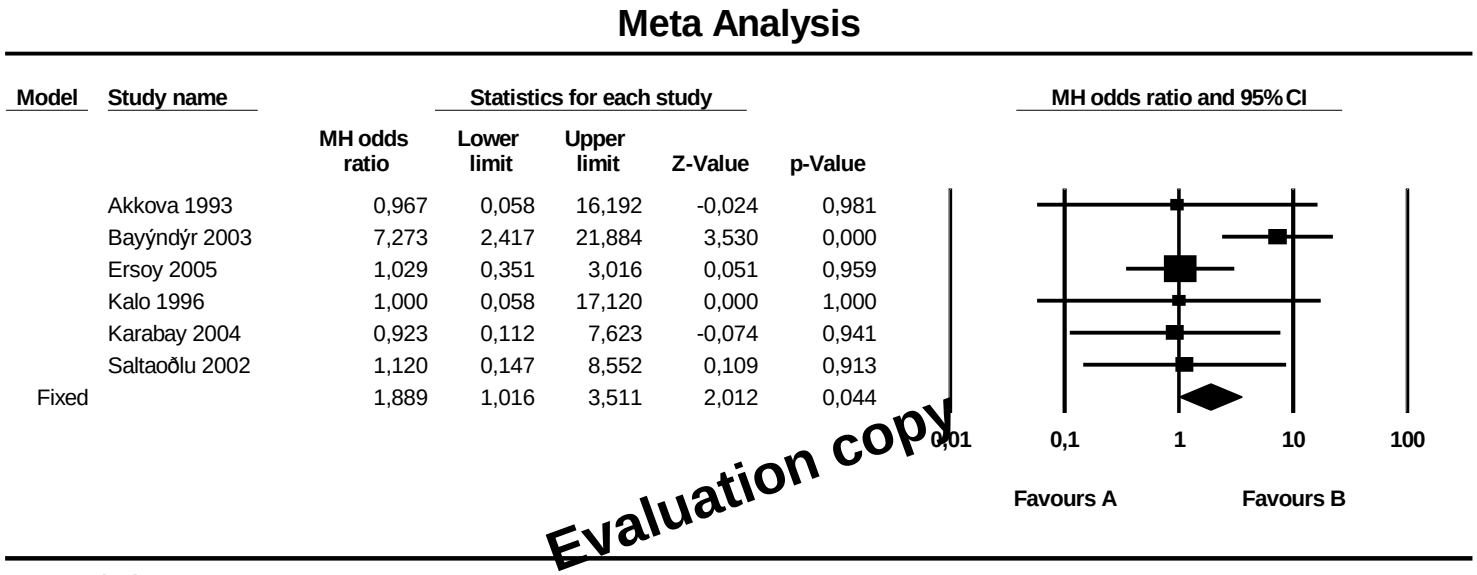
**Çizelge 4.22.** Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 7 çalışmanın OR tahmin değerleri



**Çizelge 4.23.** Dersimonian-laird rasgele etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 6 çalışmanın OR tahmin değerleri



**Çizelge 4.24.** Mantel-Haenszel sabit etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 6 çalışmanın OR tahmin değerleri



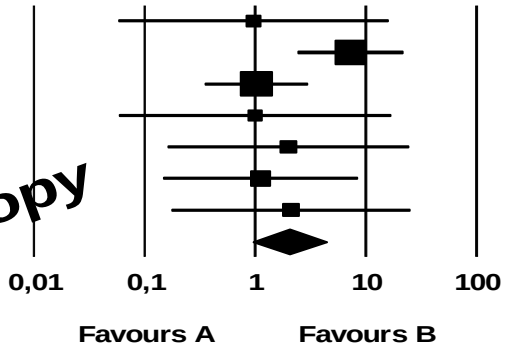
**Çizelge 4.25.** Mantel-Haenszel sabit etki modeline göre kinolone ve kinolone olmayan 7 çalışmanın OR tahmin değerleri

**Meta Analysis**

| Study name | MH odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Akkova 1993 | 0,967 | 0,058 | 16,192 | -0,024 | 0,981 |
| Bayindir 2003 | 7,273 | 2,417 | 21,884 | 3,530 | 0,000 |
| Ersoy 2005 | 1,029 | 0,351 | 3,016 | 0,051 | 0,959 |
| Kalo 1996 | 1,000 | 0,058 | 17,120 | 0,000 | 1,000 |
| Karabay 2004 | 2,000 | 0,161 | 24,871 | 0,539 | 0,590 |
| Saltoglu 2002 | 1,120 | 0,147 | 8,552 | 0,109 | 0,913 |
| Sibel El 2004 | 2,111 | 0,176 | 25,349 | 0,589 | 0,556 |
| | 2,034 | 0,947 | 4,367 | 1,822 | 0,069 |

Statistics for each study

MH odds ratio and 95% CI




Evaluation copy

Meta Analysis

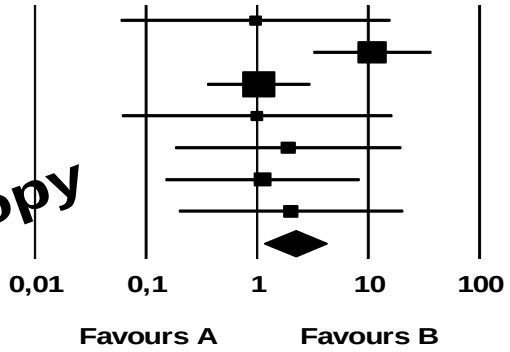
**Çizelge 4.26.** Peto yöntemine göre kinolone ve kinolone olmayan 7 çalışmanın OR tahmin değerleri

**Meta Analysis**

| Study name | Peto odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| Akkova 1993 | 0,967 | 0,059 | 15,835 | -0,023 | 0,981 |
| Bayindir 2003 | 10,858 | 3,184 | 37,027 | 3,811 | 0,000 |
| Ersoy 2005 | 1,028 | 0,351 | 3,012 | 0,051 | 0,959 |
| Kalo 1996 | 1,000 | 0,060 | 16,548 | 0,000 | 1,000 |
| Karabay 2004 | 1,905 | 0,182 | 19,974 | 0,537 | 0,591 |
| Saltoglu 2002 | 1,118 | 0,149 | 8,406 | 0,108 | 0,914 |
| Sibel El 2004 | 2,019 | 0,198 | 20,619 | 0,593 | 0,553 |
| | 2,190 | 1,148 | 4,177 | 2,379 | 0,017 |

