



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Hikmet Özgün İŞCAN^{1a}
Abdurrahman AKSOY^{1b}

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikolojisi A.D.,
Samsun

ORCID^a: 0000-0002-5786-9247
ORCID^b: 0000-0001-9486-312X

*Sorumlu Yazar: Hikmet Özgün İŞCAN
E-Posta: hikmetozgun.iscan@omu.edu.tr

Geliş Tarihi: 22.02.2022
Kabul Tarihi: 27.04.2022

13 (1): 55-69, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1077324

Makale atfı

İşcan, H.Ö ve Aksoy, A (2022). Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji'de Meta-Analiz, Sistematik Derleme ve Hızlı Derleme, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (1), 55-69. DOI: 10.38137/vftd.1077324

VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ'DE META-ANALİZ, SİSTEMATİK DERLEME VE HIZLI DERLEME

ÖZET. Etkili veteriner klinik uygulamaları için kanıta dayalı karar aşaması en önemli unsurlardandır. Veteriner hekimliğinde kanıta dayalı uygulamalar, insan hekimliğindeki araştırmalardan köken almıştır. İnsan sağlığındaki kanıta dayalı tıp ise klinik deneyimler, klinik durumlara ilişkin tedavi kararı alma aşamasında kullanılan bilimsel kanıtlara dayanır. Bilimsel kanıtlar araştırmaların sonuçlarından elde edilerek ortaya konan veriler olup, dahil etme ve hariç tutma ile geliştirme kriterleri araştırmanın niteliğine göre farklılık gösterebilmektedir. Klinik denemeler ise farklı olarak, hedef popülasyonun bir örneklemini üzerinde gerçekleştirilir. Bu sebeple tek bir çalışmayı temel almak yerine birden fazla çalışmanın sentezini yaparak değerlendirmek ve sonuca ulaşmak daha uygun olacaktır. Kanıtların sentezi birden fazla kaynağın elde ettiği sonuçların birleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Kanıt sentezi için araştırma soruları ve verilerin sentezini içeren çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Uzun yıllardır beşerî hekimlikte başarıyla uygulanan araştırmalarda kanıta dayalı karar aşaması üzerine çalışmalar veteriner hekimliği açısından yeterli değildir. Özellikle Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji açısından ise konu ile ilgili çok az yayın mevcuttur. Bu derlemede sentez yöntemlerinden; meta-analiz, sistematik derleme, hızlı derleme yöntemleri ve tanımlamaları özetlenerek, araştırmacıların ileride konu ile ilgili yapacağı araştırmalar için temel oluşturması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hızlı derleme, Meta-analiz, Sistematik derleme, Veteriner meta-analiz.

META-ANALYSIS, SYSTEMATIC REVIEW AND RAPID REVIEW IN VETERINARY PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

ABSTRACT. One of the most critical aspects of good veterinary clinical practice is evidence-based decision-making. Evidence-based veterinary medicine is based on human medical research. Evidence-based medicine is based on scientific data used in clinical experience and treatment decision-making for clinical diseases in human health. Scientific evidence is data derived from study results, and the criteria for inclusion, exclusion and development may vary depending on the research's nature. On the other hand, clinical studies involve a subset of the target population. As a result, rather than basing the outcome on a single study, it would be more acceptable to examine multiple studies by synthesizing them and reaching a conclusion. The process of synthesizing evidence requires merging data from multiple sources. Research questions and data synthesis are just two examples of evidence synthesis methodologies. In studies that have been successfully applied in human medicine for many years, evidence-based decision-making studies are insufficient for veterinary medicine. There are few papers on the issue, especially in Veterinary Pharmacology and Toxicology area. The methodologies of synthesis, meta-analysis, systematic review, rapid review methods, and definitions are summarized in this review, aiming to adopt an approach for future research on the subject by researchers.

Keywords: Meta-analysis, Rapid review, Systematic review, Veterinary meta-analysis.

GİRİŞ

Bilimsel kanıtlar araştırma sonuçlarından elde edilerek ortaya konan verilerdir. Araştırmalara bakıldığında dahil etme ve hariç tutma ile geliştirme kriterleri farklılık göstermekte ve bunun yanında klinik denemeler hedef popülasyonun bir örneklemini üzerinde gerçekleştirilmektedir (Sackett ve ark., 1996; Lau ve ark., 1998; Masic ve ark., 2008; Trikalinos ve ark., 2008). Bu sebeple tek bir çalışmayı temel almak yerine birden fazla çalışmanın sentezini yaparak sonuca ulaşmak daha uygun ve doğru olacaktır. Kanıtların sentezi birden fazla kaynağın elde ettiği sonuçların birleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Kanıt sentezi için araştırma sorularının ve verilerin sentezini içeren çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu derlemede bahsi geçen sentez yöntemlerinden günümüzde en çok kullanılan üçü incelenmiştir; meta-analiz, sistematik derleme, hızlı derleme (Sargeant ve O'Connor, 2020).

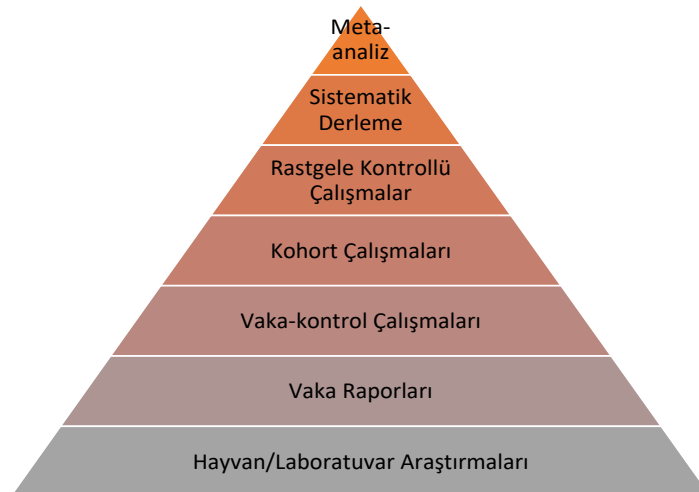
META-ANALİZ

“Meta-analiz” terimi ilk olarak Gene Glass tarafından 1976 yılında ortaya atılmıştır (Şen, 2019). Meta-analitik yöntemler yazarların istatistiksel anlamlılık ve alaka düzeyi hakkında bilgi elde etmek için çalışmalar geneline sonuçların nicel olarak değerlendirmesi ve sentezlenmesine izin verir (Mikolajewicz ve Komarova, 2019). Bilimsel çalışmalarda teori ve pratik arasındaki boşluk, sıklıkla eleştirilen bir durumdur. Bu ikisi arasındaki bağlantıyı kurmak için gerekli olan kanıtlar, bir alanda daha önce yapılmış çalışmaların sentezinin meta-analizi yoluyla sunulur (Şen, 2019). Meta-analiz, çeşitli çalışmalardan elde edilen verilerin nicel sentezidir. Popülasyon temelli çalışmalardan, genetikteki genom çapında yapılan

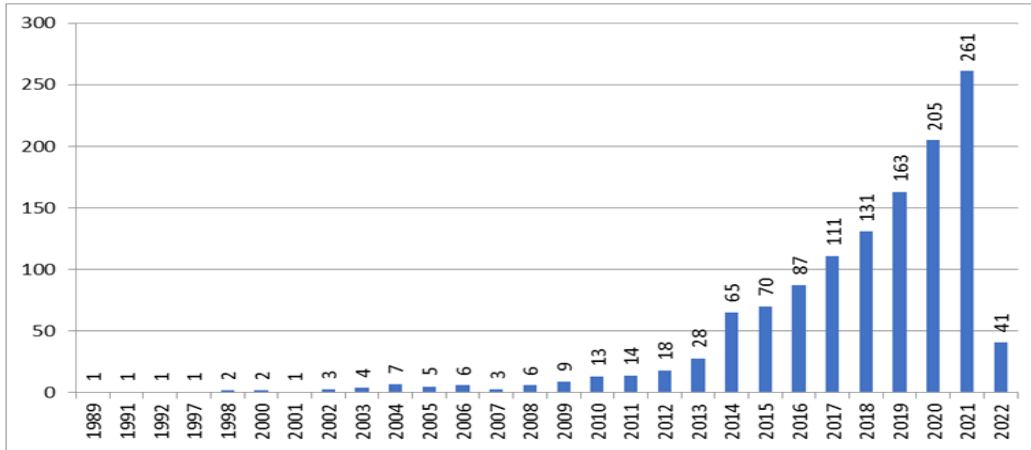
taramalara kadar çeşitli noktalarda kullanılabilen bir istatistiksel analiz yöntemidir (Trikalinos ve ark., 2008). Diğer bir deyişle meta-analiz: belirli bir konu üzerine yapılmış olan birden fazla çalışmanın sonucunu tek bir analizde toplamak için kullanılan özel bir istatistiksel strateji olarak tanımlanabilir (Green, 2005). Birden fazla çalışmadan elde edilen kanıtların birleştirilmesiyle, istatistiksel güç artırılmış olur ve bu sayede araştırmacılar araştırdıkları konuyla ilgili en düşük varyanslı, güvenilir ve geçerli olan parametreleri tahmin edebilmektedir. Meta-analiz, çalışmalar arası heterojenliğin; yani çeşitli çalışmalardaki metodolojik, epidemiyolojik, klinik, biyolojik ve analitik farklılığın ortaya konması ve değerlendirilmesi için olanak sağlar (Trikalinos ve ark., 2008). Yıllardır süregelen çalışma tasarımlarının sistematik derleme üzerinden değerlendirilme sebebi bu iki farklı yöntemin vereceği sonuç ve yapılacak olan çalışma arasındaki bağlantı varlığına dayandırılabilir. Meta-analiz sonucunda:

- Çalışmaların etki büyüklüğü nedir?
- Çalışmaların toplamı sıfır hipotezini reddediyor mu?
- Çalışmalar arası varyans ne kadar ve bu varyansı neler etkiliyor?
- Bazı çalışmaların yayınlanması veya yayınlanmamasından kaynaklanan bir yanlılık söz konusu mu?
- Bulunan sonucu değiştirecek yeterli sayıda basılmamış çalışma bulunmakta mıdır?