Statistics for each study

Peto odds ratio and 95% CI




Evaluation copy

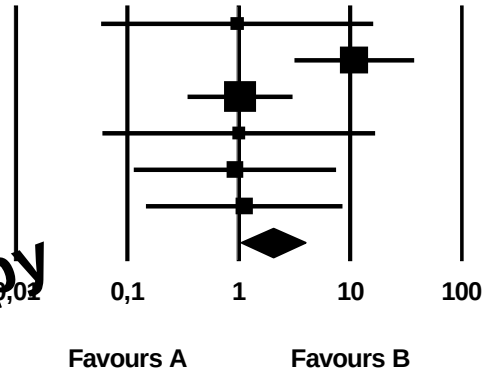
Meta Analysis

**Çizelge 4.27.** Peto yöntemine göre kinolone ve kinolone olmayan 6 çalışmanın OR tahmin değerleri

## Meta Analysis

| Model | Study name | Peto odds ratio | Lower limit | Upper limit | Z-Value | p-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Akkova 1993 | 0,967 | 0,059 | 15,835 | -0,023 | 0,981 |
| | Bayýndýr 2003 | 10,858 | 3,184 | 37,027 | 3,811 | 0,000 |
| | Ersoy 2005 | 1,028 | 0,351 | 3,012 | 0,051 | 0,959 |
| | Kalo 1996 | 1,000 | 0,060 | 16,548 | 0,000 | 1,000 |
| | Karabay 2004 | 0,926 | 0,116 | 7,375 | -0,073 | 0,942 |
| | Saltaoðlu 2002 | 1,118 | 0,149 | 8,406 | 0,108 | 0,914 |
| Fixed | | 2,041 | 1,050 | 3,967 | 2,103 | 0,035 |

Statistics for each study

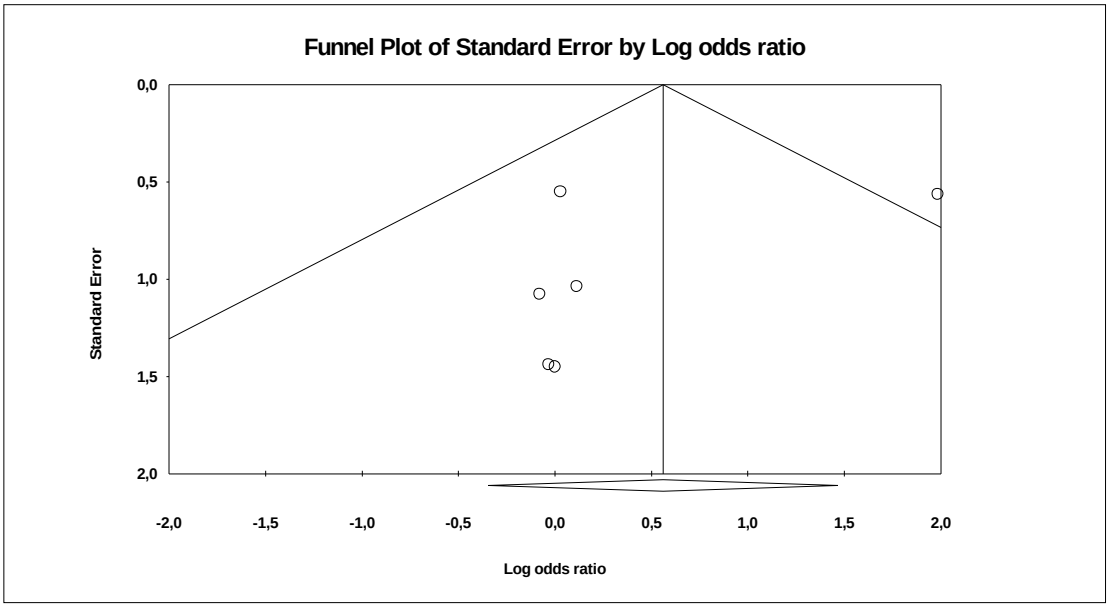



Evaluation copy

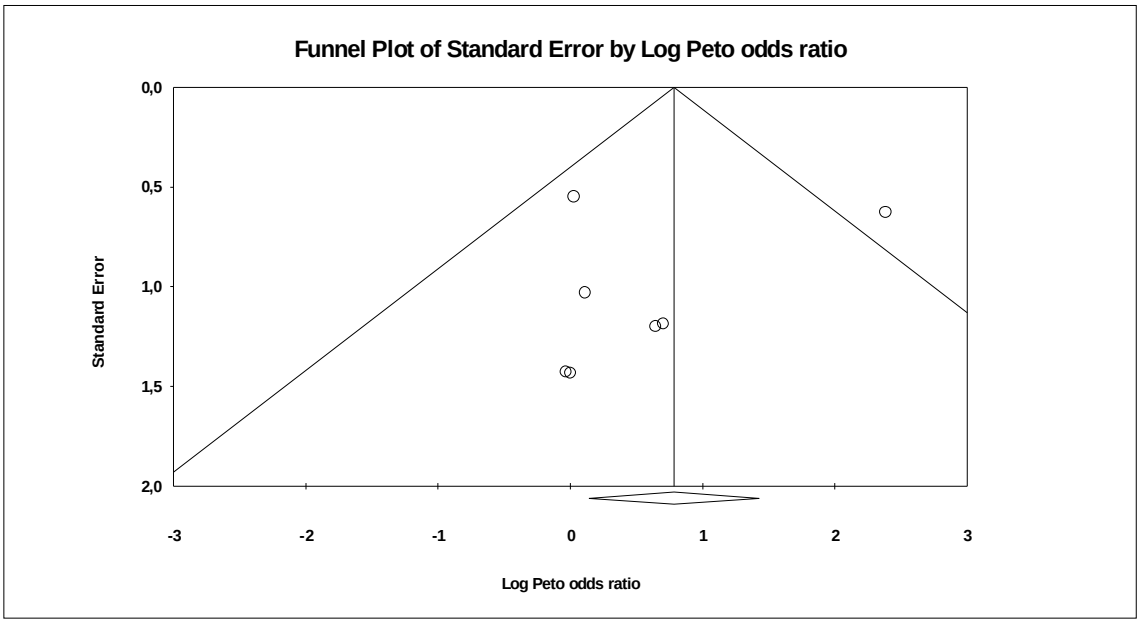
Meta Analysis

**Çizelge 4.28.** Kinolone ve kinolone olmayan çalışmaların için güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısı

| | **Mantel-Haenszel (7 Çalışma)** | **Mantel-Haenszel (6 Çalışma)** | **Peto Yöntemi (7 Çalışma)** | **Peto Yöntemi (6 Çalışma)** |
|---|---|---|---|---|
| **Gözlenen çalışmaların z değeri** | 1.81 | 1.466 | 1.91 | 1.581 |
| **Gözlene çalışmaların p değeri** | 0,069 | 0.142 | 0.055 | 0.113 |
| **Alfa değeri** | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| **Tails** | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| **Alfanın Z tablosundaki değeri** | 1.959 | 1.959 | 1.959 | 1.959 |
| **Gözlenen çalışma sayısı** | 7 | 6 | 7 | 6 |
| **p> alfa için gerekli çalışma sayısı** | 0 | 0 | 0 | 0 |




**Şekil 4.5.** Meta analize dahil edilen kinolon çalışmalarında yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri




**Şekil 4.6.** Meta analize dâhil edilen kinolon çalışmalarında yayın yanlılığı olup olmadığını gösteren funnel plot grafikleri

Homojenliği ki-kare test istatatistiği ile test edilen Kinolone-Rifampisin ya da Doxycyline-Rifampicin tedavilerinin genel başarısızlık oranlarına göre düzenlenen meta analizi verilerinin Funnel grafiği bize görsel olarak da veriler arasında anlamlı bir yayın yanlılığı olmadığını göstermektedir (p=0.479). Funnel grafiğini incelediğimizde çalışmalar eğri altında tek bir alanda kümelenmiştir ve eğri dışında kalan bir çalışma olsada bu sonucu etkilememiştir. Sonuç olarak analize dahil ettiğimiz çalışma sayısının yeterli olduğu saptanmıştır. (Şekil 4.6)

Bireysel çalışmaların DerSimonian-Laird yöntemiyle birleştirilerek yapılan 7 kinolone çalışmasının meta analizi sonucunda iki grupun genel başarısızlına göre OR değeri 2,03 (% 95 G.A: 1,10–3,74) olarak bulunmuştur. Altı randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmesiyle yapılan meta analizi sonucunda da iki grubun genel başarısızlık OR değeri 1,75 ( % 95 G.A: 0,71-4,33) olarak elde edilmiştir. Üç farklı yöntem ile yapılan meta-analiz sonucuna göre kinolon grubunda genel başarısızlığın daha yüksek olduğu saptanmıştır.

# 5. TARTIŞMA

Doktorlar meslek süreleri boyunca insan hayatını etkileyecek bir çok karar vermek durumunda kalmaktadırlar. Geçmişte bu kararlar doktorların tecrübe ve yeteneklerine göre şekillenmekteydi. Günümüzde kanıta dayalı tıbbın yaygınlaşması ile tıp pratiği değişmiş ve uzman inisiyatifi azalmış, objektif dayanaklar gösterme zorunluluğu doğmuştur. Bu objektif dayanaklar için özellikle çok merkezli, mümkünse randomize çift kör olarak tasarlanmış çalışmaların bulguları kullanılmaktadır. Ancak birçok alanda olduğu gibi tıp alanında da çok merkezli çalışma yürütmek ve büyük örneklemli araştırmalar pek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden belirli konularda yapılan araştırmaların sonuçlarını uygun istatistiksel yöntemler kullanarak birleştirme ihtiyacı duğmuştur. Bu amaçla belirli kurallara uyarak geçerli, tutarlı ve minimum varyanslı parametre tahmini yapmayı sağlayan bir yöntem olan "meta analiz" geliştirilmiştir. Meta-analizler, tıbbi yayınların ve tıp literatürünün sayısal olarak hızla arttığı günümüzde daha da önemli hale gelmişlerdir. Meta-analiz bulguları birleştirilmek üzere kapsamlı şekilde toplanmış araştırmaların istatistiksel değerlendirmesi olarak tanımlanabilir. Özgün yönü, tek başına yargıya varmaktan çok nicel yöntemleri kullanmasıdır.

Bu çalışmada, Mantel-Haenszel Sabit etki modeli, DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto yöntemi meta analizi modelleri kullanılarak homojenlik test edilmiştir ve buna bağlı olarak brucella tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonlarının etki büyüklüğü tahmin değerleri meta analizi yöntemleri ile elde edilmiştir.

Mantel-Haenszel Sabit etki modeli ve peto yöntemleri kullanılarak yayın yanlığını yok etmek için güven olasılığını arttırıcı araştırma sayısına bakılmış ve p> alfa için eksik çalışma sayıları belirtilmiştir.

Bu çalışmada brusella tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalara yer verilmiştir. Brucella özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülmektedir. Bu ülkelerde yayınlanan RKÇ ların az olması yapılan çalışmaların yayınlanmaması bu konuda meta analiz çalışmalarının kısıtlı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle brucella tedavisi

üzerine daha önceden yapılan meta analiz çalışma sayısı sadece 2 dir. Bunlardan ilki Solera J ve arkadaşları tarafından 1994 yılında yapılmış "Meta-analysis of the efficacy of the combination of rifampicin and doxycycline in the treatment of human brucellosis" çalışmasıdır[62]. En yeni çalışma ise Keren Skalsky ve arkadaşları tarafından 2008 yılında, 13 RKÇ (Randomized Clinical Trial) çalışma ele alınarak yapılan "Treatment of Human Brucellosis" meta analiz çalışmasıdır[63].

Tetrasiklin-Stereptomisin ve Tetrasiklin-Rifampisin karşılaştırılması 1058 hastayla 13 RKÇ denemeyi ve Türkiye 437 hastayla 4 yapılan çalışmayı içermektedir. Toplamda 1495 hastayla 16 çalışmayı içermektedir. Çalışmalardan 5 inde 30-45 gün Tetrasiklin-Stereptomisin uygulanırken 12'sinde 21 gün ve altında Stereptomisin, 6 hafta Tetrasiklin uygulanmıştır. Bu çalışmada genel başarısızlık Tetrasiklin-Rifampisin tedavisinde anlamlı olarak daha yüksektir. Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli Odds ratio tahmini 2,34 (%95 GA: 1,59-3,44) dir ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır(p=0,756, $I^2$= % 0). DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli Odd ratio tahmini 2,29 (%95 GA: 1,55-3,39) ve genel başarısızlık da anlamlı bir heterojenlik bulunamamıştır (p=0,756, $I^2$=% 0). Peto yöntemi Odds ratio tahmini 2,32 (%95 GA: 1,60-3,35)'dir. Genel başarısızlık için yapılan karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,759, $I^2$=% 0).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Keren ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizle benzerlik göstermektedir[67].

Onaltı çalışma ile yapılan meta analizi sonuçlarında ise Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli Odds ratio tahmini 1,87 (%95 GA: 1,35-2,90) dir ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,067, $I^2$= % 36.46). DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli Odd ratio tahmini 1,80 (% 95 G.A: 1,35-2.61) ve genel başarısızlık da anlamlı bir heterojenlik bulunamamıştır (p=0,070, $I^2$=% 36.04). Peto yöntemi Odds ratio tahmini 1,78 (%95 GA: 1,10-2,90)'dir.

Tetrasiklin-Stereptomisin ve Tetrasiklin-Rifampisin tedavi uygulaması nükse göre de karşılaşılaştırılmıştır. Karşılaştırma 943 hasta 12 denemeyle ve 1377 15 deneme hasta yapılmıştır. Tetrasiklin-Rifampisin tedavisinde nüks anlamlı olarak yüksektir.

Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli 12 deneme için Odds Ratio tahmini 2,67 (%95 GA:1,63-4,37) dir ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,914, $I^2$=% 0). DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli 12 deneme için Odd ratio

tahmini 2,53 (%95 GA: 1,54-4,20) ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunamamıştır (p=0,916, $I^2$=%0). Peto yöntemi 12 deneme için Odds ratio tahmini 2,71 (%95 GA: 1,70-4,32)'dir ve Genel başarısızlık için yapılan karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,791, $I^2$=% 0).

Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli 15 deneme için Odds Ratio tahmini 1,93 (%95 GA:1.30-2,87) dir ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,165, $I^2$=% 25,71). DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli 15 deneme için Odd ratio tahmini 2,12 (%95 GA: 1,30-2,87) ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunamamıştır (p=0,165, $I^2$=%25.65). Peto yöntemi 15 deneme için Odds ratio tahmini 2,06 (%95 GA: 1,37-3,08)'dir ve Genel başarısızlık için yapılan karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,015, $I^2$=% 48,73).