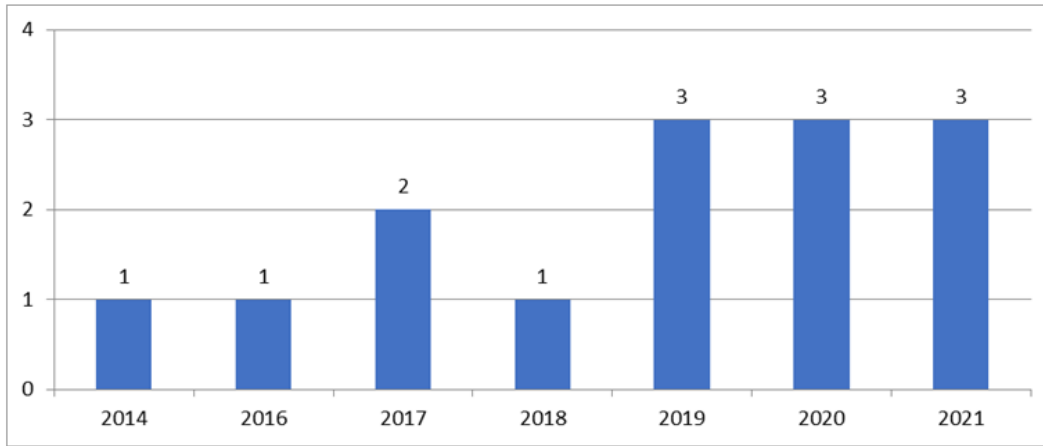
Sorularına cevap alınabilir. Meta-analiz, bu sorulara cevap vererek tek bir çalışmaya göre daha doğru bir sonuç ortaya koymasının yanında tek bir çalışmada görülemeyecek olan çalışmalar arası farklılığın



Şekil 1. Kanıtların Hiyerarşisi (Haidich, 2010).



Şekil 2. Veteriner Hekimliği Alanında Meta-Analiz Üzerine Yapılan Çalışmaların Yıllara Göre dağılımı (“meta-analysis in veterinary medicine” anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçları) (Pubmed, 2022a).



Şekil 3. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Alanında Meta-Analiz Üzerine Yapılan Çalışmaların Yıllara Dağılımı (“meta analysis in veterinary pharmacology and toxicology” anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçlarına göre hazırlanmıştır) (Pubmed, 2022b).

yorumlanmasına da katkı sağlamış olur (Şen, 2019).

Kanıtı dayalı tıp; tıbbi bilgilerin elde edilmesi ve kullanılmasına yönelik sistematik, nicel, tercihen deneysel bir yaklaşım olarak tanımlanabilir. Bu nedenle, birkaç bağımsız çalışmanın sonuçlarını birleştiren istatistiksel bir prosedür olan meta-analiz, kanıtı dayalı tıpta merkezi bir rol oynamaktadır (Haidich, 2010) (Şekil 1).

Pubmed veri tabanı üzerinden “meta-analysis in veterinary medicine” ve “meta -analysis veterinary pharmacology and toxicology” kelimeleri kullanılarak elde edilmiş verilerle oluşturulan şekiller (Şekil 2, Şekil 3) incelendiğinde veteriner hekimliği, özellikle de veteriner farmakoloji ve toksikoloji alanında meta-analizi içeren çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir.

TEMEL META-ANALİZ KAVRAM VE PARAMETRELERİ

İlk olarak farklı çalışmalardan elde edilen bulguları birleştirme işlemi bu çalışmaların korelasyon katsayılarının özetlenmesi (Pearson, 1904), P değerlerinin birleştirilmesi (Tippet, 1931) ve bağımsız çalışmalardan ortaya konulan aritmetik ortalamaların ortalamasını almaya (Cochran, 1954) dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Glass ise bu değerler yerine etki büyüklüğü (effect size) değerini kullanmayı önermiştir (Glass, 1977).

Etki Büyüklüğü (Effect Size)

Etki büyüklüğü, bir testte deney grubu ortalamasından kontrol grubu ortalamasını çıkarıp standart sapmaya bölerek elde edilen katsayıdır. Bu katsayı, deney grubuna

uygulanan yöntemin ne kadar etkili olduğu hakkında bir fikir verir. Sürekli veriler (ortalamalar gibi) için genellikle standartlaştırılmış ortalamalar farkına dayanan etki büyüklüğü kullanılır (Normand, 1999). Etki büyüklüğü birimsiz bir ölçü olup, uygulanan deneyin etkisinin yönünü ve büyüklüğünü gösterir (Durlak ve Lipsey, 1991).

Etki büyüklüğünün belirlenmesinde üç ana husus önem arz eder. Birincisi, farklı çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerinin, aynı ölçüm değeri (en azından yaklaşık olarak) açısından birbirleriyle karşılaştırılabilir olması gerektiğidir. Yani etki büyüklüğü, çalışmadan çalışmaya değişebilen etkenlere bağlı olmamalıdır (örnek boyutu veya ortak değişkenlerin kullanılıp kullanılmadığı gibi). İkinci olarak, etki büyüklüğü tahminlerinin, yayımlanmış araştırma raporlarında rapor edilmiş bilgilerden hesaplanabilir olması gerektiğidir. Yani, ham verilerin yeniden analizini gerektirmemelidir (bunların mevcut olduğu bilinmedikçe). Üçüncüsü, etki büyüklüğünün hesaplanabilmesi için araştırmacının örneklem verileri hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerektiğidir. Örneğin, varyansların ve güven aralıklarının hesaplanabilmesi için örnekleme dağılımı bilinmelidir (Borenstein ve ark., 2021).

Heterojenlik ve Heterojenlik Ölçüleri

Meta analize dahil edilen bireysel çalışmalar arasındaki değişkenlik heterojenlik olarak tanımlanmaktadır. İstatistiksel, klinik ve metodolojik olarak üç kategoride ele alınmaktadır. İstatistiksel heterojenlik, bireysel çalışmalardaki etki büyüklüklerindeki değişkenlikle alakalıdır. Klinik heterojenlik (klinik farklılık), deneklere, yapılan müdahaleye ve çalışmada yer alan sonuç değişkeninin çeşitliliğine bağlı olarak bireysel çalışmalardaki klinik farklılık olarak ifade edilmektedir. Son olarak da metodolojik heterojenlik, çalışmanın kalitesine, süresine ve çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemlerin farklılığına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Xu ve ark., 2008; Higgins ve Green, 2011).

META-ANALİZ MODELLERİ

Sabit Etki Modeli (*Fixed Effect Model*)

Bu modele göre meta-analiz uygulanan tüm çalışmalarda ortak bir etki büyüklüğü söz konusudur. Çalışmalar arasındaki etki büyüklükleri farkı rastlantıdan ibarettir. Sabit etki modelinde analize alınan tüm çalışmaların etki büyüklüklerinin eşit olduğu kabul edilir. Yaygın olan üç

sabit etki modeli: Ters varyans, Mantel-Haenszel ve Peto yöntemleridir (Israel ve Richter, 2011).

Ters Varyans: Bir miktarın başka bir miktardaki değişikliklerle doğru orantılı olarak değiştiği doğrudan varyasyonun aksine, ters varyasyon durumunda, ilk miktar başka bir miktara göre ters olarak değişir (Deeks ve ark., 2001).

Mantel-Haenszel: Veriler hem olay oranlarının düşük olması hem de deneme gruplarının küçük olması açısından seyrek olduğunda, ters varyans yöntemlerinde kullanılan tedavi sonuçlarının standart hatalarına ilişkin tahminler zayıf olabilir. *Mantel-Haenszel* yöntemleri alternatif bir ağırlıklandırma şeması kullanır ve veriler seyrek olduğunda daha doğru sonuç verdiği Deeks ve ark. (2001) tarafından ilgili çalışmada bahsedilmiştir ve bu nedenle ters varyans yerine tercih edilebilmektedir. Yalnızca ikili sonuçlar için kullanılabilirler (Deeks ve ark., 2001).

Peto: *Peto*, *Mantel-Haenszel* yöntemine alternatif bir olasılık oranı (odds rate) yöntemidir. *Peto*'nun yöntemi (Yusuf, 1985) sadece havuzlanmış olasılık oranlarını birleştirmek için kullanılabilir. Ters bir varyans yaklaşımı barındırır, ancak günlük olasılık oranını tahmin etmek için yaklaşık bir yöntem kullanır. *Peto* yöntemini ortaya koymanın alternatif bir yolu, O ve E istatistiklerinin toplamıdır. Burada O, gözlemlenen olay sayısıdır ve E, her çalışmanın deneysel müdahale grubundaki beklenen olay sayısıdır. Müdahalenin etkileri küçük olduğunda (olasılık oranları bire yakın olduğunda), olayların özellikle yaygın olmadığı ve çalışmaların deney ve kontrol gruplarında benzer sayılara sahip olduğu durumlarda, logaritmik olasılık oranlarının hesaplanmasında iyi sonuçlar verdiğinden bahsedilmektedir. *Peto*'nun yönteminin dayandığı yaklaşımın, tedavinin etkileri çok büyük olduğunda başarısız olduğu görülmüştür (Higgins, 2011).

Rastgele Etki Modeli (*Random Effect Model*)

Bu modele göre, çalışmalardaki etki büyüklükleri farklı dağılım göstermekte ve dolayısıyla tek bir değere dayanmamaktadır. Bu dağılımdan dolayı etki büyüklüğü pozitif veya negatif olabilir. Rastgele etkiler modeli gerçek etki büyüklüğünün dağılımını gösterdiğinden, gerçek etki büyüklüğü çalışmalar arası varyanstan kaynaklanan bir hata payı eklenerek hesaplanır. Rastgele etkiler modelinin

kullanıldığı yaygın bir etki büyüklüğü hesaplama yöntemi *DerSimonian ve Laird* yöntemidir (Israel ve Richter, 2011).

DerSimonian-Laird (1986) yöntemi rasgele etkili modele dayanmaktadır. Özet odds (olasılık) oranı (olasılık) oranı;

$$OR_{dl} = \frac{\sum_{i=1}^k (W_i^* x \ln OR_i)}{\sum_{i=1}^k W_i^*}$$

ile hesaplanır.

OR_{dl} ; odds oranının DerSimonian-Laird özet kestirimi,

W_i^* ; çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörü ve

OR_i ; ise, çalışmanın odds oranıdır (Yıldız ve Tez, 2009).

Yayın Yanlılığı

İstatistiksel çalışmalarda seçim yanlılığı sorunu, çalışmada temel alınan popülasyonu örneklemek için basit rastgele örnekleme yöntemi dışında bir yöntem kullanıldığında ortaya çıkar (Heckman, 1990). Bir meta-analiz çalışması, matematiksel olarak araştırmaya dâhil edilen çalışmaların doğru bir sentezini sunmasına rağmen eğer bu çalışma, üzerinde çalışılan araştırmaların yanlı bir sunumunu yapıyorsa, elde edilen ortalama etki büyüklüğü de bu yanlılığı yansıtabilir. Çok sayıda bulgu, geniş etki büyüklüğüne sahip çalışmaların küçük etki büyüklüğüne sahip olanlardan daha çok yayımlandığını göstermektedir. Literatürde, yayınlanmış çalışmaların meta-analize dâhil edilmesi daha çok tercih edildiğinden, bu çalışmalardaki muhtemel yanlılıklar da meta-analize yansır. Bu sorun genel olarak “yayın yanlılığı” diye adlandırılmaktadır (Rosenthal ve DiMatteo, 2001; Card, 2012). Meta-analiz çalışmalarındaki muhtemel yayın yanlılığının teşhis edilip düzeltilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Orman grafiği, huni grafiği, Rosenthal’ın güvenli N sayısı, Orwin’in güvenli N sayısı, Egger’in doğrusal regresyon yöntemi ile Duval ve Tweedie’nin çıkar-ekle yöntemi başlıca yanlılık belirleme yöntemleridir (Bakioğlu ve Gökaş, 2018).

META-ANALİZ UYGULAMA AŞAMALARI

Tüm meta-analitik incelemeler, aşağıdaki sırayla özetlenen benzer bir iş akışını öngörür (Lee, 2018; Mikolajewicz ve Komarova, 2019):

A. Araştırma sorusunu formüle etme:

- Birincil ve ikincil hedefleri belirleme
- Sorunun genişliğini belirleme

B. Literatür araştırması:

- Arama stratejisi oluşturmak: Hızlı veya sistematik arama
- İnceleme çalışmaları yapma ve uygunluğunu belirleme

C. İnceleme testi yapma ve uygunluğunu belirleme:

- İlgili çalışmalardan veri çıkarma
- İlgili çalışma düzeyinde özellikleri ve deneysel değişkenleri toplama

- Çalışmaların kalitesini değerlendirme
- Karmaşık ilişkiler için model parametrelerini tahmin etme (isteğe bağlı)

D. Veri değerlendirme ve hazırlama:

- Uygun sonuç ölçüsünü hesaplama
- Çalışmalar arası tutarsızlığın (heterojenlik) kapsamını değerlendirme
- İlgili veri dönüşümlerini gerçekleştirme
- Meta-analitik modeli seçme

E. Çalışma düzeyindeki verileri özet ölçüme sentezleme:

- Verileri toplama, özet ölçüm ve güven aralığını hesaplama

F. Keşif analizleri

- Potansiyel heterojenlik kaynaklarını keşfetme (ör. Biyolojik veya deneysel)
- Alt grup ve meta-regresyon analizleri

G. Bilgi Sentezi

- Bulguları yorumlama
- Gelecekteki çalışmalar için öneriler sağlama

META-ANALİZ ÇALIŞMALARINDA RAPORLAMA

Meta-analiz çalışmalarının nasıl rapor edileceği hakkında birçok protokol geliştirilmiştir. Meta-analizi yapan araştırmacı makalede nasıl raporlaması gerektiğine bu protokollere bakarak karar verebilir. Bu protokoller meta-analizlerin raporlanmasını standartlaştırmak için geliştirilmiştir. *Quality of Reports of Meta-analysis [QUOROM]*, *Observational Studies in Epidemiology [MOOSE]*, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [PRISMA]*, *APA Manual* (Şen, 2019).

META-ANALİZ KULLANIM ALANLARI

Meta-analiz, birçok nicel çalışmaya uygulanabilir: Kontrollü klinik çalışmalar, yarı deneyler, gözlemsel çalışmalar (kohort, vaka-kontrol çalışmaları). Çoğu meta-analitik çalışma nedensel ilişkileri açıklamayı amaçlayan çalışmalarla ilgilenmesine rağmen, nedensel olmayan ilişki çalışmaları, tanımlayıcı araştırmalar, tarama çalışmaları, teşhis yöntemlerinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları, maliyet-etkinlik çalışmaları ve diğerkonulara da meta-analiz uygulanabilir (Akgöz ve Ercan, 2004).

Örnek meta-analiz uygulaması

Meta-analizin kullanımlarına örnek verilecek olursa; bir araştırmada kadınlarda doğurganlığı artırmak, adet görme veya kürtaşı teşvik etmek, gebelik ve doğumu kolaylaştırmak, adet kanamasını ve doğum sonrası kanamayı azaltmak, adet sırasındaki veya doğum ve doğum sonrası ağrıyı hafifletmek amacıyla kadın sağılığında tedavi amacıyla kullanılan ve özel olarak belirtilen tüm bitki kullanımları için bir inceleme yapılmıştır. Bu çalışmanın ön araştırmalarına göre 2000'e yakın farklı bitki türünün 5000'den fazla kombinasyonda kullanıldığı bildirilmiş ve çalışmada Güneydoğu Asya'da geleneksel kadın sağılığı hizmetlerinde kullanımları için 200 farklı makalede toplam 1875 farklı bitki türü incelemesinin meta-analitik değerlendirmesi yoluyla yeni ilaçların keşfine ışık tutmak amaçlanmıştır. Çalışmadaki meta-analiz aşamaları incelenecek olursa: İlk olarak yazar tarafından yukarıda belirtilen kadın sağılığı sorunlarında kullanılan bitkiler belirlenmiştir. Daha sonra Güneydoğu Asya ve çevresinden, genel olarak tıbbi bitkiler hakkında mevcut olan tüm orijinal araştırma yayınlarından ve ayrıca kadın sağığında özel kullanımları için belirtilenlerden 1886-2012 yılları arasında bulunanlar literatür taramasına tabi tutulmuştur. Belirtilen amaçlarla kullanılan 1875 bitki türünün, 211 familya ve 980 cinse ait olduğu görülmüş ve tür kullanım raporlarının toplam sayısı 5423 olarak bulunmuştur. Çalışmada tür kullanım raporları (bir belgede belirli bir kullanım için belirtilen her bir türün, örneğin S türünün R yayınında U rahatsızlığını tedavi etmek için kullanıldığından bahsedildiği için) tanımlanmıştır. Daha sonra bu belirlenen türlerden yaygın olarak 20 tanesinin kullanıldığı görülmüş ve kullanıldığı coğrafik bölgelere göre bir harita çıkarılmıştır. Elde edilen veriler yoluyla farklı bölgelerdeki farklı örneklerde aynı veya benzer rahatsızlıklar için aynı tür bitkilerin kullanımını gösteren sonuçlar ortaya konmuştur (De Boer ve Cotington, 2014).