Homojen çalışma grubu olarak adlandırabileceğimiz Tetrasiklin-Stereptomisin ve Tetrasiklin-Rifampisin karşılaştırmalarının bulunduğu araştırmalardan farklı meta analitik yöntemlerle elde edilen meta analizi odds ratio tahminlerinin sonuçları arasında önemli düzeyde bir faklılığa rastlanmamıştır. Ancak DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto yönteminin, Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeline göre daha geniş güven aralıkları verdikleri gözlenmektedir.

Kinolon rejimi içeren ve kinolon rejimi içermeyen 7 çalışma da bu araştırmada değerlendirilmiştir. Karşılaştırılmada 523 hasta ile yapılmıştır. Kinolon grubunda genel başarısızlık daha yüksek görünmüştür. Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli Odds ratio tahmini 2,03 (%95 GA: 1,10–3,74) dir ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,305, $I^2$=%15,90). DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli Odd ratio tahmini 2,03 (%95 GA: 0,95-4,36) ve genel karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunamamıştır (p=0,307, $I^2$=% 15,69). Peto Yöntemi Odds ratio tahmini 2.19 (%95 GA: 1,14–4,17)'dir ve Genel başarısızlık için yapılan karşılaştırmada anlamlı bir heterojenlik bulunmamıştır (p=0,169, $I^2$= % 32,45).

Homojen çalışma grubu olarak adlandırabileceğimiz Kinolon rejimi için yapılan karşılaştırmaların yapıldığı araştırmalardan farklı meta analitik yöntemlerle elde edilen meta analizi odds ratio tahminlerinin sonuçları arasında Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli ve Peto Yöntemi arasında büyük düzeyde bir faklılığa rastlanmamıştır. Ancak DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modelinin sonucu diğer yöntemlerden farklı olduğu gözlenmiştir.

Meta analiz sonuçlarını değerlendirirken 3 yöntemden faydalandık. Bu yöntemlerden DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli genellikle homojenliğin rastlanmadığı kullanılmakta ve çalışma sayısının fazla olduğu durumlarda kullanıldığında güven aralığının daha dar olduğu ve daha güvenilir sonuçlar verdiği öngörülmektedir. Peto Yöntemi bir sabit etki modeli olup çalışmaların etki büyüklüğü tahminlerini birleştirmede heterojenliği kabul etmez. Peto yönteminin çalışma sayısının az olduğu durumlarda diğer yöntemlere göre daha geniş güven aralığı verir ve çalışma sayısının çok olduğu (n>50) durumlarda kullanılması önerilmektedir. Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli de Peto Yöntemi gibi heterojenliğin olduğu durumlarda kullanılması önerilmez ancak çalışma sayısının az olduğu meta analiz tahminlerinde en çok başvurulan yöntemdir ve diğer meta-analiz yöntemlerine göre daha dar güven aralığı vermektedir [22,35].

Ancak meta analizi çalışmaları yapılırken tüm yöntemlere göre parametre tahminlerinin yapılması ve bu tahminlerin birlikte göz önüne alınarak değerlendirilmeler yapılmasında yarar vardır. Sadece tek bir yönteme bağlı kalınarak hesaplamalar yapmak parametrelerin açıklanması hakkında her zaman doğru bir fikir vermeyebilir.

Elde edilen bu sonuçlara göre yapılan yorumların daha güvenilir olmasını sağlamak amacıyla kullanılan her iki yöntem (Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli ve Peto Yöntemi) içinde Tetrasiklin-Stereptomisin ve Tetrasiklin-Rifampisin tedavi yöntemlerinin genel başarızılık karşılaştırılmasında analize alınacak çalışma sayısının 30'un üstüne çıkarılmasında fayda vardır.

Aynı şekilde Tetrasiklin-Stereptomisin ve Tetrasiklin-Rifampisin tedavi yöntemlerinde nüks için yapılan karşılaştırma sonuçlarının da daha güvenilir olmasını sağlamak amacıyla meta analizine dahil edilen araştırma sayısının 30'un üzerinde olmasında fayda vardır.

Kinolon rejimiyle ilgili yapılan meta analize dahil edilen araştırmalarda yayın yanlılığı gözlenmemiştir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Farklı yaklaşımlara göre yapılan meta analizler farklı sonuçlar vermektedir. Bu gibi problemlerin ortadan kalkması için uygun araştırma seçim yöntemleri dikkate alınmalı ve uygun parametre tahmin yöntemlerinin seçilmesi gerekmektedir.
2. Çalışmada meta analizinde önerilen modellerin (sabit etkili veya rastgele etkili) üstünlük ve eksiklikleri değerlendirilmiş ve bu çalışmada benzer sonuçlar ortaya koydukları saptanmıştır.
3. Ayrıca meta analizde kaç araştırmanın bulunması gerektiğini tahmin etmek meta analiz sonuçlarının güvenilirliğini göstermek açısından önemlidir. RKÇ'lar genellikle gelişmiş ülkelerde tasarlanan çalışma türleridir. Bu nedenle de bu ülkelerde sık görülen hastalıklar üzerinden meta analiz çalışmalar üretilmektedir. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde sık görülen hastalıklar ile ilgili meta analiz çalışmaları oldukça azdır. Örneğin 3. dünya ülkelerinde, Türkiye ve Akdeniz ülkelerinde sık görülen brucella-bruselloz hastalığı bunlardan birisidir. Çalışmada özellikle brusella hastalığının sık görüldüğü ülkemize ait araştırmalar değerlendirmeye alınarak kayıp verilerin meta-analizin sonuçlarını bozucu etkisinine bakılmıştır. Bu çalışmaların yayın yanlılığına neden olmadığı gözlenmiştir. Bu katkı yapılan meta analiz sonucunun güvenilirliğini arttırmaktadır.
4. Brusella tedavisinde kullanılan tedavi rejimlerinin çeşitliliği meta analiz uygulaması için yeterli sayıda araştırma bulunmasını çok güçleştirmektedir. Elde edilen sonuçlara göre yapılan kullanılan tüm yöntemlerde T-S ve T-R tedavi yöntemlerinin genel başarısızlık oranlarının karşılaştırılmasında analize alınacak çalışma sayısının 30'un üstüne çıkarılmasını öenrmektedir. Bu diğer kombinasonlar ile yapılan RKÇ karşılaştırılmasında (özellikle DSÖ'nün önerisi dışında kullanılan kombinasyonlar) güçlük yaratmaktadır.
5. Bu araştırmada 1980–2010 yılları arasında dünya genelinde değişik araştırıcılar tarafından yapılmış brucella tedavisinde etkin olan antibiyotik kombinasyonlarının kullanıldığı bir meta analiz yapılmıştır. Konuyla ilgili 104 randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmıştır. Bunların 32 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.