META-ANALİZDE KULLANILAN BAZI BİLGİSAYAR PROGRAMLARI

Meta-DiSc, İspanya'da bir grup istatistikçi tarafından teşhis ve tarama testlerinin meta-analizini gerçekleştirmek için geliştirilmiş ücretsiz bir yazılımdır. Daha önce grubun web sitesinden açık kaynak olarak indirilebilen yazılım (Meta-DiSc 1.4) günümüzde siteden kaldırılmış olmasına rağmen internette arama yapıldığında halen bulunabilmektedir (Meta-DiSc Version 1.4, 2022) Yeni sürümü ise (Meta-DiSc 2.0) geliştirilme aşamasındadır. Meta-DiSc, açılır menüler, iletişim kutuları kullanım kolaylığı sağlayan bir kılavuz ve uygulanan istatistiksel yöntemleri açıklayan çevrimiçi yardım dosyaları içeren kullanıcı dostu bir ara yüze sahiptir. Meta-DiSc, duyarlılıkların, özgüllüklerin, olasılık oranlarının (LR'ler), tanısals olasılık oranlarının (DOR) ve ayrıca ROC düzlem dağılım grafiklerinin elde edilmesini sağlar. Sabit efekt modeli (*Mantel-Haenszel* yöntemi) ve rastgele efekt modeli (*DerSimonian Laird* yöntemi) kullanılarak; duyarlılık, özgüllük, LR'ler ve DOR için istatistiksel bir havuz oluşturulur. Meta-DiSc, sROC eğrisini Littenberg ve Moses modeline uygun hale getirebilmesinin yanında AUC (eğri altındaki alan) ve Q indeksini tahmin edebilmektedir. Bu temel analizlerin yanı sıra, Meta-DiSc ayrıca heterojenliğin (Ki-kare, Cochran-Q ve I-kare) ve meta-regresyonun araştırılmasına da izin verir. Tüm bu özelliklerinin yanında Meta-DiSc bazı istatistiksel eksikliklere de sahiptir (Zamora ve ark., 2006).

RevMan 5, sistematik incelemelerin hazırlanması yanı sıra meta-analiz oluşturmak için de kullanılabilen bir Cochrane yazılımı olup, Cochrane web sitesinden ücretsiz olarak indirilebilmektedir (RevMan Version 5, 2022). RevMan; karşılaştırma tabloları ile çalışma verilerinin girişı ve yönetimi, girilen verilerin meta analizi ve sonuçların grafiksel sunumu dahil olmak üzere sistematik incelemelerdeki tüm prosedürleri kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. *Cochrane* tarafından RevMan için çok detaylı bir kullanım kılavuzu sağlanmasına rağmen çoğu araştırmacı RevMan'ın pek kullanıcı dostu olmadığını düşünmektedir. Bunun sebeplerinden biri RevMan'ın teşhis doğruluğu çalışmaları için yalnızca sınırlı analizler sağlamasıdır. Duyarlılık ve özgüllük, yalnızca araştırma ve sunum amacıyla "*forest plot*" (Forest Plot: Bir meta-analizin sonuçlarını görüntülemek için kullanılan tipik grafiğe denir. Her çalışmanın etki büyüklüğü, güven aralığı, özet sonuç bu grafik yoluyla rapor edilir) yoluyla ayrı ayrı belirtilirken, özet noktaları veya heterojenlik önlemleri

bu uygulama yoluyla sağlanamamaktadır. Uygulamada heterojenlik, araştırmaların tabakalı analizi ve alt grup başına ayrı ölçülen ROC eğrileri ile değerlendirilir, ancak alt gruplar arasında doğruluğun önemli ölçüde farklı olup olmadığını belirlemek için hiçbir resmi değer (örneğin, P değeri) hesaplanamamaktadır.

•Çalışmalar büyüklüklerine, yıllara vb. göre gruplanabilir.

•Okuyucuya çalışmaların heterojenitesi hakkında bilgi verir: Güven aralıkları örtüşmüyorsa büyük değişkenlik söz konusudur, bu sebeple meta-analiz uygun olmayabilir (NCCTC, 2014).

Stata, biyotıp, epidemiyoloji, ekonomi, sosyoloji ve siyaset bilimi alanlarında yaygın olarak kullanılan istatistiksel bir paket programdır. Ancak Stata lisanslı bir ticari programdır. Stata, “Hızlı, Doğru, Kullanımı Kolay” entegre bir yazılım paketi olarak kabul edilmektedir. Hem bir komut satırı arayüzüne hem de tüm yerleşik komutlar için menülere ve iletişim kutularına sahiptir. Bu sayede Stata, doğrudan Stata’ya yüklenebilen (“ssc install name_ command”) veya internetten indirilebilen (ado dosyaları) komutların yanında kullanıcı tarafından yazılan komutlara da izin verir. Stata’da, ikili tanı testinin meta-analizi için bazı çağdaş istatistiksel yöntemleri uygulayan, kullanıcı tarafından yazılmış iki komut vardır; midas ve metandi (StataCorp, 2017; Stata Version 17, 2022).

SAS, önceki adı olan “İstatistiksel Analiz Sistemi” nin kısaltmasıdır. SAS programının akademik ve ticari olmayan kullanımlar için ücretsiz bir sürümü de mevcuttur. SAS, kullanıcılar için geniş veri analiz araçları yelpazesi sağlar, ancak kullanımı ve öğrenmesi tecrübe istediğinden, uzman kullanıcıların tercihi olarak kabul edilir (Green, 2005).

R, istatistiksel analiz için ücretsiz bir yazılım ortamıdır ve istatistikçiler arasındaki en popüler araçlardan biridir. R, tüm dünyada CRAN’dan (Kapsamlı R Arşiv Ağı) ücretsiz olarak indirilebilmektedir. CRAN’da da bulunabilen veya doğrudan R’den yüklenen veri meta-analizini kolaylaştırabilen birkaç R paketi vardır ancak, R pek kullanıcı dostu değildir. Komut satırı girişi, yeni başlayanlar için oldukça zor olabilmektedir. R için bazı grafik kullanıcı arayüzleri (örneğin; RStudio) yardımcı olabilir, ancak yine de bu tıklama yoluyla kullanılabilen yani menüye sahip yazılımlar kadar kullanışlı olmamasına sebep olmaktadır. Çoğu R paketi, paketteki tüm işlevler için örneklerle birlikte ayrıntılı açıklamalar sağlar. R’nin en önemli avantajlarından biri, yeni yöntemlerin

kullanıcı tarafından yazılan R paketlerinde çok hızlı bir şekilde uygulanabilmesidir. R’in dezavantajı ise, mevcut yöntemlerin ve paketlerin çevrimiçi olmadan önce geniş çapta tartışılmamış veya doğrulanmamış olabileceği gerçeğidir. Birkaç analiz paketi örneği verilecek olursa DATA, meta-analiz çalışmaları için; Mada veya Baysesian yaklaşımını kullanan paketler (HSROC, bamdit, meta4diag), özel durumlar için DiagMeta gibi paketler de dahil olmak üzere R için birçok paket geliştirilmiştir (Wang ve Leeflang, 2019) (Çizelge 1).