6. Bu çalışmada, Mantel-Haenszel Sabit etki modeli, DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli ve Peto yöntemi meta analizi modelleri kullanılarak homojenlik test edilmiştir ve buna bağlı olarak brucelle tedavisinde kullanılan antibiyotik yöntemlerinin etki büyüklüğü tahmin değerleri elde edilmiştir.
7. En çok sayıda RKÇ'nın bulunduğu Tetrasiklin-stereptomisin (TS) ve Tetrasiklin-rifampisin (TR) kombinasyonlu tedavi rejimleri nüks oranına göre karşılaşılaştırılmıştır. Karşılaştırma 943 hasta ve 12 denemeyle yapılmıştır. TR tedavisinde her 3 modelde de heterojenlik bulunmamış ve nüks anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OR:2,67, %95 GA:1,63-4,37(MH Modeli), OR:2.53, %95 GA:1,54-4,20 (DL Modeli), OR:2,71, %95 GA:1,70-4,32 (Peto modeli). Bu sonuçlar DSÖ nün önerdiği Tetrasiklin ve Rifampin kombinasyonunu önerisine ters düşmektedir. Fakt klinisyenlerin streptomisinin otit yan etkilerinden çekinmesi ve her hastaya uygulayamaması nedeniyle bu kombinasyon hala en sık kullanılan ve DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimidir.
8. Daha az sayıda bulunan kinolon ve kinolon olmayan tedavi rejimleri kombinasyonlu tedavi rejimleri nüks oranına göre arşılaşılaştırılmıştır. Karşılaştırma 523 hasta ve 7 denemeyle yapılmıştır. T-R tedavisinde her 3 modelde de heterojenlik bulunmamış ve nüks anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OR:2,67, %95 GA:1,63-4,37(Mantel-Haenszel Sabit Etki Modeli), OR:2.53, %95 GA:1,54-4,20 (DerSimonian-Laird Rasgele Etki Modeli), OR:2,71, %95 GA:1,70-4,32 (Peto yöntemi).
9. İyi bir meta -analizi çalışmasının altında yatan temel prensipleri anlamak, hem bir meta-analizi çalışması yürütürken hem de yayınlanmış meta-analizi raporlarını değerlendirmede çok önemlidir. Bu nedenle biyoistatistik alanında çalışan araştırmacıların daha önceden yapılmış yayınlanmış meta analiz çalışmalarını yeniden farklı yöntemleri ve farklı çalışmaları kullanarak uygulaması konunun kavranması açısından yarar sağlayacaktır.
10. Sadece tek bir yönteme bağlı kalınarak hesaplamalar yapmak parametrelerin açıklanması hakkında her zaman doğru bir fikir vermeyebilir. Meta analizi çalışmaları yapılırken tüm yöntemlere göre parametre tahminlerinin yapılması ve bu tahminlerin birlikte göz önüne alınarak değerlendirilmeler yapılmasında fayda vardır.

# KAYNAKLAR


1. **Durlak, J.A.** *Reading And Understanding Multivariate Statistics*. Washington, DC: American Psychological Association. **1995.**

2. **Wolf, F.M** *Meta-Analysis : Quantitative Methods For Research Synthesis*, London.: Sage Publications. **1996.**

3. **Cohen, L., Manion, L** *"Research Methods in Education*" 5th Edition Rotledge Falmer, New York, **2001.**

4. **Berman, N.G. And Parker, R.A.** Meta – Analysis: Neither Quick Nor Easy. BMC Med. Res. Methodol 2: 10. **2002**

5. **Rudy, A.C.** "A Meta-Analysis Of The Treatment Of Anorexia Nervosa: A Proposal", Ithaca College. **2001**

6. **Lyons, L.C .** "Meta - Analysis: Methods Of Accumulating Results Across Research Domains", Washington URL:Www.Mnsinc.Com/Solomon/Metaanalysis.Html (09.08.2005). **2003**

7. **Lıpsey, M Ve Wilson, D.** *Instruction Manual On The İnterpretation Of Epidemiological Data.* New York: Oxford University Press *Practical Meta-Analysis.* Londra: Sage Publication. **2000**

8. **Abramson, J.H.** Making Sense Of Data. 2nd Edition. New York: Oxford University Press. **1994**

9. **Bailar III, J.C. And Mosteller, F.** Medical Uses Of Statistics. 2nd Edition. Boston: NEJM Books. **1994**

10. **Kaya S.** Brucellos ve Tedavi Sorunu İnfeksiyon Dergisi *(Turkish Journal of Infection)*; 20 (3): 227-230. **2006**

11. **Tasova, Y., N. Saltoglu, G. Sahin, And H. S. Aksu.** Osteoarthricular İnvolvement Of Brucellosis İn Turkey. *Clin. Rheumatol. 18:214–219.* **1999.**

12. **Cook, D.J., Sackett, D.L. And Spitzer, W.O .**Methodologic Guidelines For Systematic Reviews Of Randomized Control Trials. J. Of Clinical Epidemiology 48, 167 –171. **1995**

13. **Colditz, G.A., Brewer, T.F., Berkey, C.S., Wilson, M.E., Fineberg, H.V. And Mosteller, F.** Efficacy Of BCG Vaccine In The Prevention Of Tuberculosis. Meta – Analysis Of Published Literature. J. Am. Med. Assoc. 271, 698 – 702. **1994**

14. **Hunter, J.E., Schmidt, F.L.** *Methods Of Meta-Analysis : Correcting Error AndBias İn Research Findings*, London: Sage Publications, **1990**

15. **Ünver, Ö. Ve Gamgam, H..**Uygulamalı İstatistik Yöntemler, Ankara. **1996**

16. **Decoster, J.** *Meta-Analysis Notes*. Www.Stat-Help.Com/Notes.**2004**

17. **Glass, G.** Primary, Secondary, And Meta-Analysis Of Research. *Educational Researcher***.** 5, 3–8. **1978**

18. **Bernard,R.M., Yiping Lou, Philip C.** "How Does Distance Education Compare To Classroom Instruction? A Meta-Analysis Of The Empirical Literature", Symposium At The Annual Meeting Of The American Educational Research Association, Chicago, IL, 24 April. **2003**

19. **Ergene, T** "Effectiveness Of Test Anxiety Reduction Programs: A Meta Analysis Review", *Doktora Tezi*, Ohio University, Ohio. **1999**

20. **Hamer, R, Simpson, P.** Tools For Meta-Analysis**.** *Proceedings Of The Twenty-Seventh Annual SAS* (Bildiri No: 250). NC: SAS Institute Inc. **2002**

21. **Schwarzer, R.** "Meta-Analysis Programs" By Ralf Schwarzer, Freie Universitat, Erlin, Germany. URL: Http://Www.Fu-Berlin.De/Gesund/Manual.Exe **2005**.

22. **Anne Whitehead** "Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials"John Willey &Sons LTD. Books **2002**

23. **Parmar MKB, Torri V, Stewart L,** Extracting Summary Statistics To Perform Meta-Analyses Of The Published Literature For Survival Endpoints, *Statistics İn Medicine,* 17, 2815-2834. **1998**

24. **Diggle, P., Liang, K.Y. and Zeger, S.L.** The history of the development of Craig's theorem. The American Statistician 49, 59 – 62. **1994.**

25. **Akçil, M.** Ortalamalar Arası Etki Genişliklerinin Meta – Analizi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara. **1995.**

26. **Hedges, L.V.** Fixed effect models. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (editors). The Handbook of Research Synthesis. New York: Russell Sage Foundation: 285 – 300. **(1994).**

27. **Fleiss JL, Gross AJ.** Meta-Analysis in Epidemiology, with Special Reference to Studies of the Association Between Exposure toEnvironmental Tobacco Smoke and Lung Cancer: A Critique. J Clin Epidemiol, 44: 127-39. **1991**.