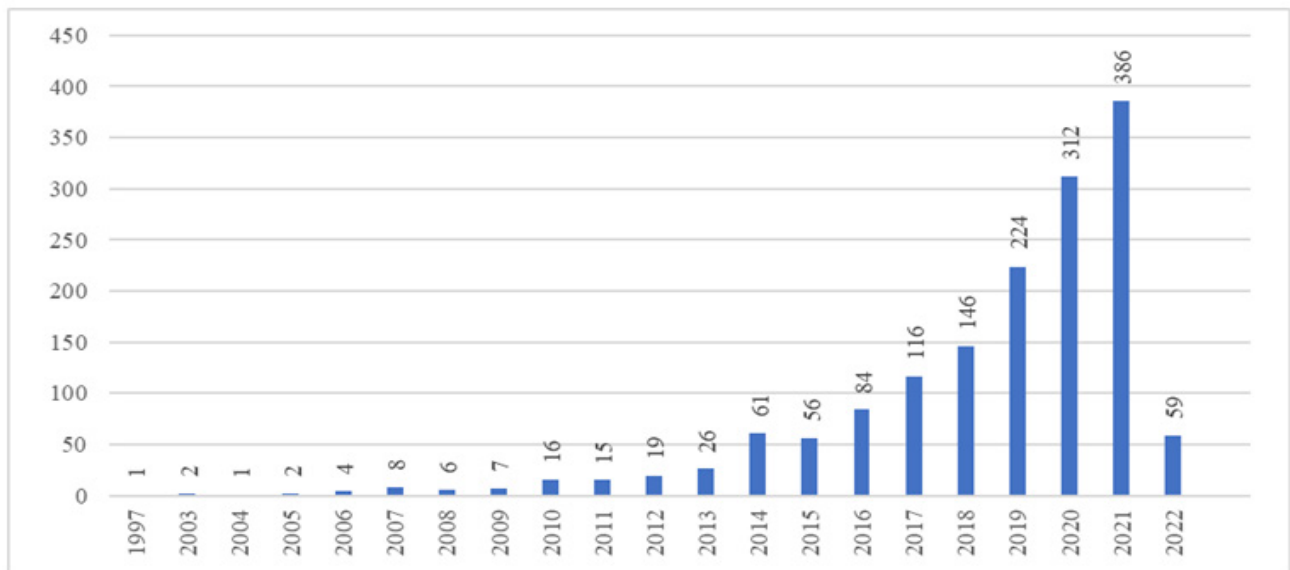
SİSTEMATİK DERLEME

Sistemik derleme klinik bir soruya yanıt ya da probleme çözüm bulmak amacıyla, o alanda yayınlanmış tüm araştırmaların kapsamlı bir biçimde taranıp çeşitli dahil etme ve hariç tutma kriterleri kullanarak ve araştırmaların kalitesini değerlendirerek hangi araştırmaların derlemeye dahil edileceğinin belirlenmesi ve bu dahil edilen araştırmalardaki bulguların sentez edilmesidir (Shuster, 2011; Hyland, 2012). Sistemik bir inceleme, araştırma konularının sonuçlarını değerlendirmek ve özetlemek için kullanılabilen bilimsel bir araçtır. Sistemik incelemeler aynı zamanda genel bakış (overview) olarak da adlandırılır. Gözden geçirme (review) iki veya daha fazla yayının belirli bir konudaki sonuçlarını sentezlemeye yönelik tüm girişimler için genel bir terim iken, genel bakış (overview) ise belirli bir konuyla ilgili tüm literatür kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye tabi tutulduğunda kullanılan bir terimdir (genel bakış “sistemik literatür taraması” olarak da adlandırılır) (Sackett ve ark., 1996). Sistemik derlemeler, ayrı ayrı yürütülen ve bazen birbiriyle çelişen bulgular içeren, bir dizi çalışmayı bir araya getirmede ve sonuçlarını sentezlemede özel bir değer taşır. Bu amaçla, sistemik incelemeler, çalışmaların yeterince benzer olup olmadığına bağlı olarak kantitatif bir sonuç almak amacıyla meta-analiz adı verilen istatistiksel bir sentezi içerebilir (Meta-analiz yoluyla sonuçları birleştirmek anlamlı olabilir) (Green, 2005). Sistemik derlemeler, yazarların tanımlanmış bir konuyla ilgili tüm ilgili çalışmaları değerlendirerek tek bir sonuçta sunmasını a imkân veren kapsamlı arama stratejilerini içerir (DeLuca ve ark., 2008).

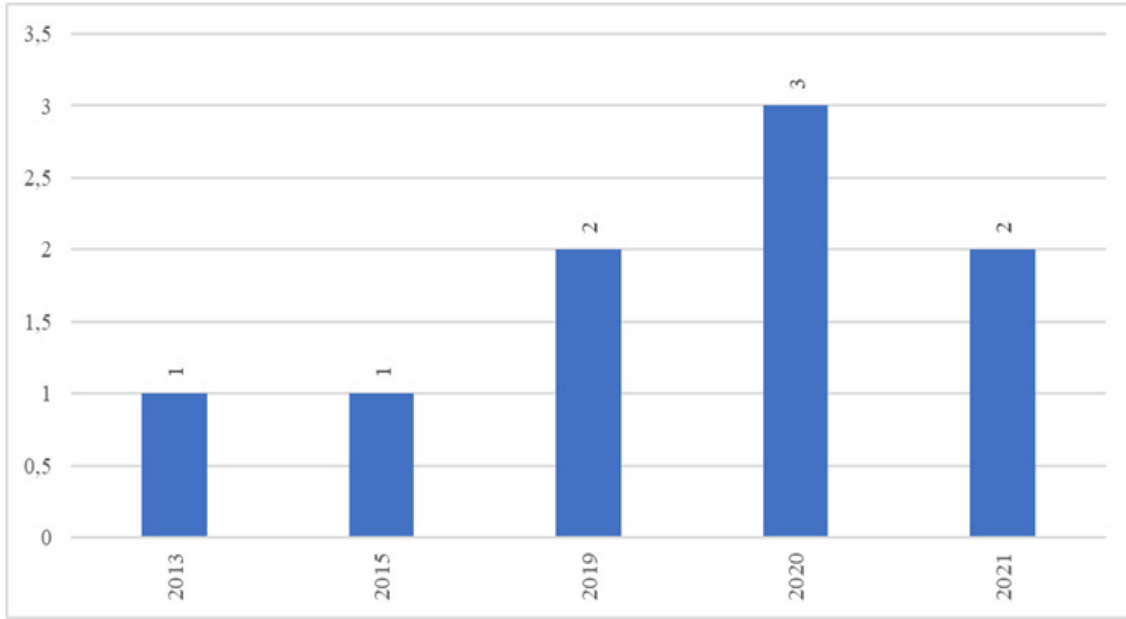
Sistemik derlemeleri temelde meta-analizden ayıran durum, meta-analizin araştırmaların araştırması olarak tanımlanmasıdır.

Değerler	Meta-DiSc (Version 1.4)	RevMan (5)	Stata (Version 17)	SAS (Viya)	R (Version 4.2.0)	MIX (Version 2.0)	CMA (Version 3)	Meta-Analyst
Erişilebilirlik	1	3	2	2	3			
Kullanım kolaylığı	3	2	3	2	2			
Meta-analiz için gerekli özellikler ve metodoloji	1	2	3	3	3			
Ücret		Ücretsiz	\$785		Ücretsiz	Ücretsiz	\$1,295	Ücretsiz
Uyumluluk		Windows, Mac, Linux	Windows, Mac, Linux		Windows, Mac, Linux	Windows	Windows	Windows
Sonuç formatı		RevMan	RTF		RTF	MS Excel	RTF, PowerPoint	PDF, RTF, image files
Meta-regression		Mevcut Değil	Mevcut		Mevcut	Mevcut Değil	Mevcut	Mevcut
Tekli grup		Mevcut	Mevcut		Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut
Karışık etkiler		Mevcut	Mevcut		Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut
Çoklu modeller		Mevcut Değil	Mevcut		Mevcut	Mevcut Değil	Mevcut Değil	Mevcut
Kümülatif meta-analiz		Mevcut Değil	Mevcut		Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut

Çizelge 1. Meta-analiz Yazılımlarının Karşılaştırılması (1: iyi, 2: orta, 3: kötü) (Wallace ve ark., 2009; Wang ve Leeflang, 2019). İlgili program linkleri (CMA Version 3, 2022; StataCorp, L. 2017; Meta-Disc Version 1.4, 2022; MIX Version 2.0, 2022; PRISMA, 2022; R Version 4.2.0, (2022); RevMan Version 5, 2022; SAS Viya, 2022; Stata Version 17, 2022).



Şekil 4. Veteriner Hekimliği Alanında Yıllara Göre Yapılan Sistemik Derleme Sayısı ("systematic review in veterinary medicine" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçlarına göre) (Pubmed, 2022c).



Şekil 5. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Alanında Yıllara Göre Sistemik Derleme Çalışma Sayıları Sütun Grafiği ("systematic review in veterinary pharmacology and toxicology" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçlarına göre) (Pubmed, 2022d).

SİSTEMATİK DERLEME UYGULAMA AŞAMALARI

Herhangi bir sistematik incelemenin içermesi gereken aşamalar ve bilgilerle ilgili birkaç özellik belirlenebilir. Genel olarak, sistematik bir inceleme aşağıdaki adımları içerir (Grant, 2009; Hansen ve Trifkovic, 2013; Lockwood ve Oh, 2017):

- A. İnceleme sorularını formüle etme
 - B. Ayrıntılı dahil etme ve hariç tutma kriterlerini belirleme (Kriterler genellikle soru yapısına dayanır)
 - C. İlgili tüm çalışmaları belirlemek için kapsamlı bir araştırma yapma (Yayınlanmış ve yayınlanmamış literatür taraması)
 - D. Dahil edilen çalışmaları kritiği
- Dahil edilen araştırma çalışmalarından elde edilen verilerin analizi
- E. Bulguların sunumu
 - F. Tartışma
 - G. Mevcut en iyi kanıtı raporlama

Diğer araştırma sentez biçimlerinden farklı olarak sistematik derlemeler, araştırma sonuçlarının düzenlenmesi ve sistematik hale getirilmesi için titiz bir protokole (standart bir aşamalar kümesi) dayanır. Bu nedenle, sistematik bir incelemeyi tanımlamak için ilk kriter, inceleme sürecinin tekrarlanabilmesini

garanti eden bir araştırma protokolünün varlığıdır. İkinci kriter, sistematik bir incelemeye dahil edilecek birincil araştırmanın, taranması ve seçilmesinde; elektronik veya basılı kaynaklar yanında, yayınlanmamış materyalleri de içerecek kadar kapsamlı olmasıdır. Amaç, anekdot niteliğindeki kanıtlara güvenmekten ve olumlu vakaların 'özenle seçilmesinden' kaçınmaktır. Diğer bir değişle yanlı seçimden kaçınmak sistematik derleme için önem arz eder. Üçüncü kriter; sistematik bir incelemede birincil (köken) araştırmanın dahil edilmesine yönelik açık kriterler oluşturulmalıdır. Birincil araştırmanın kalitesi çalışmanın şekillendirilmesinde belirleyici bir rol oynar. Bu araştırmanın yalnızca konu açısından değil, aynı zamanda gerçekleştirildiği titizlik ve başarı açısından da derlemeye uygun olması gerekir. Dördüncüsü; sistematik bir gözden geçirmenin birincil araştırmanın bir analizini içermesi gerekir. Analiz, nicel (en yaygın olarak meta-analiz) veya nitel (örneğin, tematik sentez) olabilir. Beşinci olarak ise, sistematik bir gözden geçirme, birincil araştırmada yer alan bilgilerin bir sentezini içermelidir. Bu nedenle, sistematik bir gözden geçirme, birincil araştırma bulgularının basit özetinin ötesine geçmelidir. Sentez faaliyetlerinin örnekleri şunları içerir: belirli bir tedavinin etkisinin büyüklüğünü değerlendirmek, belirli bir sonucun nedenlerini değerlendirmek, farklı çalışmalar arasındaki tutarlılığı değerlendirmek ve birincil verilerin

kalitesini değerlendirmek. Temel bulguları sunmanın yanı sıra, sistematik bir gözden geçirme, çalışmalarındaki farklı sonuçların nedenlerini ve mevcut çalışmanın sınırlarını belirlemelidir (Hansen ve Trifkovic, 2013).