28. **Kenneth J. R. and Sander G** "Modern Epidemiology" Second Edition Lippincott Williams & Wilkins Books. **(1998).**

29. **Smeeth, L., Haines, A. And Ebrahim, S.** Numbers needed to treat derived from meta – analysis sometimes informative, usual misleading. Br. Med. J. 318, 1548 – 1551. **1999**

30. **Walter, S.D. and Janad, A.R.** Meta – Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature. Stat. Med. 18, 3409 – 3424. **1999**

31. **Thompson, S.G. and Pocock, S.J.** Can meta – analysis be trusted?. Lancet 338, 1127– 1130. **1991**

32. **Tritchler, D.** Modelling Study Quality in Meta – Analysis. Stat. Med. 18, 2135- 2142. **1999**

33. **Biggerstaff, B.J. and Tweedie, R.L.** Incorporating variability in estimates of heterogeneity in the random effects model in meta – analysis. Stat. Med. 16, 753 – 768. **1997**

34. **Sharp, S.J., Thompson, S.G. and Altman, D.G.** The relation between treatment benefit and underlying risk in meta – analysis. Br. Med. J. 313, 735 – 738. **1996**

35. **Lipsey W. and Wilson D.** "Practical Meta-Analysis" SAGE Publications.Books **2000**

36. **Thompson, S.G. and Sharp, S.J..**Explaining heterogeneity in meta – analysis: a comparison of methods. Statistics in Medicine 18, 2693 – 2708. **1999**

37. **Rothstein H. R., Sutton A.J., Borenstein M**. "Publication Bias in Meta-Analysis" Jonh Wilwy & Sons LTD. Books **2005**

38. **Orwin, R.G. And Cordray, D.S.** Effects Of Deficient Reporting On Meta-Analysis: A Conceptual Framework And Reanalysis, Psychological Bulletin, 97 (1),134-147, **1998.**

39. **Acocella, G., A. Berstrand, J. Beytout, J. B. Durrande, J. A. Garcia Rodriguez, J. Kosmidis, M. Micoud, M. Rey, M. Rodriguez Zapata, J. Roux, And J. P. Stahl.**. Comparison Of Three Different Regimens İn The Treatment Of Acute Brucellosis: A Multicenter Multinational Study. *J. Antimicrob. Chemother. 23:433-439*. **1989**

40. **Agalar C., S. Usubutun, And R. Turkyilmaz.**. Ciprofloxacin And Rifampicin Versus Doxycycline And Rifampicin in The Treatment Of Brucellosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18**:**535–538. **1999**

41. **Akova, M., O. Uzun, H. E. Akalin, M. Hayran, S. Unal, And D. Gur.**. Quinolones İn Treatment Of Human Brucellosis: Comparative Trial Of Ofloxacin- Rifampin Versus Doxycycline-Rifampin. *Antimicrob. Agents Chemother. 37:1831–1834.* **1993**

42. **Ariza J, Gudiol F, Valverde J, Pallares R, Fernandez-Viladrich P,** Brucellar Spondylitis: A Detailed Analysis Based On Current Findings. *Rev Infect Dis 7: 656-664*. **1985**

43. **Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P** Comparative Trial Of Co-Trimoxazole Versus Tetracyclinestreptomycin İn Treating Human Brucellosis. *J Infect Dis 152: 1358-1359*. **1985**

44. **Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G,** Et Al. Treatment Of Human Brucellosis With Doxycycline Plus Rifampin Or Doxycycline Plus Streptomycin. A Randomized, Double-Blind Study. *Ann Intern Med 117: 25-30*. **1992**

45. **Bayindir, Y., E. Sonmez, A. Aladag, And N. Buyukberber.**. Comparison Of Five Antimicrobial Regimens For The Treatment Of Brucellar Spondylitis: A Prospective, Randomized Study. *J. Chemother. 15:466–471*. **2003**

46. **Colmenero Castillo JD, Hernandez Marquez S, Reguera Iglesias JM, Cabrera Franquelo F, Rius Diaz F**, Et Al. Comparative Trial Of Doxycycline Plus Streptomycin Versus Doxycycline Plus Rifampin For The Therapy Of Human Brucellosis. *Chemotherapy 35: 146-152*. **1989**

47. **Colmenero JD, Fernandez-Gallardo LC, Agundez JA, Sedeno J, Benitez J, Et Al.** Possible İmplications Of Doxycycline-Rifampin İnteraction For Treatment Of Brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother 38: 2798-2802.* **1994**

48. **Feiz JM, Sabbaghian H, Sohrabi F** A Comparative Study Of Therapeutic Agents Used For Treatment Of Acute Brucellosis. *Br J Clin Pract 27: 410-413*. **1973**

49. **Kalo, T., S. Novi, A. Nushi, And S. Dedja.**. Ciprofloxacin Plus Doxycycline Versus Rifampicin Plus Doxycycline İn The Treatment Of Acute Brucellosis. *Med. Mal. Infect. 26:587–589*. **1996**

50. **Karabay, O., I. Sencan, D. Kayas, And I. Sahin.** Ofloxacin Plus Rifampicin Versus Doxycycline Plus Rifampicin İn The Treatment Of Brucellosis: A Randomized Clinical Trial. *BMC Infect. Dis. 4:18*. **2004.**

51. **Lang, R., R. Raz, T. Sacks, And M. Shapiro.**. Failure Of Prolonged Treatment With Ciprofloxacin İn Acute İnfections Due To *Brucella Melitensis. J. Antimicrob. Chemother. 26:841–846*. **1990**

52. **Lang, R., And E. Rubinstein.**. Quinolones For The Treatment Of Brucellosis. J. Antimicrob. *Chemother. 29:357–360*. **1992**

53. **Montejo JM, Alberola I, Glez-Zarate P, Alvarez A, Alonso J, Et Al.** Open Randomized Therapeutic Trial Of Six Antimicrobial Regimens İn The Treatment Of Human Brucellosis. *Clin Infect Dis 16: 671-676.* **1993**

54. **Mitra Ranjbar , Fariba Keramat , Mojgan Mamani , Alireza Rostami Kia , Fatemeh O-Sadad Khalilian , Seyed Hamid Hashemi , Marzieh Nojomi** Comparison Between Doxycycline – Rifampin -Amikacin And Doxycycline-Rifampin Regimens İn The Treatment Of Brucellosis *International Journal Of Infectious Diseases 11, 152—156.* **2007**

55. **Rodriguez-Torres A, Landinez R, Abad R** Evaluation Of The Treatment Of Human Brucellosis. *Dev Biol Stand 56: 587-592.* **1984**

56. **Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA** Comparison Of The Efficacy Of Two Months Of Treatment With Co-Trimoxazole Plus Doxycycline Vs. Co-Trimoxazole Plus Rifampin İn Brucellosis. *Swiss Med Wkly 134: 564-568.* **2004**

57. **Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA** Efficacy Of Gentamicin Plus Doxycycline Versus Streptomycin Plus Doxycycline İn The Treatment Of Brucellosis İn Humans. *Clin Infect Dis 42: 1075-1080.* **2006**