Bu adımlar ile ortaya çıkarılan sonuçların sunulmasında bilginin doğru şekilde aktarılması amacıyla tartışma bölümünün çeşitli kriterleri içermesi gerekir.

Tartışma bölümü için kontrol listesi şunlardan oluşmaktadır;

- Sistematik derlemenin ana bulguları,
- Sistematik derlemenin güçlü ve zayıf yönleri,
- Kanıtın güçlü ve zayıf yönleri,
- Bulguların mevcut kanıtlar çerçevesinde tartışılması,
- Bulguların uygulanabilirliği,
- Bulguların uygulamaya ve kliniğe dâhil edilmesi,
- Daha sonraki araştırmalar için öneriler,
- Sonuçlar; yalnızca bu sistematik derlemenin ortaya çıkardığı kanıta dayalı olmalıdır (Karaçam, 2013).

Sistematik incelemeler, akademik çevrelerde çok geniş olarak kullanılmaktadır (Şekil 4, Şekil 5). Bunun yanı sıra karar alıcılar ve uygulayıcılar gibi araştırmanın akademik olmayan kullanıcıları karar verme sürecini etkileyebilmek için sıklıkla görevlendirilirler. Cochrane Collaboration¹ ise, kullanıcı katılımına vurgu yaparak yazarları, tüketiciler ve klinisyenler gibi kullanıcıların görüşlerini dahil etmeye teşvik etmektedir (Shuster, 2011). Cochrane incelemeleri, basılı dergilerde yayınlanan sistematik incelemelere göre daha büyük metodolojik titizlik içermesi ve daha sık güncellemeler içermesi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (Jadad ve ark., 1998). Farklı kuruluşlar sistematik incelemeler yürütürken, farklı incelemelerin güvenilirliği ile ilgili sorular sıklıkla ortaya çıkar. Bu durumu açıklamak için örnek verilecek olursa, ilaç denemelerinin endüstri tarafından finanse edilen incelemeleri, daha az şeffaf olduklarından ve karşılık gelen Cochrane incelemelerine göre daha olumlu sonuçlara sahip olduklarından, kararlara rehberlik etme açısından güvenilirlikleri sınırlı görülmektedir (Milo ve ark., 2010). Ancak yalnızca endüstri tarafından finanse edilen incelemeler değil, aynı zamanda hakemli dergilerde yayınlanan incelemeler de ciddi metodolojik kusurlar barındırabilmektedir (Jadad ve ark., 1998).

RAPORLAMA

Uluslararası literatürde, sistematik derleme ve meta-analiz araştırmalarının sunumunun (araştırma raporunun yazımı) PRISMA Bildirimi kontrol listesine (PRISMA Statement: Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis) göre yapılması önerilmektedir (PRISMA, 2022). PRISMA Bildirimi'nin amacı sistematik derleme ve meta-analiz araştırmalarının sunumunu şekillendirmede yazarlara yardım etmektir. Ayrıca PRISMA Bildirimi yayınlanan sistematik derleme ve meta-analiz araştırmalarının eleştirel değerlendirilmesi için de kullanılabilir (Moher ve ark., 2009). Bu kontrol listesinin sistematik derleme hazırlamanın ilk aşamasından itibaren dikkate alınması, özellikle araştırma metodolojisinin gerekliliklerini yerine getirmede çok daha doğru bir yaklaşım olacaktır (Karaçam, 2013).

Sistematik derlemelerin yazılışına bir örnek verilecek olursa Takooree ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada *Piper nigrum*'un (karabiber), biyolojik özellikleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. *P. nigrum*'un geleneksel kullanımları, fitokimyasal bileşimi ve farmakolojik özellikleri hakkındaki bilimsel verileri sistematik olarak gözden geçirilmeye çalışılmıştır. Çalışmada hem tıp hem de veteriner hekimliği için çoğunlukla insanlarda adet görme ve kulak-burun-boğaz bozuklukları ile hayvanlardaki mide-bağırsak bozukluklarında kullanımı açısından en fazla geleneksel *P. nigrum* raporuna sahip ülke olarak, Hindistan temel alınmıştır. *P. nigrum* ve biyoaktif bileşiklerinin önemli farmakolojik özelliklere sahip olduğunun keşfedildiğinden bahsedilmektedir (antimikrobiyal aktivite, biyofilm, bakteriyel akış pompaları [efflux pump], bakteri sürünme ve yüzme motilitelerinin inhibisyonu). Antioksidan enzimlerin *in vivo* gelişimi de ilgili çalışmada raporlanmıştır. *P. nigrum*'un ayrıca sitotoksisite, apoptoz, otofaji ve sinyal yollarına müdahale dahil olmak üzere farklı mekanizmalar yoluyla meme, kolon, servikal ve prostattan bir dizi hücre hattına karşı antikanserijen etki gösterdiğinden bahsedilmiştir. Antidiyabetik özelliği, kolesterol, trigliseritler ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyesindeki azalma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein'deki artış ile kanıtlanmasının yanı sıra *in vivo* olarak da doğrulanmıştır. *P. nigrum*'un tüm bunların yanında anti-inflamatuar, analjezik, antikonvülsan ve nöroprotektif

¹ Cochrane, sağlık uzmanlarını, hastaları ve politika yapıcıları içeren sağlık müdahaleleri hakkında kanıta dayalı seçimleri kolaylaştırmak için tıbbi araştırma bulguları düzenlemek üzere kurulmuş bir İngiliz uluslararası yardım kuruluşudur.

etkilere de sahip olduğu belirtilmiştir. Makaleye göre *P. nigrum*'da tanımlanan başlıca biyoaktif bileşik piperindir, ancak piperik asit, piperlonguminin, pellitorin, piperolein B, piperamid, piperettin ve (-)-kusunokinin gibi biyolojik etki gösteren başka bileşikler de mevcuttur. Araştırılan makalelerde farmakolojik çalışmaların çoğu *in vitro* (n = 60) yürütülürken, yalnızca 21 *in vivo* ve 1 klinik çalışma gerçekleştirildiği görülmüştür. Bu nedenle, farmakokinetik ve farmakodinamik bir yaklaşım kullanan daha fazla *in vivo* deney faydalı olacaktır. Bu çalışmanın sonucunda kesin bir açıklama olarak, *P. nigrum* yalnızca "baharatların kralı" olarak görülmemeli, aynı zamanda potansiyel nutrasötik ve farmasötik uygulamalara sahip bir dizi biyoaktif bileşik içeren tıbbi ajanlar krallığının bir parçası olarak da düşünülmelidir görüşü belirtilmiştir (Takooree ve ark., 2019).

HIZLI DERLEME

Hızlı derlemeler için (*rapid review*) resmi bir tanım yoktur. Bu nedenle, aşağıdaki çalışma tanımı kullanılır. Hızlı bir derleme, kısa bir süre içinde bilgi üretmek için sistematik derleme sürecinin bileşenlerinin basitleştirildiği veya ihmal edildiği bir analiz yöntemidir (Tricco ve ark., 2015). Hızlı derlemeler, standart sistematik derlemelere göre karar verme için daha az zaman ve bu sebeple de daha az bilgi sağlayabilen bir kanıt sentezi biçimidir. Hızlı derleme yöntemleri büyük ölçüde değişiklik gösterir ve genellikle beş haftadan daha kısa sürede yapılır. Genellikle karar alıcıların kanıtları sentezlemek için gerekli süre daha kısa olduğundan sistematik bir inceleme pratik olmayacaktır. Hızlı derleme, sistematik derlemenin aşamalarını atlayarak yani daha az titiz davranarak sistematik derleme sürecini hızlandırır. Hızlı derlemeler, yeni ortaya çıkan araştırma konuları, önceki incelemelerin güncellemeleri, kritik konular, bazı sistematik inceleme yöntemlerini kullanarak bir politika veya uygulama hakkında zaten bilinenleri değerlendirme gibi çalışmalarda kullanılmaktadır (Jadad ve ark., 1998).

HIZLI DERLEME UYGULAMA AŞAMALARI

- Tanımlama yapma
- Dahil etme hariç tutma kriterleri belirleme
- Tarama kriterleri belirleme
- Veri öğeleri ve veri soyutlama süreci
- Tanımlayıcı sonuçları sentezleme
- Zaman aralığı: ≤ 5 hafta (Tricco ve ark., 2015).

Hızlı derlemelerde yaygın olarak kullanılan kısayollar şunlardır:

- Arama kriterlerini daraltma,
- Tarih kısıtlamaları getirme,
- Gözden geçirmeyi tek bir araştırmacıyla yürütme,
- Uzman danışmanlığını ihmal etme (yani, arama stratejisi geliştirme için kütüphaneci),
- Dil kriterlerini daraltma (Örn. sadece İngilizce veya Türkçe),
- Arama ve arama terimi seçiminin yinelemeli sürecinden önce, kalite kontrol listesi kriterlerinin çıkarılması,
- Aranan veri tabanlarının sınırlandırılması (Ganann ve ark., 2010).

Bu kısa yollar, aramadan elde edilen ilk araştırma havuzunu sınırlandıracak, böylece seçim sürecini hızlandıracaktır, ancak aynı zamanda potansiyel olarak ilgili olabilecek çalışmaların dışlanmasına ve bu sebeple de seçim önyargısının ortaya çıkmasına neden olacaktır. Hızlı incelemelerin kaliteden ödün vermediği veya yanlış temsil edici sonuçları sentezlemediği konusunda fikir birliği varken (Haby, 2016), yine de kritik sonuçların daha sonra sistematik incelemeyle doğrulanması tavsiye edilmektedir (Ganann ve ark., 2010).

Hızlı derlemelerin zamandan kazanç sağlama amacı taşıdığı belirtilmişti. Bir çalışma örneği verilecek olursa; etizolam, GABAA reseptörlerinin benzodiazepin bölgesi için yüksek afiniteye sahip bir tienodiazepin türevidir. Genellikle yenibir psikoaktif madde veya bir 'sokak benzodiazepin'i (ana amacı dışında bağımlılık yapıcı madde olarak kullanıldığı) olarak anılır. Tıbbi olmayan kullanım raporları, uyuşturucuya bağlı ölümlerde etizolamın bir bileşen olarak tesbit edilmesi etizolamın daha iyi anlaşılmasına olan ihtiyacı vurgulamaktadır. İlgili çalışmada aşağıda belirtilen iki araştırma sorusunu yanıtlamak ve etizolam hakkında bilinenleri tek bir çalışmada birleştirmek için PubMed ve Google Scholar kullanılarak hızlı bir inceleme yapılmıştır: (i) Etizolamın farmakolojik veya toksikolojik profili diğer benzodiazepinlerden farklı mıdır? ve (ii) Etizolamın tıbbi olmayan kullanımı ile zararlarının doğası ve bağlamı nedir? Etizolam, diazepam ile karşılaştırıldığında anksiyolitik olarak daha yüksek bir potansiyele, ancak daha düşük öldürücülüğe sahiptir. Etizolam kullanımı sonrasında meydana gelen zararlar, ağırlıklı olarak, yasadışı olarak üretilen tabletlerin kullanımıyla ilişkili görülmeyle birlikte

neredeysen yalnızca, karışık ilaç toksisitesi bağlamında ortaya çıkmaktadır. Terapötik dozlarda, etizolamin diğer benzodiazepinlerden daha zararlı olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Etizolamin çoğu zararının, bilinmeyen dozlarda alınan ve diğer maddelerle birleştirilen yasadışı olarak üretilmiş hapların geniş kullanılabilirliği ile ilişkili olduğu görülmektedir. Opioidler ve benzodiazepinlerle birleştirmekten kaçınmayı da içeren mevcut zararlarından koruma tavsiyesi, tıbbi olmayan kullanım kültürünün ortaya çıkması ile ilgili olarak giderek daha da önem kazanmaya devam etmektedir (Nielsen ve McAuley, 2020).

Tüm bu değerlendirmelere bakılacak olursa sağlık bilimlerinde ve diğer bilimlerde yapılacak bir çalışmanın sunulması için kullanılacak yöntemin seçimi çalışmanın içeriği, süresi ve buna ilave edilecek birçok kriter değerlendirilerek yapılmalıdır. Bu üç derleme şeklinin amacı ve içerdiği aşamalar açısından farklılıklar barındırmaktadır. Bunlara ilaveten bu üç derlemenin yazılış süreçlerinde takip ettikleri parametreler de önem arz etmektedir.

META-ANALİZ, SİSTEMATİK DERLEME VE HIZLIDERLEMENİN GÜÇLÜ VE ZAYIFYÖNLERİ

Sistemik derlemeler, yazarların tanımlanmış bir konu hakkındaki tüm ilgili çalışmalarını bir araya getirip sunmasına imkân veren kapsamlı arama stratejilerini içerir (DeLuca ve ark., 2008). Meta-analitik derlemeler ise sistemik incelemeler sonrası yazarların istatistiksel anlamlılık ve alaka düzeyi hakkında bilgi elde etmek için çalışmalar genelinde sonuçları niceliksel olarak değerlendirilmesi ve sentezlenmesine yardımcı olur. Temel araştırma verilerinin sistemik incelemeleri, kapsamlı ikincil analize izin veren, bilgi açısından zengin veri tabanları üretme potansiyeline sahiptir (Haby, 2016). Bununla birlikte uzmanlar, sistemik incelemenin daha çok ilgili çalışmayı tanımlamak ve değerlendirmekle ilgili olduğunu, meta-analizin ise çalışmaların etki boyutunu tahmin etmek için istatistiksel olarak bu çalışmaları birleştirmekle ilgili olduğunu belirtmektedir. Tarihsel olarak bakılacak olursa, istatistiksel belirsizliği azaltmak amacıyla kullanılan kantitatif sentez (meta-analiz), önyargıyı azaltmaya yönelik kullanılan sistemik incelemelerden önce geliştirilmiştir (Rosenfeld, 2004). Hızlı incelemelerde ise ana amaç, adından da anlaşılacağı gibi, bilgiyi sentezlemek için gereken süreyi azaltmaktır.

Yazarlar eğer kapsamlı bir zaman yatırımı yapmadan alanın durumu hakkında genel bir fikir edinmeyi tercih ederlerse, hızlı incelemelerin sistemik yaklaşımlara uygun bir alternatif olacağını söylemek mümkündür. Arama stratejileri, arama özgüllüğünü artırarak oluşturulur, böylece araştırmanın kapsamı daraltılır ve böylece araştırmayla belirlenen alakasız çalışmaların sayısı azaltılır (Haby, 2016). Hızlı bir incelemenin gücü, gözden geçirenin ihtiyaçlarına uyum sağlaması ile değişiklik gösterir ve bu da standartlaştırılmış bir metodoloji eksikliğine neden olur (Mattivi ve Buchberger, 2016). Mevcut bilgi havuzunu kapsamlı bir şekilde incelemek için arama kriterleri ilgili çalışmaları kaçırmayacak kadar hassas olmalıdır. *Medical Subject Headings (MeSH)* gibi arama arayüzlerinde eşanlamlı anahtar kelimeler, dizin terimleri olarak ifade edilen anahtar terimler ve kavramlar, AND, OR ve NOT operatörleri kullanılarak arama sahası oluşturulmalıdır (Ecker ve Skelly, 2010). Arama stratejisi seçilen çalışmalardan birini bile alamazsa, arama stratejisinin daha fazla optimizasyon gerektirdiği anlaşılır. Ardından süreç tekrarlanır, arama stratejisi tatmin edici bir seviyede performans gösterene kadar her tekrarlanan adımda arama stratejisi güncellenir (Finfgeld-Connett ve Johnson, 2013). Bu aşamada seçim önyargısını ve ilgili hataları en aza indirmek için en az iki bağımsız araştırmacının değerlendirmeye dahil edilmesi önerilir (Mikolajewicz ve Komarova, 2019).

Sistemik ve hızlı incelemelerde, ilgili çalışmaların seçimi farklı stratejilere dayanırken, sistemik ve hızlı incelemelerden sonra elde edilen verileri sentezlemek için kullanılan istatistiksel yöntemler aynıdır (Mikolajewicz ve Komarova, 2019).

DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

Tüm değerlendirmeler ışığında meta-analizin özellikle veteriner hekimliği alanında ve bunu takiben veteriner farmakoloji ve toksikolojide yeterince üstünde durulmayan bir alan olduğu yorumu ortaya konulabilir. Bu derleme ile meta-analiz, sistemik derleme ve hızlı derlemenin amaçları, yapıları ve farkları ortaya konulmaya çalışılmıştır. Verilen çalışma örnekleriyle de konunun anlaşılmasının pekiştirilmesi amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Akgöz, S., Ercan, İ. & Kan, İ. (2004). Meta-analizi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 30(2), 107-112.
- Bakioğlu, A. & Göktaş, E. (2018). Bir Eğitim Politikası

- Belirleme Yöntemi: Meta Analiz. Medeniyet Eğitim Araştırmaları Dergisi, 1(2), 35-54.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. & Rothstein, H. R. (2021). Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons.
- Card, N. A. (2012). Applied meta-analysis for social science research. New York: The Guilford Press.
- CMA Version 3, (2022). Erişim Adresi: <https://www.meta-analysis.com/> Erişim Tarihi: 28.04.2022.
- Cochran, W. G. (1954). The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*, 10, 101-129.
- De Boer, H. J. & Cotingting, C. (2014). Medicinal plants for women's healthcare in southeast Asia: a meta-analysis of their traditional use, chemical constituents, and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 747-767.
- Deeks, J. J. (2001). Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. *Systematic reviews in health care*, 285-312.
- DeLuca, J. B., Mullins, M. M., Lyles, C. M., Crepaz, N., Kay, L. & Thadiparthi, S. (2008). Developing a comprehensive search strategy for evidence based systematic reviews. *Evidence Based Library and Information Practice*, 3(1), 3-32.
- Durlak, J. A. & C Lipsey, M. W. (1991). A practitioner's guide to meta-analysis. *American Journal of Community Psychology*, 19(3), 291-332.
- Ecker, E. D. & Skelly, A. C. (2010). Conducting a winning literature search. *Evidence-Based Spine-Care Journal*, 1(1), 9.
- Finfgeld-Connett, D. & Johnson, E. D. (2013). Literature search strategies for conducting knowledge-building and theory-generating qualitative systematic reviews. *Journal of Advanced Nursing*, 69(1), 194-204.
- Ganann, R., Ciliska, D. & Thomas, H. (2010). Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. *Implementation Science*, 5(1), 1-10.
- Green, S. (2005). Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Medical Journal*, 46(6), 270.
- Haby, M. (2016). What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and practice: a rapid review. *Health Research Policy and Systems*, 14, 83.
- Haidich, A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29.
- Hansen, H. & Trifkovic, N. (2013). Systematic reviews: Questions, methods and usage. Erişim Adresi: https://mpira.uni-muenchen.de/47993/1/MPRA_paper_47993.pdf Erişim Tarihi: 19.02.2022.
- Heckman, J.J. (1990). Selection Bias and Self-selection. In Eatwell, J., Milgate, M., Newman, P. Editors. *Econometrics*, Springer; 1990 10.1007/978-1-349-20570-7(Chapter 29), 201-224.
- Higgins, J. P. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Erişim Adresi: www.cochrane-handbook.org Erişim Tarihi: 11.02.2022
- Hyland, J. R. (2012). Building on the evidence: Interventions promoting NCLEX success. *Open Journal of Nursing*, 2, 231-238.
- Israel, H. & Richter, R. R. (2011). A guide to understanding meta-analysis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 41(7), 496-504.
- Jadad, A. R., Cook, D. J., Jones, A., Klassen, T. P., Tugwell, P., Moher, M. & Moher, D. (1998). Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA*, 280(3), 278-280.
- Karaçam, Z. (2013). Sistematik derleme metodolojisi: Sistematik derleme hazırlamak için bir rehber. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 6(1), 26-33.
- Lau, J., Ioannidis, J. P. & Schmid, C. H. (1998). Summing up evidence: one answer is not always enough. *The Lancet*, 351(9096), 123-127.
- Lee, Y. H. (2018). An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(2), 277.
- Lockwood, C. & Oh, E. G. (2017). Systematic reviews: Guidelines, tools and checklists for authors. *Nursing & Health Sciences*, 19(3), 273-277.
- Masic, I., Miokovic, M. & Muhamedagic, B. (2008). Evidence based medicine—new approaches and challenges. *Acta Informatica Medica*, 16(4), 219.
- Mattivi, J. T. & Buchberger, B. (2016). Using the AMSTAR checklist for rapid reviews: is it feasible? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 32(4), 276.
- Meta-Disc Version 1.4, (2022) <https://meta-disc.software.informer.com/1.4/> Erişim Tarihi: 12.02.2022.
- Mikolajewicz, N. & Komarova, S. V. (2019). Meta-analytic methodology for basic research: a practical guide. *Frontiers in Physiology*, 10, 203.
- Milo, R., Jorgensen, P., Moran, U., Weber, G. & Springer, M. B. (2010). The database of key numbers in molecular and cell biology. *Nucleic Acids Research*, 38, D750-D753.
- MIX Version 2.0, (2022). <https://www.meta-analysis-made-easy.com/> Erişim Tarihi: 28.04.2022.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.

- PLoS Medicine, 6(7), e1000097.
- NCCTC (2014). Review manager (RevMan)[computer program] Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.
- Nielsen, S. & McAuley, A. (2020). Etizolam: A rapid review on pharmacology, non-medical use and harms. *Drug and Alcohol Review*, 39(4), 330-336.
- Normand, S. L. T. (1999). Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in Medicine*, 18(3), 321-359.
- Pearson, K. (1904) Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal*, 3:1243-1246.
- PRISMA, (2022). www.prisma-statement.org Erişim Tarihi: 12.02.2022.
- Pubmed (2022a). Veteriner Hekimliği Alanında Meta-Analiz Üzerine Yapılan Çalışmaların Yıllara Göre dağılımı ("*meta-analysis in veterinary medicine*" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçları) Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Erişim Tarihi: 12.02.2022
- Pubmed (2022b). Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Alanında Meta-Analiz Üzerine Yapılan Çalışmaların Yıllara Dağılımı ("*meta analysis in veterinary pharmacology and toxicology*" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçlarına göre hazırlanmıştır) Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Erişim Tarihi: 12.02.2022
- Pubmed (2022c). Veteriner Hekimliği Alanında Yıllara Göre Yapılan Sistemik Derleme Sayısı ("*systematic review in veterinary medicine*" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçlarına göre) Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Erişim Tarihi: 12.02.2022
- Pubmed (2022d). Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Alanında Yıllara Göre Sistemik Derleme Çalışma Sayıları Sütun Grafiği ("*systematic review in veterinary pharmacology and toxicology*" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed arama sonuçlarına göre) Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Erişim Tarihi: 12.02.2022
- R Version 4.2.0, (2022). <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/> Erişim Tarihi: 28.04.2022.
- RevMan Version 5, (2022). <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download/download-and-installation> Erişim Tarihi: 12.02.2022.
- Rosenfeld, R. M. (2004). Meta-analysis. *Outcomes Research in Otorhinolaryngology*, 66(4), 186-195.
- Rosenthal, R. & DiMatteo, M. R. (2001). Meta-analysis:Recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu.Rev.Psychol.*, 52:59-82.
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. M., Haynes, R. B. & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal* 312, 71-72.
- Sargeant, J. M. & O'Connor, A. M. (2020). Scoping reviews, systematic reviews, and meta-analysis: Applications in veterinary medicine. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 11.
- SAS Viya, (2022). https://www.sas.com/en_us/software/viya.html Erişim Tarihi: 28.04.2022
- Şen, S. (2019). SPSS ile meta-analiz nasıl yapılır? *Harran Maarif Dergisi*, 4(1), 21-49.
- Shuster, J. J. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews for interventions*, Version 5.1. 0, published 3/2011. Julian PT Higgins and Sally Green, Editors. In: Wiley Online Library.
- Smith, M. L. & Glass, G. V. (1977). Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *American psychologist*, 32(9), 752.
- StataCorp, L. (2017). *Stata Statistical Software: Release 15* College Station, TX, 2017. Erişim Adresi: www.stata.com/features/documentation/(last accessed on 1 March 2018). Erişim Tarihi: 28.04.2022
- Stata Version 17, (2022). <https://www.stata.com/order/> Erişim Tarihi: 28.04.2022
- Takooree, H., Aumeeruddy, M. Z., Rengasamy, K. R., Venugopala, K. N., Jeewon, R., Zengin, G. & Mahomoodally, M. F. (2019). A systematic review on black pepper (*Piper nigrum* L.): From folk uses to pharmacological applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(sup1), S210-S243.
- Tippett, L. (1931) *The Methods of Statistics*, Williams and Norgate, Ltd., London, 1st edition. Sec. 3.5, 53-6, as cited by Birnbaum and by Westberg.
- Tricco, A. C., Antony, J., Zarin, W., Striffler, L., Ghassemi, M., Ivory, J., Perrier, L., Hutton, B., Moher, D. & Straus, S. E. (2015). A scoping review of rapid review methods. *BMC Medicine*, 13(1), 1-15.
- Trikalinos, T. A., Salanti, G., Zintzaras, E. & Ioannidis, J. P. (2008). Meta-analysis methods. *Advances in Genetics*, 60, 311-334.
- Wallace, B. C., Schmid, C. H., Lau, J. & Trikalinos, T. A. (2009). Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data. *BMC Medical Research Methodology*, 9(1), 1-12.
- Wang, J. & Leeflang, M. (2019). Recommended software/packages for meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 4, 22.
- Xu, H., Platt, R. W., Luo, Z. C., William, S. & Fraser, W. D. (2008). "Exploring Heterogeneity in Meta Analyses: Needs, Resources and Challenges". *Paediatric and*

Perinatal Epidemiology, 22/1, 18-28.

Yıldız, N. & Tez, M. (2009). Meta-analizinde kategorik verilerin birleştirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler: Aktif ve pasif sigara içicilerin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi Dergisi, 38(2), 134-146.

Zamora, J., Abraira, V., Muriel, A., Khan, K. & Coomarasamy, A. (2006). Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. BMC Medical Research Methodology, 6(1), 1-12.