58. **Solera, J., F. Medrano, M. Rodriguez, P. Gei6, And J. Paulino.** Ensayo Terapeutico Comparativo Y Multicentrico De Rifampicinay Doxiciclina Frente A Estreptomicina Y Doxiciclina En La Brucelosis *Humana. Med. Clin. Barcelona 46:649-653.* **1991**

59. **Solera, J., M. Rodriguez-Zapata, P. Geijo, J. Largo, J. Paulino, L. Saez, E. Martinez-Alfaro, L. Sanchez, M. A. Sepulveda, M. D. Ruiz-Ribo, Et Al.** Doxycycline-Rifampin Versus Doxycycline-Streptomycin İn Treatment Of Human Brucellosis Due To *Brucella Melitensis.* Antimicrob. *Agents Chemother. 39:2061–2067.* **1995.**

60. **Solera J, Geijo P, Largo J, Rodriguez-Zapata M, Gijon J,** Et Al A Randomized, Doubleblind Study To Assess The Optimal Duration Of Doxycycline Treatment For Human Brucellosis. *Clin Infect Dis 39: 1776-1782.* **2004**

61. **Solera, J., E. Lozano, E. Martinez-Alfaro, A. Espinosa, M. L. Castillejos, And L. Abad.** Brucellar Spondylitis: Review Of 35 Cases And Literature Survey. *Clin. Infect. Dis. 29:1440–1449.* **1999.**

62. **Solera J, Martinez-Alfaro E,Saez L.** Meta-analysisof theefficacy of the combination of rifampicin and doxycycline in the treatment of human brucellosis. Med Clin (Barc) **1994**;102:731-8.

63. **Keren Skalsky, Dafna Yahav, Jihad Bishara, Silvio Pitlik, Leonard Leibovici And Mical Paul** Treatment Of Human Brucellosis: Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomised Controlled Trials *BMJ;336;701-704.* **2008**

64. **Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S.** Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfek Derg*; 12: 307-12.**1998.**

65. **Skalsky K, Yahav D, Bishara J.** Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. **2008**;336:701-704.

66. **Solera J, Beato JL, Martinez-Alfaro E, Segura JC, De Tomas E,** Et Al. Azithromycin And Gentamicin Therapy For The Treatment Of Humans With Brucellosis. *Clin Infect Dis 32: 506-509.* **2001**

67. **Falagas ME, Bliziotis IA Quinolones** For Treatment Of Human Brucellosis: Critical Review Of The Evidence From Microbiological And Clinical Studies. *Antimicrob Agents Chemother 50: 22-33.* **2006**

**68. Ariza J** Brucellosis İn The 21st Century. *Med Clin Barc 119: 339-344*. **2002**

**69. Akdeniz, H., H. Irmak, O. Anlar, And A. P. Demiroz.** Central Nervous System Brucellosis: Presentation, Diagnosis And Treatment. *J. Infect. 36:297– 301*. **1998**

**70. Akova, M., D. Gur, D. M. Livermore, T. Kocagoz, And H. E. Akalin.** In Vitro Activities Of Antibiotics Alone And İn Combination Against *Brucella Melitensis* At Neutral And Acidic Phs. *Antimicrob. Agents Chemother. 43: 1298–1300*. **1999.**

**71. Al Sibai, M. B., M. A. Halim, M. M. El Shaker, B. A. Khan, And S. M. Qadri.** . Efficacy Of Ciprofloxacin For Treatment Of *Brucella Melitensis* İnfections. Antimicrob. *Agents Chemother. 36:150–152*. **1992**

**72. Baykal, M., H. E. Akalin, M. Firat, And A. Serin.** In Vitro Activity And Clinical Efficacy Of Ofloxacin İn İnfections Due To *Brucella Melitensis. Rev.Infect. Dis. 11:S993–S994*. **1989**

**73. Baykam, N., H. Esener, O. Ergonul, S. Eren, A. K. Celikbas, And B. Dokuzoguz.** In Vitro Antimicrobial Susceptibility Of *Brucella* Species. *Int. J. Antimicrob. Agents 23:405–407*. **2004.**

**74. Bodur, H., N. Balaban, S. Aksaray, V. Yetener, E. Akinci, A. Colpan, And A. Erbay.** Biotypes And Antimicrobial Susceptibilities Of *Brucella* İsolates. *Scand. J. Infect. Dis. 35:337–338*. **2003.**

**75. Bodur, H., A. Erbay, E. Akinci, A. Colpan, M. A. Cevik, And N. Balaban.** Neurobrucellosis İn An Endemic Area Of Brucellosis. *Scand. J. Infect. Dis. 35:94–97*. **2003.**

**76. Cakalagaoglu, C., N. Keser, And C. Alhan.** Brucella-Mediated Prosthetic Valve Endocarditis With Brachial Artery Mycotic Aneurysm. *J. Heart Valve Dis. 8:586–590*. **1999.**

**77. Doganay, M., And B. Aygen.** Use Of Ciprofloxacin İn The Treatment Of Brucellosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11:74–75.* **1992.**

**78. Kadikoylu, G., G. Tuncer, Z. Bolaman, And M. Sina.** Brucellar Orchitis İn Innerwest Anatolia Region Of Turkey. A Report Of 12 Cases. *Urol. Int. 69:33–35*. **2002.**

**79. Kocagoz, S., M. Akova, B. Altun, D. Gur, And G. Hascelik.** In Vitro Activities Of New Quinolones Against *Brucella Melitensis* İsolated İn A Tertiarycare Hospital İn Turkey. *Clin. Microbiol. Infect. 8:240–242.* **2002.**

**80. Mert, A., F. Kocak, R. Ozaras, F. Tabak, M. Bilir, S. Kucukuglu, R. Ozturk, And Y. Aktuglu.** The Role Of Antibiotic Treatment Alone For The Management Of *Brucella* Endocarditis İn Adults: A Case Report And Literature Review. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 8:381–385.* **2002.**

**81. Pappas, G., S. Seitaridis, N. Akritidis, And E. Tsianos.** Treatment Of Brucella Spondylitis: Lessons From An İmpossible Meta-Analysis And İnitial Report Of Efficacy Of A Fluoroquinolone-Containing Regimen. *Int. J. Antimicrob. Agents 24:502–507.* **2004.**

**82. Saltoglu, N., Y. Tasova, A. S. Inal, T. Seki, And H. S. Aksu.** Efficacy Of Rifampicin Plus Doxycycline Versus Rifampicin Plus Quinolone İn The Treatment Of Brucellosis. *Saudi Med. J. 23:921–924.* **2002.**

**83. Tekkok, I. H., M. Berker, O. E. Ozcan, T. Ozgen, And E. Akalin.** Brucellosis Of The Spine. *Neurosurgery 33:838–844.* **1993.**

**84. Tur, B. S., N. Suldur, S. Ataman, E. A. Ozturk, A. Bingol, And M. B. Atay.** Brucellar Spondylitis: A Rare Cause Of Spinal Cord Compression. *Spinal Cord 42:321–324.* **2004.**

85. **Yilmaz, E., M. Parlak, H. Akalin, Y. Heper, C. Ozakin, R. Mistik, B. Oral, S. Helvaci, And O. Tore.** Brucellar Spondylitis. Review Of 25 Cases. *J. Clin. Rheumatol. 10:300–307*. **2004.**

86. **Esragül AKINCI, Hürrem BODUR, Çiğdem ERBAY, Mehmet DEVEER** Brucella Abortus Epıdıdymo-Orchıtıs Relapsıng In The Opposıte Testıs After Three Months, *Cilt 17, Sayı 1, Sayfalar: 095-098*. **2003**

87. **Özlem TANSEL, Filiz AKATA, Nadereh SHOKRY, Hatice GEZİCİ, Metin OTKUN** Brucella Abortus'a Bağlı Ventriküloperitoneal Şant İnfeksiyonu ve Subkutanöz Apse, Cilt *16, Sayı 2, Sayfalar: 239-240*. **2002**

88. **Ali Rıza ERBAY, Esragül AKINCI** Akut Pankreatit İle Birlikte Seyreden Brucella Abortus Endokarditi: Bir Olgu Sunumu, *Cilt 16, Sayı 2, Sayfalar: 241-243*. **2002**

89. **Hale TURAN, Hande ARSLAN, Hikmet UNCU, Özlem AZAP, Kıvanç ŞEREFHANOĞLU** Tigesiklinin Brucella Suşlarına In Vıtro Etkinliğinin Doksisiklin, Siprofloksasin Ve Rifampisinin Etkinliği İle Karşılaştırılması, Cilt 21, Sayı 3, Sayfalar: 147-151. **2007**

90. **Öznur KÖYLÜ, Zeki ARAS**, Uçkun Sait UÇAN Konya İlinde Risk Altında Bulunan İnsanlarda Brucella Canıs İnfeksiyonu Seroprevalansı, *Cilt 23, Sayı 2, Sayfalar: 073-077*. **2009**

91. **Hong Jae Lee, Jin Woo Hur, Jong Won Lee, Sang Rok Lee**, Brucellar Spondylitis *J Korean Neurosurg Soc 44 : 277-279*, **2008**

92. **Emel Yilmaz, Mufit Parlak, Halis Akalin, Yasemin Heper, Cuneyt Ozakin, Resit Mistik, Barbaros Oral, Safiye Helvaci And Okan Tore,** Brucellar Spondylitis Review Of 25 Cases, *Journal Of Clinical Rheumatology Volume 10, Number 6, December* **2004**

93. **Emine Alp, Rahmi Kemal Koc, Ahmet Candan Durak, Orhan Yildiz1, Bilgehan Aygen**, Bulent Sumerkan And Mehmet Doganay Doxycycline Plus Streptomycin Versus Ciprofloxacin Plus Rifampicin İn Spinal Brucellosis [ISRKÇN31053647] *BMC Infectious Diseases, 6:72.* **2006**

94. **M. Badawı Al-Sıbaı,T Magıd A. Halım, Mohammed M. El-Shaker, Bashır A. Khan, And S. M. Hussaın Qadrı** Efficacy Of Ciprofloxacin For Treatment Of Brucella Melitensis Infections Antımıcrobıal Agents And Chemotherapy, *Jan., P. 150-152.* **1992**

95. **Aygen, B., M. Doganay, B. Sumerkan, O. Yildiz, And U. Kayabas.**. Clinical Manifestations, Complications And Treatment Of Brucellosis: A Retrospective Evaluation Of 480 Patients. *Med. Mal. Infect. 32:485–493.* **2002**

96. **M. Yousuf Khan, Marycon Dızon, And Frank W. Kıel** Comparative In Vitro Activities Of Ofloxacin, Difloxacin, Ciprofloxacin, And Other Selected Antimicrobial Agents Against Brucella Melitensis Antımıcrobıal Agents And Chemotherapy, *P. 1409-1410 Aug.* **1989**

97. **Yavuz, T., M. Ozaydin, V. Ulusan, A. Ocal, E. Ibrisim, And A. Kutsal.** A Case Of Mitral Stenosis Complicated With Seronegative *Brucella* Endocarditis. *Jpn. Heart J. 45:353–358*. **2004.**

98. **Raul A. Bowden, Gracıela C. Racaro,2and Pablo C. Baldı**, Effect Of Early Antibiotic Treatment On The Antibody Response To Cytoplasmic Proteins Of *Brucella Melitensis* İn Mice Clınıcal And Dıagnostıc Laboratory Immunology, , *P. 440–443 May* **1999**

99. **M Ertem, Ae Ku¨Rekc¸İ, D Aysev, E Unal And A İkincioğulları** Case Report Brucellosis Transmitted By Bone Marrow Transplantation Bone Marrow Transplantation *26, 225–226.* **2000**

100. **Gani Orhan, Aysen Bayram, Yasemin Zer And Iclal Balci** Synergy Tests By E Test And Checkerboard Methods Of Antimicrobial Combinations Against Brucella Melitensis *Journal Of Clınıcal Mıcrobıology, P. 140–143, Jan.* **2005**

**101.Gaafar Mohammed Malık** Early Clınıcal Response To Dıfferent Therapeutıc Regımens For Human Brucellosıs *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 582, Pp. 190–191, **1998**

**102.Gür A, Geyik Mf, Dikici B, Et Al.** Complications Of Brucellosis İn Different Age Groups: A Study Of 283 Cases İn Southeastern Anatolia Of Turkey. *Yonsei Medical Journal*; 44: 33–44, **2003**

**103.Hasan Irmak, Turan Buzgan, Mustafa Kasım Karahocagil, Ömer Evirgen, Hayrettin Akdeniz, And Ali Pekcan Demirgöz** The Effect Of Levamisole Combined With The Classical Treatment İn Chornic Brucellosis *Tohoku J. Exp. Med, 201, 221-228*, **2003**

**104.Mehmet Faruk Geyik, Ali Gür, Kemal Nas, Remzi Çevik, Jale Saraç, Bunyamin Dikicic, Celal Ayaz** Musculoskeletal İnvolvement İn Brucellosis İn Different Age Groups: A Study Of 195 Cases *Swıss Med Wkly 2 0 0 2; 1 3 2: 9 8 – 1 0.* **2003**

**105.Gür A, Geyik MF, Dikici B.**Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Medical Journal*; 44: 33–44.**2003.**

**106.Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y.** Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg*; 8: 13-6.**1995.**

**107.Çapar Y, Demir P, Yüksel O.**Brusellozlu olguların incelenmesi [Özet]. *XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program Kitabı'*nda. İstanbul: Türk Mikrodbiyoloji Cemiyeti,: 294.**2002.**

**108.Kızılkılıç O, Turunç T, Yıldırım T, Demiroğlu YZ, Hurcan C, Uncu H.**Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. *J Infect*; 51: 77-80.**2005.**

# ÖZGEÇMİŞ

Çağla Sarıtürk

1985 yılında Adana da doğdu. Biri erkek biri kız olmak üzere 3 kardeşler. Orta öğretim ve lise eğitimini Adana da tamamladı. 2003 yılında Adana Ticaret Odası Anadolu Lisesinden mezun oldu. 2003-2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Böülümünde eğitim gördü. 2007 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik AB Dalında Yüksek Lisans Eğitimine Başladı.